

Nierfunctie: methotrexaat

363

Clcr = creatinineklaring, Cl = klaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Bressolle F ea. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 1998;57:110-3.	3	toename t _{1/2} en afname totale klaring (Cl) na 1-malig methotrexaat 7.5 of 15 mg intramusculair groep 1 (n=7): Clcr < 45 ml/min groep 2 (n=15) Clcr 45-60 ml/min groep 3 (n=25) 61-80 ml/min groep 4 (n=30) Clcr > 80 ml/min t _{1/2} van 11.5 uur (groep 4) naar 12 uur (groep 3), 13.7 uur (groep 2) en 22.7 uur (groep 1). Cl van 206 ml/min (groep 4) naar 171.1 ml/min (groep 3), 162.8 ml/min (groep 2) en 118.5 ml/min (groep 1).	Conclusie auteurs: de afname van de totale klaring is direct gerelateerd aan de afname van de nierfunctie. Advies: bij Clcr < 45 ml/min start MTX met 50% van de normale dosis. Individueel testen wordt aanbevolen om volgende redenen: interindividuele variatie in farmacokinetiek is groot MTX zelf kan afname nierfunctie veroorzaken.

Overig	Opmerkingen
SPC Emthexate	methotrexaat is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. De behandeling van patiënten met verminderde nierfunctie dient met grote voorzichtigheid te gebeuren, en met verlaagde dosis, omdat bij renale dysfunctie de methotrexaatelimiatie verlengd is. Een verminderde nierfunctie, alsook een gelijktijdige inname van geneesmiddelen die eveneens tubulaire secretie ondergaan (zoals zwakke organische zuren), kunnen de serummethotrexaatconcentratie aanmerkelijk verhogen. Er is een zeer goede correlatie tussen de methotrexaatklaring en de endogene creatinineklaring. De methotrexaatklaring varieert sterk en is normaal verlaagd bij hoge doses. Er werd aangetoond dat een vertraagde klaring één van de belangrijkste factoren verantwoordelijk voor methotrexaat toxiciteit is.
Skärby T ea. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Cancer Chemother Pharmacol 2003;51:311-20.	Vertraagde methotrexaatklaring bij kinderen met verhoogd serumcreatinine; de nierfunctie heeft betere voorspellende waarde voor optreden toxiciteit dan de methotrexaatspiegel. Doel studie was niet aanpassing van kinetiek bij verminderde nierfunctie, maar mate waarin achteruitgang van de nierfunctie tijdens/door de methotrexaattherapie de uitscheiding voorspelt.
Felson DT ea, Rheumatoid arthritis clinical trial archive group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995;22:218-23.	Ernstige toxiciteit (oa lever, respiratoir) trad ruwweg 4x vaker op bij patiënten met Clcr 78.6-99.8, 62.6-78.6 en < 62.6 ml/min dan bij patiënten met Clcr > 99.8 ml/min.
Gutierrez-Urena S ea. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996;39:272-6.	Pancytopenie bij 70 reumapatiënten die methotrexaat 5-10 mg/week gebruikten. Bij 54% van deze patiënten was sprake van onderliggende nierfunctiestoornis. Pancytopenie was fataal bij 12 patiënten, waarvan 10 met "renal impairment".

Al-Awadhi A ea. Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy. A regional survey. J Rheumatol 1993;20:1121-5.	Pancytopenie bij 15 reumapatiënten die methotrexaat 7.5-20 mg/week gebruikten en die een serumcreatinine van gemiddeld 120.4 $\mu\text{mol/l}$ (= ong. Clcr 50 ml/min) hadden (controlegroep 82.31 $\mu\text{mol/l}$) 10 patiënten gebruikten ook NSAID's.
---	---

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

Opmerkingen:

- Werkgroep 8-2-2011: bij high dose methotrexaat doseer je de folinezuur-'rescue' op basis van de methotrexaatspiegels. In de praktijk betekent dit dat je bij verminderde nierfunctie het doseringsinterval van methotrexaat verdubbelt. Dit hoeft niet in het advies te worden opgenomen, omdat dat vanzelf gebeurt wanneer je folinezuur-rescue op spiegels baseert.

Clcr < 10 ml/min:

- Winn Chatham W ea. Renal failure: a risk factor for methotrexate toxicity. Arthritis Rheum 2000;43:1185-6. Beschrijving van 3 patiënten met met end-stage renal disease (ESRD) die hemodialyse ondergingen en die methotrexaat 5-7.5 mg per week (IV of IM) kregen vanwege reuma of psoriasis. In alle gevallen trad sepsis op, 1x fataal. In 1 geval werd folinezuur gesuppleerd en bleef het aantal witte bloedcellen (WBC) boven 3.500/mm³; aantal WBC in de andere 2 gevallen: 900/mm³ en 50/mm³.
- Nakamura M ea. Severe pancytopenia caused by a single administration of low dose methotrexate in a patient undergoing hemodialysis. J Rheumatol 1999;26:1424. Bij man die hemodialyse onderging trad pancytopenie op 20 dagen na 1-malig 5 mg methotrexaat oraal vanwege reuma; aantal WBC 110/ μl (uitgangssituatie: 9200/ μl) en metotrexaatspiegel 0.03 $\mu\text{mol/l}$. Conclusie: verminderde klaring methotrexaat is oorzaak van toxiciteit.
- Ellman MH ea. Low-dose methotrexate and severe neutropenia in patients undergoing renal dialysis. Arthritis Rheum 1990;33:1060-1. Beschrijving van 2 casus. 1. Patiënt op continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ontwikkelt beenmergdepressie (aantal WBC van normaal naar 2.000/mm³) 4 dagen na 1-malig 2.5 mg methotrexaat oraal vanwege reuma. 2. Patiënt op hemodialyse ontwikkelt pneumonitis en beenmergdepressie (aantal WBC van 4.9000/mm³ op dag 1 naar 1.9000/mm³ op dag 10) 9 dagen na 1 malig 2.5 mg methotrexaat oraal vanwege polymyositis.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	8 februari 2011