

MTX = methotrexaat 7-OH-MTX = inactieve metaboliet MTX

Onderbouwend	Stof	Effect	Code								
<p>Santucci R. Anticancer Res 2010;30:963-5.</p> <p>* gedefinieerd als MTX-spiegel >15 µmol/l op 24 h, >1.5 µmol/l op 48 h en/of >0.15 µmol/l op 72 h, en nierfunctiestoornis (serumcreatinine >1.5 ULN, of verdubbeling serumcreatinine).</p>	<p>MTX + omeprazol, esomeprazol</p>	<p>retrospectieve analyse (non-interventional cohort) naar patiënten die behandeld zijn met glucarpidase vanwege vertraagde MTX-eliminatie*</p> <p>Over 6 jaar tijd zijn 6 cases gevonden, gebruik MTX iv gem 6.34 g/m². Mogelijke oorzaken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1x onvoldoende hydratatie icm omeprazol - 5x PPI-gebruik (2x esomeprazol, 3x omeprazol) - 1x piperacilline/tazobactam icm omeprazol <p>Vertraagde eliminatie/nierfunctiestoornis trad meestal op na de 1e cyclus.</p> <p>Bij 3 patiënten trad geen vertraagde MTX-eliminatie op bij volgende cyclus <u>zonder</u> PPI.</p> <p>Geen cases bij gebruik pantoprazol of lansoprazol.</p> <p>Auteurs bepleiten tijdelijk staken PPI tijdens MTX.</p>	2A								
<p>Santucci R. Anticancer Res 2010;30:3807-10.</p> <p>* gedefinieerd als MTX-spiegel >15 µmol/l op 24 h, >1.5 µmol/l op 48 h en/of >0.15 µmol/l op 72 h.</p>	<p>MTX + pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol</p>	<p>retrospective non-interventional cohort studie naar vertraagde MTX-eliminatie* onder 79 patiënten (197 cycli) die MTX iv >1 g/m² kregen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - vertraagde MTX-eliminatie bij 32 van 197 cycli (16%); hierbij werd een PPI gebruikt bij 17 van 32 cycli (53%) - geen vertraagde MTX-eliminatie bij 165 van 197 cycli; hierbij werd een PPI gebruikt bij 24 van 165 cycli (15%) <p>Conclusie auteurs: we identified co-administration of PPI's as a major risk factor for delayed elimination (odds ratio 6.66, 95% confidence interval 3.13, 14.17). PPI's should not be administered during MTX treatment.</p>	2A								
<p>McBride A. J Pharm Pract 2012;25:477-85. Abstract. doi: 10.1177/0897190012442717</p> <p>GIC: niet in bezit</p>	<p>MTX + omeprazol</p>	<p>man (25, osteosarcoma) krijgt omeprazol profylaxe na 1e cyclus MTX; omeprazol is gestaakt vóór de start MTX van de 2e cyclus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hoge MTX-spiegel op 24h, aanhoudend te hoog gedurende 18 dagen; tevens (tgv hiervan) convulsies, mucositis, acuut nierfalen en trombocytopenie. <p>Naast hydratatie, alkaliseren urine, en leucovorine, behandeling hemodialyse en carboxypeptidase G2.</p> <p>Herstel, nierfunctie normaal binnen 2 maanden.</p> <p>Patiënt kreeg geen MTX meer.</p> <p>Auteurs: vlg Naranjo adverse reaction probability scale is verband tussen MTX-toxiciteit en gebruik omeprazol 'probable' (score 6).</p>	0D								
<p>Suzuki K ea. Br J Clin Pharmacol 2009;67:44-9.</p> <p>n=aantal kuren</p> <p>'vertraagde eliminatie': spiegel MTX ≥ 10 µmol/l (24 uur), ≥ 1 µmol/l (48 uur) of ≥ 0.1 µmol/l (72uur)</p>	<p>MTX + PPI's</p>	<p>171 kuren high-dose MTX in 74 patiënten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • vertraagde (n=41) vs normale eliminatie (n=130): PPI-gebruik 31.7% vs 13.8% <p>risicofactoren voor vertraagde eliminatie met multiple logistische regressie analyse:</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>adjusted OR</td> </tr> <tr> <td>PPI-gebruik</td> <td>2.65</td> </tr> <tr> <td>verhoogd serumcreatinine</td> <td>4.60</td> </tr> <tr> <td>verhoogd AST</td> <td>4.12</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> • MTX + PPI (n=31) vs MTX zonder PPI (n=140): vertraagde eliminatie 41.9% vs 20% <p>Regime: MTX 2000 mg/m² (600-5000 mg/m²) in groep vertraagde eliminatie en 1000 mg/m² (500-5000 mg/m²) in groep normale eliminatie</p>		adjusted OR	PPI-gebruik	2.65	verhoogd serumcreatinine	4.60	verhoogd AST	4.12	3A
	adjusted OR										
PPI-gebruik	2.65										
verhoogd serumcreatinine	4.60										
verhoogd AST	4.12										

<p>Bauters TGM. Pharm World Sci 2008;30:316-8.</p> <p>ALL = acute lymfatische leukemie</p>	<p>MTX + omeprazol</p>	<p>ernstige mucositis en toename MTX-spiegel na start omeprazol bij chemokuur 2, bij jongen (15) met ALL. MTX-spiegel zonder vs met omeprazol: 0.3 vs 10.3 $\mu\text{mol/l}$ op 48 uur en 0.1 vs 3.4 $\mu\text{mol/l}$ op 72 uur. Op dag 7 omeprazol gestaakt, 24 uur hierna bleek MTX-spiegel al meer dan gehalveerd en verdwenen symptomen MTX-toxiciteit geleidelijk. Bij kuur 1 werd ranitidine 150 mg/dag gegeven, dit bleek onvoldoende effectief. Daarom bij kuur 2 omeprazol 20 mg/dag. Regime: high-dose MTX (5 g/m² op dag 8), cyclofosfa-mide, vincristine, daunorubicine, asparaginsae, 'triple intrathecale chemotherapie' en dexamethason. Tevens rescue therapie. Serum-creatinine en leverfunctie-waarden normaal, pH urine > 7. Omeprazol niet meer gegeven na deze tweede kuur, bij vervolgcuren MTX-spiegels normaal (ong. 0.2 $\mu\text{mol/l}$ op 48 uur).</p>	<p>1D</p>
<p>Joerger M. Br J Clin Pharmacol 2006;62:71-80.</p>	<p>MTX + lansoprazol/ omeprazol</p>	<p>hogere MTX-spiegel op 24 uur (2.01 vs 0.66 $\mu\text{mol/l}$) en op 48 uur (0.25 vs 0.12 $\mu\text{mol/l}$) afname klaring MTX met 27% en 7-OH-MTX met 39% Kinetiekstudie met 76 patiënten, waarvan 13 tevens lansoprazol of omeprazol gebruikten.</p>	<p>3A</p>
<p>Breedveld P. Cancer Res 2004;64:5804-11. *breast cancer resistance protein</p>	<p>pantoprazol</p>	<p>klaring MTX loopt deels via BCRP; dit is te remmen door benzimidazolen (ome/pantoprazol): - 1.9-voudige afname klaring MTX in <u>muizen</u> zonder BCRP ('knock out') tov muizen met BCRP ('wildtype') - 1.8-voudige afname klaring MTX bij toediening pantoprazol 3 min vóór MTX in 'wildtype' <u>muizen</u></p>	<p>0A</p>
<p>Beorlegui B. Ann Pharmacother 2000;34:1024-7.</p> <p>Comedicatie: omeprazol, megestrol, sucralfaat</p>	<p>MTX + omeprazol</p>	<p>hoge MTX-spiegels (log 0.1x10⁻⁶, afgeleid uit fig.1), geen MTX toxiciteit, tijdens eerste kuur bij jongen (11 jaar) met osteosarcoma, normale nierfunctie. Patiënt kreeg MTX-infusie 15 g in 4 uur, en voorafgaand aan MTX omeprazol 20 mg 2dd, na MTX 40 mg 2dd. Interactie MTX+omeprazol werd vermoed, folinezuur gegeven op geleide van MTX-spiegel en omeprazol gestopt 24 uur na eerste kuur: afname initiële t_{1/2} MTX van 3.996 naar 2.418 uur (65%). Ranitidine gestart bij vervolgcuren, spiegels MTX normaal. Voorzorgsmaatregelen hydratatie, alkaliseren urine en calciumfolaat rescue therapie.</p>	<p>1A</p>
<p>Reid T. Cancer Chemother Pharmacol 1993;33:82-4.</p>	<p>MTX + omeprazol</p> <p>* omeprazol, senna, levo- thyroxine, aci- clovir, baclofen, Na-docusaat</p>	<p>verhoogde MTX-spiegels (ong. 0.7x10⁻⁶ M op 48 uur, afgeleid uit fig.1) tijdens de eerste kuur, geen toxiciteit, bij man (41, Hodgkin) met normale nierfunctie. Patiënt kreeg MTX, cyclofosfamide, bleomycine, dactinomycine en overige comediatie* wegens osteosarcoma. Extra maatregelen: hydratatie, alkaliseren urine, verhoogde rescue therapie. Omeprazol gestopt na de eerste kuur, bij vervolgcuren MTX-spiegels normaal (ong. 0.2x10⁻⁶ M op 48 uur). Voorzorgsmaatregelen hydratatie, alkaliseren urine en calciumfolaat rescue therapie. Auteurs: MTX is toxisch bij >10⁻⁵M op 24 uur en >5x10⁻⁷M op 48 uur (logaritmische schaal).</p>	<p>1A</p>

Overig	Stof	Effect
<p>Reeves DJ. Br J Clin Pharmacol 2014;78:565-71.</p>	<p>MTX + PPI</p>	<p>Retrospectieve evaluatie naar invloed PPI op eliminatie MTX; data van 56 volwassenen met totaal 201 cycli MTX. Wel vs geen PPI: - MTX-spiegel significant verschillend, nl 8 vs 3.9 umol/l na 24h, en 0.08 vs 0.05 umol/l na 72h - % patiënten met vertraagde eliminatie niet verschillend, nl 19.2 vs 20.2% na 24h, en 36.2 vs 33.7% na 72h</p> <p>PPI-gebruik bleek <u>geen</u> significante voorspeller voor: - tijd tot MTX-spiegel < 0.1 umol/l (analyse mbv Cox regressie, controlling for multiple cycles of MTX per patient). - MTX-spiegel (when the clustering effect of multiple cycles of MTX per patient was controlled for) - vertraagde eliminatie (comparison of patients with delayed elimination at any time point and those without delayed elimination).</p> <p>Auteurs: deze evaluatie onderbouwt niet eerdere bevindingen van een significante interactie; de klinische significantie van een potentiële interactie is waarschijnlijk klein.</p>
<p>Bezabeh S. Oncologist 2012;17:550-4.</p>	<p>MTX + (es)omeprazol, pantoprazol</p>	<p>FDA-analyse: search in AERS (Adverse Event Reporting System) database of spontaneous adverse event reports and the published literature. Gezocht naar cases van MTX-toxiciteit, vermoedelijk door PPI's. Resultaat: 7x voor omeprazol, 5x voor esomeprazol, 2x voor pantoprazol; van deze 14 waren er 11 voor MTX high dose bi kanker en 3 voor andere indicaties (psoriasis, reumatoïde artritis, longfibrose); 2 cases suggereren een mechanisme van PPI-interferentie met MTX eliminatie; bij de meeste cases ontbraken MTX-spiegels en info mbt de re-challenge. Twee cases worden toegelicht: #1 afname MTX klaring bij man (47, Burkitt lymfoom) na toevoeging esomeprazol; geen spiegels vermeld; herstel klaring na staken esomeprazol bij 2^e kuur MTX #2 afname MTX klaring bij jongen (15, large cell lymfoom) bij combinatie met omeprazol tijdens 3^e kuur; bij kuur 1+2 normale klaring (→GIC: zonder omeprazol??); geen problemen bij kuur 3+4 zonder omeprazol. Geen cases gevonden voor (dex)lansoprazol en rabeprazol. Conclusie: bewijs suggereert dat combinatie van MTX (primair high dose) met PPIs de klaring kan verlagen, soms leidend tot MTX toxiciteit. Dit is niet gezien bij vervanging van de PPI door een H2-antagonist. Op basis hiervan heeft de FDA de productinfo ('label') herzien, door de mogelijke interactie PPIs te vermelden.</p>

<p>Ranchon F. Chemotherapy 2011;57:225-9.</p>	<p>MTX + pantoprazol</p> <p>comedicatie fluoxetine en valaciclovir</p>	<p>te hoge MTX-spiegel (20.5 umol/l ipv <1 umol/l) en nierfunctiestoornis (acute toename serumcreatinine, eClcr 23 ml/min), 36h na start 1e infuus MTX (5.04 g in 24h) bij vrouw (53, T-lymfoblastic lymfoom) op pantoprazol 20 mg/dag.</p> <p>Een dag vooraf is urine gealkaliseerd en hydratatie conform protocol (iv bicarbonaat, glucose 5%).</p> <p>Maatregelen: rescue therapie. Wegens aanhoudend te hoge MTX-spiegel ook glucarpidase toegediend, dit gaf snelle afname MTX-spiegel.</p> <p>Patiënt uit ziekenhuis 13 dagen na de infusie, MTX-spiegel <0.3 umol/l en eClcr 35 ml/min. Na 21 dagen herstel nierfunctie, eClcr 62 ml/min. Heeft geen MTX meer gekregen.</p> <p>Auteurs: suggereren interactie met pantoprazol. In hun ziekenhuis wordt het PPI nu tijdelijk gestaakt, of vervangen door ranitidine.</p> <p>Werkgroep Interacties oncologische middelen 14-1-2015 - hematoloog: niet overtuigend, er spelen meerder mechanismen zoals polymorfisme, ook is al MTX intrathecaal gegeven aan deze patiënt; klinisch zien we sowieso bij 10-15% problemen (vertraagde klaring).</p>
<p>Schellens JHM. Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:337-41.</p>	<p>MTX + pantoprazol</p>	<p>patiënt B: CTC-graad 4-mucositis, toename creatinine van 120 naar 851 umol/l (= creatinineklaring 4 ml/min), leukocyten <0.1x10⁹/l, trombocyten 100x10⁹/l (later 13x10⁹/l), MTX-spiegel 270 umol/l, 8 dagen na start VIM-kuur (MTX, etoposide, ifosfamide) bij vrouw met non-hodgkinlymfoom. Comedicatie oa pantoprazol. Behandeld met bicarbonaat, folinezuur, thymidine, antibiotica. Pantoprazol gestaakt. Beginnend herstel na ong. 12 dagen, MTX-spiegel <0.04 umol/l. Creatinineklaring bij start 43 ml/min. Auteurs: eliminatie MTX was ernstig vertraagd, mogelijk door bij aanvang reeds matige nierfunctie, verslechtering kort na start MTX en door comediatie met pantoprazol. Mogelijk concurreren benzimidazolen met MTX om transporteiwit (zie Suzuki 2009, tabel Onderbouwend). Ook kunnen ifosfamide en etoposide hebben bijgedragen aan beenmergsuppressie en koorts. Voorafgaand aan VIM is DHAP-kuur (cisplatine, cytarabine en dexamethason) gegeven, dit kan de nierfunctie verder hebben gecompromitteerd.</p> <p>→ Werkgroep Interacties oncologische middelen 3-10-07: deze casus zegt weinig over de interactie met pantoprazol, gezien al deze slagen om de arm (comediatie, verminderde nierfunctie etc).</p>
<p>Vakily M. J Clin Pharmacol 2005;45:1179-86.</p>	<p>MTX + lansoprazol, naproxen</p>	<p>28 patiënten met reumatoïde artritis kregen op dag 1 en op dag 7 MTX 7.5-15 mg/week oraal, op dag 1-7 tevens lansoprazol 30 mg 1dd en naproxen 500 mg 2dd. Spiegels MTX en 7-OH-MTX gemeten op dag 1 en 7: alleen significant verschil toename t¹/₂ 7-OH-MTX van 10.7 (dag 1) naar 13.2 (dag 7). De klaring van MTX en 7-OH-MTX werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van lansoprazol en naproxen. Geen toename aantal bijwerkingen t.o.v. MTX alleen.</p>
<p>Tröger U. BMJ 2002;324:1497.</p>	<p>MTX + pantoprazol</p>	<p>casus van myalgie en botpijn, 3-4 uur na eerste MTX-injectie bij man (49) met cutane T-cel lymfoom. Dit hield enkele dagen aan, ook bij vervolkguren. Patiënt kreeg MTX 15 mg 1x per week i.m. en vanwege Barrett-oesofagus ook pantoprazol 20 mg/dag.</p> <p>Na 4e MTX-injectie pantoprazol vervangen door ranitidine, geen problemen. Uiteindelijk na 8 weken een rechallenge, pantoprazol 6 dagen toegediend en vervolgens MTX: toename AUC 7-OH-MTX van 1131 naar 1929 ng.h/ml (= 70% hoger), toename t¹/₂ van 36.4 naar 81.4 uur.</p> <p>→ Werkgroep Oncolytica Interacties (okt.2007): casus duidt niet op MTX-toxiciteit, telt niet mee.</p>

Whelan J. Cancer Chemother Pharmacol 1999;44:88-9.	MTX + omeprazol	man (24, osteosarcoma) behandeld met MTX 12 g 8-uurs infusie. Na 24 uur sterk verhoogde MTX- spiegel (67 nmol/l), folinezuur verhoogd en omeprazol gestopt. Bij de volgende kuur weer verhoogde MTX- spiegel, terwijl patiënt <u>geen</u> omeprazol meer gebruikte. Voorzorgsmaatregelen hydratatie, alkaliseren urine en calciumfolaat rescue therapie. → GIC: geen ondersteuning mogelijke interactie.
Casus uit AMC 2009 (niet gepubliceerd)	MTX + esomeprazol	man (47) met diffuus grootcellig Burkitt-like B-cellymfoom. Tijdens (1e kuur) COPADM I vermindert de nierfunctie. Uitscheiding MTX is vertraagd. Dit wordt toegeschreven aan de verminderde nierfunctie. Maar ook esomeprazol wordt als oorzaak in overweging genomen. Patiënt verbleef 4-5 dagen langer in ziekenhuis vanwege rescue therapie bij blijvend hoge MTX-spiegels. Tijdens (2e kuur) COPADM II wordt esomeprazol niet gegeven. Eliminatie MTX is sneller dan tijdens COPADM I, creatinineklaring bleef 70 ml/min. COPADM 1: mtx, folinezuur, vincristine, cyclofosfamide, doxorubicine, rituximab, cytarabine, prednison en G-SCF. → Werkgroep Interacties oncologische middelen 13-5-2009: niet scoren in tabel, want niet gepubliceerd.
SPC Metoject 2014	MTX + PPI	combinatie met omeprazol heeft geleid tot vertraagde niereliminatie van MTX. Er werd één geval gerapporteerd van in combinatie met pantoprazol geremde niereliminatie van de metaboliet 7-hydroxymethotrexaat met myalgie en rillingen.
SPC Losec, Nexium	MTX + (es)omeprazol	bij enkele patiënten is melding gemaakt van verhoogde MTX-spiegels bij combinatie met PPI's. Bij toediening van MTX in hoge doses, kan tijdelijke onderbreking van (es)omeprazol overwogen worden.

Opmerkingen

GIC 4-8-2023: koppeling MTX HIGH DOSE in het bestand gewijzigd op 1 punt, verwijderd GPK MTX inj.vlst 25 mg/ml (omdat dan ook de pennen en wegwerpspuiten meekwamen), en vervangen door PRK's van deze sterkte in flacons (zodat het signaal uitsluitend opkomt voor de oncologische toepassing). Voorheen kon niet lager dan GPK worden gekoppeld, inmiddels kan dit wel.

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 30-9-20: 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.'

Idem 2-4-2015:

- HIGH DOSE is (pragmatisch): alle parenterale producten met >1000 mg/stuk of concentratie vanaf 50 mg/ml. Onder de producten >1000 mg/stuk valt ook GPK 109568 - METHOTREXAAT INJVLST 25MG/ML, deze GPK bevat flacons (2-20-40 ml) en wegwerpspuiten. De flacons vallen wel onder high dose, de wegwerpspuiten niet. Het is helaas niet mogelijk hierop te 'discrimineren' in het bestand.
- NIET HIGH DOSE (dus niet gekoppeld aan deze interactie): alle producten met totaal <50 mg MTX. Dit zijn METHOTREXAAT INJVLST 2,5MG/ML en METHOTREXAAT INJVLST 50MG/ML (dit zijn uitsluitend wegwerpspuiten en pennen, die worden niet bij kanker toegepast en dus niet als High Dose beschouwd).

Idem 14-1-2015: wordt actie Ja. Advies: vermijd PPI rondom MTX-kuur. Niet te veel details geven 'hoever vooraf staken/wanneer weer starten', verschilt per centrum. Hematoloog: bij voorkeur PPI vermijden rondom MTX-kuur, wij geven altijd antagel. Zien geregeld vertraagde MTX-eliminatie, onduidelijk of dit door het PPI komt of door polymorfismen*. Studies van Santucci 2010 zijn overtuigender dan de casus van Ranchon 2011.
* zie onder andere

Saleh MM ea. Methylene tetrahydrofolate reductase genotypes frequencies: association with the toxicity of and response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Int J Clin Pharmacol Ther 2014 Dec 5.
Suthandiram S ea. Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies. Pharmacogenomics 2014;15:1479-94. doi: 10.2217/pgs.14.97.

Idem 13-5-2009: ophogen van 3A naar 3D, dit nav informatie uit Bauters 2008. Blijft Actie Nee, mucositis is inherent aan behandeling met MTX high dose.
Er zijn alleen meldingen voor high dose MTX, niet voor low dose. Bij high dose worden MTX-spiegels toch al gemonitord, aan de hand daarvan wordt bijgestuurd. Dus geen actie nodig. Uitsluitend parenterale MTX koppelen, ongeacht de sterkte (2.5 - 5 - 25 - 100 mg/ml) en grondstof.

Stockley: information seems to be limited to these reports; PPI's reduce clearance of MTX. Any changes in methotrexate kinetics are important in terms of the potential for increased toxicity.
SPC Emthexate, Methotrexate-TEVA/ generiek: geen melding interactie met protonpompremmers.
SPC Pantozol, Prezal, Pariet: geen melding mogelijke interactie met MTX.

Pubmed okt. 2014: geen aanvullende resultaten (bekeken voor alle PPI's).

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	30 september 2020