

Methotrexaat + Colestyramine/actieve kool

M797

MTX = Methotrexaat HD-MTX = hoge dosis methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Erttmann R. J Cancer Res Clin Oncol 1985;110:48-50.	colestyramine	- casus 1: ernstige colitis na eerste HD-MTX kuur bij meisje (11, osteosarcoma). Daarom colestyramine (2 g elke 6 uur, 6-48 uur na MTX) toegevoegd bij vervolgcuren: geen gastrointestinale toxiciteit meer. De MTX-spiegels 4 en 12 uur na toediening gelijk aan spiegels eerste kuur, MTX spiegel op 48 uur ondetec-teerbaar ($< 2.1 \times 10^{-7} \mu\text{M}$). - casus 2: stomatitis, thoraxpijn, hematologische toxiciteit (hematocrit daalde van 37% naar 30%, nadir trombo-cyten $31 \times 10^9/\text{l}$ en leukocyten $1.4 \times 10^9/\text{l}$) na 12^e kuur HD-MTX bij meisje (15, osteosarcoma). MTX-spiegels op 24 en 43 uur verhoogd (resp. 5.5×10^{-5} en 2.0×10^{-6} M, afgeleid uit fig. 3). Effect toediening folinezuur matig. Daarom colestyramine (2g elke 6 uur, 60-80 uur na MTX toediening) toegevoegd: sterke afname MTX spiegel (65 uur, 9×10^{-7} M, afgeleid uit fig. 3.) - in vitro: 50 $\mu\text{g/ml}$ methotrexaat wordt bijna geheel geklaard door toevoegen 100 $\mu\text{g/ml}$ colestyramine. Colestyramine werd gebruikt om spiegels MTX te verlagen na MTX-toxiciteit, het betreft hier casussen waarbij de interactie gewenst is.	1A 0-
Shinozaki T. Med Pediatr Oncol 2000;34:226-8.	colestyramine	aanhoudende hoge MTX-spiegels - ondanks folinezuur - bij jongen (11, osteosarcoma) op HD-MTX (12 g/m²) gecombineerd met vincristine. Daarom colestyramine gestart (2 g elke 6 uur): afname MTX-spiegel van 103.2 (op 72 uur) naar 12.9 $\mu\text{mol/l}$ (op 125 uur); op dag 15 MTX-spiegel $< 0,1 \mu\text{mol/l}$. Tevens verhoogd serumcreatinine en hypertensie ($> 150/ >110$ mm Hg) na MTX-toediening. Colestyramine werd gebruikt om spiegels MTX te verlagen na MTX-toxiciteit, het betreft hier casussen waarbij de interactie gewenst is.	1A
Gadgil SD. Cancer Treat Rep 1982;66:1169-71. * geen alkaliseren van urine	actieve kool	met actieve kool: afname AUC MTX van 96.15 naar 60.9 mol/l*h, tevens afname MTX spiegels van 5.8 naar 3.18 mol/l op 18 uur en van 1.35 naar 0.38 mol/l op 72 uur. Geen verandering in t_{1/2} MTX. Regime: 15 patiënten (diverse maligniteiten) MTX 1 g/m² in 6-uurs infusie, met folinezuur rescue*. Groep 1 (n=7) tevens actieve kool 25 g (oraal) op 12, 18, 24, 36 en 48 uur. Groep 2 (n=8) was controle.	3A
Overig	Stof	Effect	
Ellman MH. Am J Med 1992;92:337-8.	colestyramine	cytopenie (Hb 6.0 g/dl, leukocyten $1.5 \times 10^9/\text{l}$), afname nierfunctie, tachycardie, dehydratie, orthostase en longfiltraten bij vrouw (61) op alternerend MTX 2,5 en 5 mg/week wegens <u>reumatoïde artritis</u>. Behandeld met granulocyten, bloedplaatjes, antibiotica en colestyramine (4 g/dag), folinezuur en G-CSF. Folinezuur en colestyramine gaven geen directe verbetering. Auteurs: MTX heeft een kleine enterohepatische kringloop, colestyramine kan de reabsorptie van MTX verlagen hierdoor daalt de MTX-spiegel.	

Tortajada-Ituren JJ. Ann Pharmacol 1999;33:804-8.	colestyramine	colestyramine (4 g elke 4 uur) werd gegeven om de enterohepatische kringloop van MTX te onderbreken en de eliminatie te versnellen vanwege verhoogde MTX-spiegels en MTX toxiciteit, ontstaan na combinatie HD-MTX met doxycycline. Effect van colestyramine onduidelijk.
McAnena OJ. Cancer 1987;59:1091-7.	colestyramine	in vitro: lineair verband tussen binding colestyramine en MTX bij toenemende concentratie. Bij studie met ratten liet een afname MTX spiegels na toevoeging van colestyramine aan een dieet.
Grimes DJ. Drug Saf 1990;5:447-54. niet in bezit GIC	actieve kool	door erythematose uitslag, verhoogde MTX-spiegel op 24 uur (574 μ mols/l) en nierfalen bij meisje (18, osteosacroma) werd folinezuur, diurese, hemoperfusie (mbv kool) en hemodialysis en herhaalde dosis actieve kool gegeven. Uitblijven morbiditeit primair te wijten aan folinezuur en intensieve supportieve care, de actieve kool (oraal en via dialyse) droeg weinig bij.

Opmerkingen

Hansten: 'Be alert for alterned response to oral or parenteral MTX'

Stockley: The documentation seems to be limited. in the cases cited colestyramine was deliberately used to reduce serum methotrexate levels, but in some circumstances it might represent an unwanted interaction.

SPC Emthexate/Methotrexate TEVA: geen melding mogelijke interactie

SPC Questran: aangezien colestyramine andere gelijktijdig toegediende middelen kan binden, dienen deze ten minste 1 uur vóór of 4-6 uur na Questran te worden ingenomen.

SPC actieve kool: geen melding mogelijke interactie. Algemeen kan de werking van oraal ingenomen geneesmiddelen afnemen.

SPC Cholestagel (colesevelam) meldt de interactie niet. WFG 29-1-08: colesevelam niet koppelen, want geen onderbouwing.

Mechanisme: de niet-renale eliminatie van MTX wordt bevorderd waarschijnlijk door onderbreking enterohepatische kringloop, waardoor afname MTX-spiegels.

Pubmed/IDIS: geen aanvullende resultaten.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Nee	25 april 2007