

# Methotrexaat + Probenecide

# M 450

MTX = Methotrexaat    HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Aherne GW. Br Med J 1978;1:1097-9.	methotrexaat + probenecide	12 patiënten (inoperabele tumor) onderverdeeld in drie groepen: groep 1 kreeg MTX 200 mg/m <sup>2</sup> als bolus injectie, groep 2 kreeg MTX 200 mg/m <sup>2</sup> als bolus met probenecide* en groep 3 kreeg MTX 200 mg/m <sup>2</sup> als continue infuus (20-24 uur). - toename gemiddelde t <sub>1/2</sub> MTX van 3.75 (groep 1) naar 5.5 uur (groep 2) en toename MTX-spiegel op 24 uur van 0.20 (groep 1) naar 0.88 µmol/l (groep 2). - afname plasma en renale klaring in de eerste 12 uur van 83% (groep 1) naar 58% (groep 2). * doseringen probenecide: 500 mg oraal 60 min vóór en 5 uur na MTX toediening (n=2), 500 mg iv 15 min vóór MTX toediening (n=1) en 1000 mg iv 60 min vóór MTX toediening (n=1).	3A
Howell SB. Clin Pharmacol Ther 1979;26:641-6.	methotrexaat + probenecide  CSF = cerebrospinal fluid	4 patiënten (3 volwassenen, 1 kind, kanker) kregen HD-MTX (3.0 g/m <sup>2</sup> resp. 500 mg/m <sup>2</sup> ), gevolgd door een kuur HD-MTX met probenecide (1.7 g/m <sup>2</sup> resp. 0.6 g/m <sup>2</sup> , gedurende 4 dagen vóór tot 72 uur na HD-MTX). Met probenecide: - toename plasmaspiegel MTX op 24 uur met 300% (volwassenen) en toename van 2.0 µM (zonder) naar 8 µM (met) bij kind (+400%). - toename CSF spiegel MTX met 2-4x (gelijkwaardig aan stijging serumspiegel), toename CSF t <sub>1/2</sub> MTX van 8.1 naar 9.1 uur (=12%) bij volwassenen. Doel studie: kan probenecide de t <sub>1/2</sub> van MTX in het CSF verlengen? Dit doel is niet bereikt, want toename t <sub>1/2</sub> met slechts 12%. Wel laat studie verhoogde CSFspiegels van MTX zien, gelijkwaardig aan stijging serumspiegels.	3A
Lilly MB. Cancer Chemother Pharmacol 1985;15:220-2.	methotrexaat + probenecide	20 patiënten (kanker, niet behandelbaar), verdeeld in drie groepen: groep A (5) MTX 50 mg/m <sup>2</sup> bolus iv, direct gevolgd door 100 mg/m <sup>2</sup> oraal elke 4 uur (6 doses); groep B (11) kreeg hetzelfde als A, alleen MTX oraal elke 3 uur totaal 8 doses; groep C (4) kreeg hetzelfde als B, alleen bij de 2 <sup>de</sup> kuur voorbehandeling met probenecide 500 mg elke 6 uur (5 doses, start 12 uur voor MTX toediening). Met probenecide: - toename plasmaspiegel MTX 2x, toename AUC MTX met 25%; geen verschil in t <sub>1/2</sub> MTX ('niet verrassend want probenecide al gestopt 12 uur vóór einde MTX'). Geen respons maar ook geen toxiciteit gezien bij patiënten met combinatie (groep C). Plasmaspiegels MTX waren hoger tijdens 3-uurs dosisinterval (groep B). Doel van de studie: behalen van adequate spiegels met oraal MTX en probenecide, dit is niet gelukt. Bij de patiënten op alleen MTX: ernstige beenmergdepressie (4), stomatitis (1), huidtoxiciteit (1).	3A

Overig	Stof	Effect
Basin KS. J Rheumatol 1991;18:609-10.	methotrexaat + probenecide	casus van stomatitis, vrij snel na start probenecide, bij vrouw (67, nierinsufficiëntie) op MTX 7.5 mg/week wegens reumatoïde artritis en probenecide 1 g/dag wegens hyperurikemie. MTX tijdelijk 2 weken gestaakt. Na heupoperatie ontslag uit zkh, 5 weken later stomatitis, mondulcera, afname leukocyten van $10 \times 10^9/l$ naar $1.7 \times 10^9/l$ , afname Hb van 99 g/l naar 71 g/l, afname bloedplaatjes van $868 \times 10^9/l$ naar $13 \times 10^9/l$ , MCV 90 Fl. Bloedwaarden voor combinatie waren normaal. Alle medicatie gestaakt. MTX (5 mg, iv) na 2 maanden herstart, probenecide niet, geen toxiciteit. Comedicatie: cimetidine 600 mg/dag, salsalaat 2 g/dag → Werkgroep Oncolytica Interacties: casus is niet representatief; patiënt had nog andere risicofactoren (salicylaat gebruik, nierinsufficiëntie, hypoalbumine en recente operatie) voor ontwikkelen MTX toxiciteit naast probenecide gebruik. Duurt ook erg lang voordat toxiciteit optreedt. Vandaar draagt deze referentie niet bij aan de onderbouwing van deze interactie.

### Opmerkingen

GIC 28-3-24: in Advies duidelijker onderscheid gemaakt tussen high- en low dose MTX; bij high dose monitort men MTX-spiegels, bij low dose niet.

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 30-9-20: in advies + monitor MTX-spiegels; niet relevant bij intrathecaal; 'Na intrathecale toediening vindt weliswaar aanzienlijke absorptie vanuit de liquor in het bloed plaats, echter uitgaande van 100% absorptie vanuit liquor, betreft het laag gedoseerd MTX in een dosering van 'maar' 15 mg, vaak 1x/3 weken.'

Hansten (probenecide): Usually AVOID!

Stockley: 'an established and clinically important interaction. A marked increase in both the therapeutic and toxic effects of methotrexate can occur. Anticipate the need to reduce the dosage of the methotrexate and monitor the effects well if probenecide is used concurrently, or avoid the combination.'

SPC Emthrexate/methotrexaat-teva: zwakke organische zuren, zoals probenecide, kunnen de tubulaire secretie van MTX verlagen, waardoor de toxiciteit verhoogd kan worden.

Probenecide is alleen als grondstof verkrijgbaar in Nederland en op artsenverklaring bij gebruik icm cidofovir. Pubmed/IDIS: geen aanvullende resultaten.

### Benzbromaron

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 20-7-2011: niet meenemen.

SPC Desuric, SPC MTX, MicroMedex --

Pubmed: 1 studie (Cancer Chemother Pharmacol 1988): toename renale eliminatie MTX en 7-OH-MTX door infusie van benzbromaron in konijnen, evenals ceftriaxon en sulfamethoxazol dat deden. Infusie met probenecide gaf afname renale eliminatie.

Risicogroep	verminderde nierfunctie
-------------	-------------------------

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	30 september 2020