

# MTX + Ciprofloxacin

MFB 778A

MTX = methotrexaat HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Dalle JH. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:321-2.	MTX + ciprofloxacin	<p>- casus 1: huidtoxiciteit, hematologische toxiciteit (leukocyten &lt; 1.2x10<sup>9</sup>/l), nierfalen (creatinine 323 mmol/l) en verhoogde leverenzymen (ALAT 1.344 en ASAT 830 IE/L) bij jongen (15, bij 8e kuur HD-MTX 12 g/m<sup>2</sup> wegens <u>osteosarcoma</u>. Zes dagen hiervoor gestart met ciprofloxacin 500 mg 2dd, prednisolon 20 mg 2dd en fenoxazoline wegens sinusitis. MTX-spiegel op 24 uur bleek &gt; 300 µmol/l. Alle comedatie gestaakt. Herstel MTX-spiegel na 10 dagen. → GIC: vlg tekst 'leukocyten &lt; 1.2 g/l', maar dit moet '1.2x10<sup>9</sup>/l' zijn.</p> <p>- casus 2: hoge MTX-spiegels van 25, 5.3 en 2.84 µmol/l op tijdstip 24 resp. 48 en 72 uur; tevens huidtoxiciteit en verslechterde nierfunctie (creatinine 96 mmol/l) bij meisje (12) bij kuur HD-MTX 12 g/m<sup>2</sup> wegens <u>osteosarcoma</u>. Twee dagen hiervoor gestart met i.v. ciprofloxacin 500 mg 2dd wegens infectie. Herstel MTX-spiegel na 7 dagen, ciprofloxacin niet gestaakt.</p> <p>Bij beide casus zijn (pre)hydratatie, alkaliserende urine en leukovorin rescue therapie ingezet. Verlengde MTX eliminatie alleen bij gelijktijdig gebruik ciprofloxacin; bij andere HD-MTX kuren zijn normale spiegels waargenomen. Beide patiënten hebben geen trimethoprim gekregen. Bij casus 2: volgens de auteurs zijn normale MTX-spiegels &lt;15, 1.5 en 0.15 µmol/l op tijdstip 24 resp. 48 en 72 uur. Er zijn geen gegevens over de nierfunctie vóór toediening MTX.</p>	1D  1D

Overig	Stof	Effect
SPC Ebetrex inj.	MTX + ciprofloxacin	ciprofloxacin vermindert renale tubulaire secretie MTX, monitor
SPC Emthexate PF inj		interactie niet genoemd
SPC Ciproxin oraal	MTX + ciprofloxacin	cipro kan renale tubulaire transport MTX remmen; niet aanbevolen

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 17-1-07: in eerste instantie advies opsplitsen in high dose versus low dose MTX. Bij high dose zal er dan geen advies volgen aangezien er dan na 24, 48 en 72 uur standaard spiegels en nierfunctie bepaald worden. Voor de low dose is geen evidence, hierdoor verdwijnt de noodzaak voor actie is Ja dus wordt dit een Ja/Nee interactie.

Stockley: 'Information appears to be limited to one report..... but monitor for raised methotrexate levels if concurrent use is necessary'.

Pubmed: geen aanvullende informatie, tevens niets voor andere chinolonen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	17 november 2021

# MTX + Amoxicilline/Piperacilline

B

MTX = methotrexaat HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Krämer I. J Oncol Pharm Pract 2021;27:1000-1004. doi: 10.1177/1078155220953878  EURAMOS: the European and American Osteosarcoma Study Group	MTX + piperacilline	casus: man (18j) met osteosarcoom krijgt oa HD-MTX (EURAMOS -1 V4.0 & (neo)adjuvante cycli MAP (MTX/Doxorubicin/Cisplatin) met HD MTX): -na cycli 1-2 (zonder piperacilline): paresthesie graad 2 en spierzwakte; spiegel MTX 7.1 µmol/l 24h na infusie; - 4 weken na operatie 3e cyclus HD-MTX; tevens piperacilline-tazobactam 4.5 g 5x wegens urineweg-infectie, 1 <sup>e</sup> dosis 30 min vóór HD-MTX en de 5 <sup>e</sup> dosis 28 uur na start HD-MTX: nierfalen en neurologische symptomen (dubbel zien), spiegel MTX 76 µmol/l 24h na 3 <sup>e</sup> infusie HD-MTX, spiegel afname niet conform calcium folinaat rescue protocol; ↓spiegel MTX en toxiciteit na staken piperacilline-tazobactam, intensieve calcium folinaat rescue therapie, i.v. hydratatie. -daarna nog 2 cycli HD-MTX zonder piperacilline: geen neurotoxiciteit of andere symptomen van ernstige toxiciteit. Auteurs: nierfalen en neurologische symptomen (dubbel zien) consistent with MTX-gerelateerde toxiciteit; vermijd combinatie ('generally').	1D
Yamamoto K. Ann Pharmacother 1997;31:1261-2.	MTX + piperacilline	verhoogde MTX-spiegels van resp. 1.2 µmol/l op 48 uur en 0.56 µmol/l op 72 uur, bij patiënt (8) op MTX (3 g/m <sup>2</sup> ) en vincristine wegens type B <u>non-Hogkin</u> lymfoom; 1 dag vóór start MTX was gestart met piperacilline (1 g elke 6 uur i.v.) vanwege neutropenie. Hoge spiegels MTX verdwenen na 192 uur (< 0.1 µmol/l) en piperacilline gestaakt 72 uur na MTX-toediening. 4 dagen voor de 3 <sup>e</sup> kuur MTX antibiotica (ceftazidim en tobramycine) gestart. MTX-spiegel binnen 72 uur < 0.1 µmol/l.	1D
Ronchera CL. Ther Drug Monit 1993;15:375-9.	MTX + amoxicilline	verminderde nierfunctie (creatinine 2.2 mg/l), leukopenie (2.1x10 <sup>9</sup> /l), trombocytopenie (69x10 <sup>9</sup> /l), mucositis, stomatitis, oogirritatie, misselijkheid, koorts en huidafwijkingen (oa erythematous rash) bij jongen (16, <u>osteosarcoma</u> ) tijdens 10 <sup>de</sup> kuur HD-MTX (8 g/m <sup>2</sup> ) en gelijktijdig gebruik amoxicilline 1 g elke 6 uur iv (start 6 uur na MTX, in totaal 6 doses). Daarnaast toename t1/2 MTX van 2.38 (kuur 1-9) naar 6.66 (kuur 10) uur en toename plasmaconcentratie MTX (zowel op 24, 48 en 72 uur). Opm: de symptomen van toxiciteit worden ingedeeld als graad 2 volgens de WHO classificatie. De MTX-spiegel was tijdens kuur 10 verhoogd en lag zowel op 24, 48 als 72 uur boven de gehanteerde toxiciteits-criteria van resp. >6.3, >0.77 en >0.33 µmol/l.	1D
Zarychanski R. J Antimicrob Chemother 2006;58:228-30.	MTX + - piperacilline/ tazobactam	verhoogde MTX-spiegels (gem. 0.2 µmol/l) en ↓ MTX klaring van 6.5 naar 0.19 l/uur bij patiënt (50) op oa HD-MTX wegens Burkitt's lymfoom; voor start HD-MTX werd piperacilline/tazobactam gegeven wegens een neutropenie. Na 8 dagen piperacilline/tazobactam gestopt, ↓MTX spiegels onder toxische grens (< 0.05 µmol/l). Bij tweede kuur zonder antibiotica, waren de MTX - spiegels binnen 24 uur onder toxische grens.	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Ebetrex inj. SPC Emthexate PF inj.	MTX + penicillines	- antibiotica zoals penicillines kunnen in individuele gevallen de renale klaring van MTX verminderen - penicillines/amxi/pipera niet genoemd
Mayall B. Med J Aust 1991;155:480-4.	MTX + amoxicilline, flucloxacilline, benzylpenicilline	verschillende casus, waarvan 2 patiënten een penicilline kregen vóór MTX: patiënt 1: huiduitslag en mondulcera, afname Hb, leukocyten, bloedplaatjes, creatinine 0.12 mmol/l bij man na amoxicilline/ clavulaanzuur 1 dag na MTX toediening wegens <u>psoriasis</u> . MTX-spiegel bij opname 0.04 µmol/l. patiënt 5: afname leukocyten en bloedplaatjes bij vrouw op MTX wegens <u>reumatoïde artritis</u> , 1 dag na start amoxicilline, gedurende 7 dagen (oraal). Na 14 dagen nog koorts waarvoor start verschillende antibiotica (flucloxacillin, benzylpenicilline, gentamicine en metronidazol). Op dag 17 MTX-spiegel 0.61 µmol/l. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen 17-1-07: onduidelijk of het gaat om een bijwerking van MTX (patiënt 5 opgenomen vanwege heesheid) of dat er sprake is van een interactie. Bewijs zwak, niet meegenomen.
Herrick AL. Br J Clin Pharmacol 1996;41:223-7.	MTX + flucloxacilline	↓ (significant) AUC MTX met 7.3% (van 1307 naar 1212 µg.h/l), Cmax en tmax werden niet beïnvloed; 10 patiënten met <u>reumatoïde artritis</u> op MTX 7.5 mg/week kregen de ene week flucloxacilline 500 mg 4dd (ged. 2 dagen voorafgaand aan MTX tot 72 uur na MTX) en de andere week placebo.
Lim AY. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1051-5.  Sathi N ea. Rheumatology (Oxford) 2006;45:361-2 (reactie op Lim 2005); author reply 363-4.	MTX + penicillines	MTX-induced pancytopenia bij 25 patiënten; 11 gebruikten foliumzuur en 1 folinezuur. Dosis MTX gem. 12.5 mg/week, gedurende gem. 36 maanden. The severity of pancytopenia correlated with the dose. The numbers of patients with potential risk factors were: renal insufficiency, 8; pre-existing folate deficiency, 7; age >75 yr, 15; hypoalbuminaemia, 18; pre-existing infection with hip prosthesis, 1; possible drug interactions, 18; dosing errors, 1; and polypharmacy, 15. Pancytopenia was detected by routine blood monitoring in 9 patients. There were 7 deaths (28% mortality), 5 from sepsis and 2 from acute myeloid leukaemia. Retrospectieve analyse naar 'the extent of MTX-related pancytopenia' in een universiteitsziekenhuis.

### Opmerkingen

Stockley: 'Information seems to be limited....would seem to indicate that serious interactions between methotrexate and penicillins are uncommon. Not enough evidence to forbid concurrent use but close monitoring is obviously advisable.'

Hansten: gaat over oxacilline, niet in Nederland verkrijgbaar. Verder wordt gemeld dat andere penicillines zoals amoxicilline en piperacilline ook de eliminatie van MTX kunnen beïnvloeden.

Mechanisme: competitie in de renale tubuli tussen zwakke zuren zoals penicillines en MTX. Eliminatie van MTX kan hierdoor afnemen, verhoogde kans op MTX toxiciteit.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# MTX + Doxycycline/Tetracycline

C

MTX = methotrexaat HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Turck M. Hosp Pract 1984;19:175-6.	MTX + tetracycline	koorts, ulceratieve stomatitis, diarree, daling leukocyten naar 1000 en trombocyten naar 30.000 (geen units* en baselinedata bekend) 5 dagen na start tetracycline 500 mg 4dd bij man op MTX 25 mg/week wegens <u>psoriasis</u> . Herstel symptomen na staken MTX, maar psoriasis keerde terug. Later herstart MTX, geen problemen. → GIC: uitgaande van eenheid '/mm <sup>3</sup> ' kom je voor leukocyten op D (1000/mm <sup>3</sup> = 1x10 <sup>9</sup> /l) en voor trombocyten ook op D (30.000/mm <sup>3</sup> = 30x10 <sup>9</sup> /l).	1D
Tortajada-Ituren JJ. Ann Pharmacother 1999;33:804-8.  * geen last van gehad bij eerdere kuren	MTX + doxycycline	braken*, malaise* en erythema* binnen 24 uur na start 11 <sup>e</sup> kuur HD-MTX bij meisje (17, osteosarcoma); toename t1/2(24uur) MTX van 2.46 (kuur 1-10) naar 5.43 uur (kuur 11).Tevens hematologische toxiciteit (Hb 77 g/l, leukocyten 2.7x10 <sup>9</sup> /l, trombocyten 137x10 <sup>9</sup> /l) op dag 6. Twee dagen vóór 11 <sup>e</sup> kuur HD-MTX (18 g) gestart met doxycycline i.v. 100 mg 2dd en oculaire preparaten wegens ooginfectie. Colestyramine toegediend ter bevordering eliminatie MTX, en wegens vermoeden interactie doxycycline gestaakt 48 uur na MTX. Verblijf in ziekenhuis was langer (11 dagen) tov voorgaande 11 kuren (gem. 7.7 dagen). Kuur 12 moest 18 dagen worden uitgesteld. Gezorgd is voor (pre)hydratatie, alkalisering urine en leukovorin rescue therapie. Volgens auteurs is verhoogd risico op toxiciteit bij t1/2(24 uur) > 2.5 uur. → GIC: auteurs hanteren WHO-criteria bij hematologische toxiciteit en komen uit op graad 2; uitgaande van CTC komen wij op score D (Hb = D, leukocyten = C en trombocyten = B; de meest ernstige telt).	1D

Overig	Stof	Effect
O'Dell JR. Arthritis Rheum 2006;54:621-7.	MTX + doxycycline	66 patiënten met <u>reumatoïde artritis</u> (< 1 jaar) verdeeld in drie groepen. Groep 1 MTX + doxycycline 100 mg 2dd (n=24), groep 2 MTX + doxycycline 20 mg 2dd (n=18) en groep 3 MTX + placebo (n=24). Studie gestopt bij 8 patiënten (resp. 4, 2, 2) wegens toxiciteit o.a. verhoogde ALT spiegels (3), fotosensitiviteit (1). Primair eindpunt: 50% verbetering in American College of Rheumatology response (ACR50). ACR50 in groep 1 41.6%, in groep 2 38.9% en groep 3 12.5%. Geen MTX-spiegels weergegeven.
SPC Ebetrex inj. SPC Emthexate PF inj.	MTX + tetracyclines	- orale antibiotica, waaronder tetracyclines, kunnen de darmflora beïnvloeden en de MTX (re)absorptie belemmeren. - tetracyclines kunnen MTX verdringen uit eiwitbinding

## Opmerkingen

Stockley: 'Concurrent use need not be avoided, but it should be well monitored.' Noemt ref. uit tabel Onderbouwend.

Pubmed: geen aanvullende resultaten.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# MTX + Vancomycine

D

MTX = methotrexaat HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Blum R. Ann Oncol 2002;13:327-30.	MTX + vancomycine	#1: mucositis, ↓klaring MTX (MTX spiegels >0.2 µmol/l gedurende 231 uur) en glomulaire filtratiesnelheid van 64 ml/min na toediening 5 doses vancomycine (dag 168-170) bij man op HD-MTX (weer op dag 176). Patiënt (29) kreeg naast HD-MTX (12 g/m <sup>2</sup> ) tevens cisplatine, adriamycine en ifosfamide wegens osteosarcoma. Vancomycine (1g 2dd, totaal 5 doses) vanwege infectie/neutropenie. De klaring MTX tijdens eerste kuren was goed (MTX spiegels binnen 72 uur < 0.2 µmol/l).	1D
		#2: mucositis, ↓klaring MTX (MTX spiegels > 0.2 µmol/l gedurende 170 uur) en glomulaire filtratiesnelheid van 87 ml/min na toediening 10 doses vancomycine (dag 225-230) bij vrouw op HD-MTX (weer op dag 233). Patiënte (29) kreeg naast HD-MTX (12 g/m <sup>2</sup> ) tevens cisplatin, adriamycine en ifosfamide wegens osteosarcoma. Vancomycine (0.75-1g 2dd, totaal 10 doses) werd gegeven vanwege infectie. Klaring MTX tijdens eerste kuren was goed (MTX spiegels binnen 72 uur < 0.2 µmol/l). Auteurs: risico van toxiciteit is groter bij serum spiegels MTX boven 20 en 2 µmol/l op resp. 24 en 48 uur na toediening. Hypothese: vancomycine kan subklinische nefrotoxiciteit veroorzaken, dit kan de renale uitscheiding van MTX beïnvloeden. →GIC: toedieningsweg vancomycine niet beschreven in artikel, maar waarschijnlijk i.v. gezien de indicatie (infectie, neutropenie) en de dosering van 1 g 2dd.	1D

Overig	Stof	Effect
Pagina: 5 Shamash J ea. Ann Oncol 2003;14:169-70. reactie op Blum 2002.	MTX + vancomycine	studie met patienten met kiemceltumoren met oa MTX (10 g/m <sup>2</sup> ), cisplatin, etoposide, actinomycin; dosis MTX obv GFR. Antibiotica toegediend igv neutropenie; 1e keus ceftazidim + gentamicine, 2e keus ceftazidim + vancomycine. Totaal 8 patiënten behandeld met vancomycine en vervolgens binnen 10 dagen met HD-MTX. Van 4 patiënten zijn gegevens beschikbaar: bij 3 van deze 4 geen verschil in MTX-klaring na voorbehandeling met vanco-mycine. Bij 1 patiënt afname MTX-klaring (spiegel 32 µmol/l na 48 uur), waarschijnlijk door cisplatine toediening en obstructie van de uterus. Auteurs: verschil met cases van Blum 2002 is gebruik van ifosfamide en cisplatine; dit kan zorgen voor renale tubulaire schade, dit verklaart mogelijk de afname MTX klaring.
SPC Ebetrex inj., Vancomycine Sandoz	MTX + vancomycine	vancomycine niet genoemd; MTX niet genoemd

## Opmerkingen

Stockley: noemt Blum 2002 en Shamash 2003. Further study is needed.

Pubmed jan 2019: geen aanvullende resultaten.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# MTX + Ceftriaxon/Nitrofurantoïne

E

MTX = methotrexaat HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gowarty JL. J Oncol Pharm Pract 2019;25:1794-7. doi: 10.1177/1078155218813691	MTX + nitrofurantoïne	verhoogde MTX-spiegels (ong. 3x) na start nitrofurantoïne tijdens 12e cyclus HD MTX bij vrouw (75) met non-Hogkin lymfoom: -met nitrofurantoïne: MTX-spiegel 17.19 µmol/l, 24 uur na infusie resp. 13.64 µmol/l na 27 uur. 10 uur na start nitrofurantoïne 100 mg 2 dd werd 12 <sup>e</sup> cyclus MTX (3 g/m <sup>2</sup> in 4 uur infusie) toegediend. Geen wijziging in nierfunctie of pH urine patiënt. Nitrofurantoïne gestaakt, daarna MTX spiegel 48h (20h na staken nitrofurantoïne) 0.83 µmol/l en 77h 0.09 µmol/l. - zonder nitrofurantoïne: in cyclus 10, 11 en 13 was MTX spiegel 24h na toediening 6.10 ± 1.31 µmol/l. Auteurs: mogelijke mechanismen: gewijzigde MTX klaring door remming van cellulaire transporter OAT3 door nitrofurantoïne waardoor afname renale excretie MTX, zowel nitrofurantoïne als MTX worden renaal uitgescheiden via effluxtransporter BCRP.	1D
Bubik RJ. Am J Health Syst Pharm 2019;76:804-9. doi: 10.1093/ajhp/zxz057.  niet in bezit GIC	MTX + ceftriaxon	abstract, aangevuld met informatie uit Lexicomp: neutropenie, 6-8 dagen na toedienen ceftriaxon vanwege gewrichtsinfectie, bij 2 patiënten op MTX voor inflammatoire artritis. Patiënt 1 kreeg 20 mg MTX/week en patiënt 2 25 mg/week. Na staken ceftriaxon en MTX ging aantal neutrofielen terug naar baseline. Patiënten hadden eerder MTX en ceftriaxon afzonderlijk gebruikt. Auteurs: mogelijk mechanisme: ceftriaxon wordt gedeeltelijk uitgescheiden via OAT3 in de nieren, MTX hoofdzakelijk renaal via OAT1 en 3. Competitie voor deze transporters leidt mogelijk tot accumulatie van MTX.	0D

Overig	Stof	Effect
SPC Ebetrex Sandoz, Injexate	MTX	antibiotica, zoals sulfonamiden en cefalotine, kunnen in individuele gevallen de renale klaring van MTX verminderen, zodat verhoogde serumconcentraties MTX kunnen optreden. Nitrofurantoïne en ceftriaxon niet specifiek genoemd.
Tran HX. J Oncol Pharm Pract 2016;22:801-5.	MTX + ceftriaxon	man krijgt high-dose MTX, doxorubicine en cisplatine (MAP). MTX-spiegel 22 uur na einde infusie: icm ceftriaxon 17.8 en 21.4 umol/l (week 4 resp.5); zonder ceftriaxon 31.4 / 21.8 / 12.3 mmol/l (week 10 resp. 11 resp 16). Auteurs: no clinically significant change in MTX clearance. Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: niet onderbouwend; dubieus; antibiotica doen iets op metabolisme

## Opmerkingen

Stockley: geen info over ceftriaxon, alleen over cefotiam (dit is niet idh, vv uit IM).

Lexicomp: monitor for increased methotrexate serum levels and toxicities when combined with nitrofurantoin.

Monitor for evidence of neutropenia with concurrent use of methotrexate and ceftriaxone.

SPC's Furabid en Ceftriaxon Sandoz noemen de interactie niet.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		