

MTX high dose + Voriconazol

MFB 7834

HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Bogaert DJ. Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28246. doi: 10.1002/psc.28246. letter to editor.</p> <p>EORTC-CLG 58081 protocol: 6-mercaptopurine, i.v. HD- MTX, intrathecaal triple therapy met MTX, cytarabine, methylprednisolon</p>	<p>MTX + voriconazol</p>	<p>casus: man (17 j) met T-cell lymfoblastic lymfoom krijgt EORTC-CLG 58081 protocol met oa HD-MTX; tevens profylaxe met voriconazol, LMWH en ranitidine; profylaxe cotrimoxazol routinematige gestaakt; 7 dagen na 2^e cyclus HD-MTX erytheem, lippen gezwollen en korsten; lesie gediagnostiseerd als herpes simplex, start aciclovir en chemotherapie onderbroken. Drie weken later zonnebrand en terugkeer lesie lip, na geleidelijk herstel chemokuur herstart;</p> <p>2 dagen na 3^e HD-MTX ernstige huidruptie op aan zon blootgestelde huid; ernstig erytheem gezicht en gezwollen en geel-zwarte korsten lippen; scherp omlijnd erytheem op armen, handen, benen, nek, blaren op armen en benen; geen oculaire, orale of genitale lesies;</p> <p>tevens toxische spiegel MTX op 48 h: 4.07 µmol/L, dit was niet gezien bij 2 eerdere cycli. Ondanks behandeling (hyperhydratie, urine alkaliseren, folinezuur) pas na 8 dagen spiegel MTX <0.2 µmol/L (the expected clearance level after 72 hours); deze vertraagde eliminatie MTX komt mogelijk door MTX-geïnduceerde acute nefrotoxiciteit, ondersteund door ↑serum creatinine (0.72→1.07 mg/dL); tevens verhoogde spiegel voriconazol, 6 mg/l (range 2.0-5.5 mg/l);</p> <p>biopsie huid duidt op fototoxiciteit, mogelijk verband met MTX-voriconazol gezien eerder casus (zie Holahan 2015, Hasselt 2013) → laatste cyclus HD-MTX geannuleerd, voriconazol vervangen door dagelijks i.v. caspofungine. Herstel fototoxische lesies na 2 maanden mbv lokale corticosteroiden en uit de zon blijven. Vervolgens caspofungine weer vervangen door profylaxe met oraal voriconazol, dit gaat goed.</p> <p>Auteurs: achteraf gezien had de man al lichte cheilitis na 1^e cyclus, spontaan herstel binnen enkele dagen. Na 2^e cyclus HD-MTX iets heviger cheilitis, foutief beoordeeld als herpes simplex infectie; tevens 1e symptomen erytheem, beoordeeld als zonnebrand. Mogelijk verlaagt voriconazol-geïnduceerde fotosensitiviteit de drempel voor UV reactivering door MTX.</p>	<p>1D</p>
<p>Holahan HM. Int J Dermatol 2015;54: e496- 497. letter to editor</p>	<p>MTX + voriconazol</p>	<p>man (18j) met ALL -moet hematopoietische voorloper cel transplantatie ondergaan, krijgt profylaxe voriconazol; tevens high-dose myeloablatieve chemotherapie conditionering met oa busulfan en cyclofosfamide; cotrimoxazol gestaakt bij opname, start cefepim op dag van transplantatie; profylaxe graft-versus-host disease met thymocytenimmoglobuline, ciclosporine, MTX (op post-transplantatie dagen 1, 3, 6 en 11);</p> <p>2 dagen na transplantatie erytheem en pijn op armen, handen, nek en gezicht: symmetrisch, samenvloeiend erytheem op aan zon-blootgestelde delen, scherp</p>	<p>1D</p>

		omlijnd bij biceps en nek; patient was 5 weken eerder verbrand met vergelijkbare verdeling. Diagnose: UV reactivation most likely secondary to MTX in the setting of voriconazole-induced phototoxicity. Auteurs: MTX is the most likely precipitating drug in our patient given the timing of symptom onset and subsequent improvement after completion of treatment.	
<p>van Hasselt JG. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2878-81.</p> <p>DCOG-ALL-10: HD MTX, thioguanine, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin, vincristine, dexamethason, pegasparaginase DCOG: Dutch Childhood Oncology Group</p> <p>*voriconazol oraal 200 mg 2dd bij >40 kg 150 mg 2dd bij <40 kg.</p> <p>§MTX zowel high- als low- dose MTX. HD MTX: 3000-5000 mg/m² LD MTX: 20-30 mg/m²/week</p>	MTX + voriconazol	<p>-casus 1: jongen (2j) met ALL start DCOG-ALL-10 I met oa HD MTX, en tegelijkertijd start voriconazol profylaxe* op dag 14 na start 2e cyclus HD MTX (70 d. na start voriconazol) erytheem in gezicht, eerst licht maar geleidelijk ernstige fotosensitiviteit en vervolgens ook cheilitis (graad 1); verbetering na lokale behandeling, echter toch terugkeer erytheem in gezicht (fotosensitiviteit graad 1); kort na 3e cyclus HD MTX (100 d. na start vorico) toename erytheem gezicht naar graad 3; na 2-8 dagen geleidelijk herstel. Herpestest negatief.</p> <p>-casus 2: jongen (4j) met Down syndroom en pre-B-ALL krijgt DCOG-ALL-10; intrathecaal MTX op dag 0, 15 en 34 na start voriconazol; op dag 24 cheilitis; geleidelijk minder hevig na lokale behandeling; vervolgens maculaire rash in gezicht, men dacht tgv start cytarabine; op dag 64 na start voriconazol weer intrathecaal MTX: 5 dagen later weer graad 2 cheilitis; op dag 90, vlak na cyclus HD MTX, fotosensitiviteit graad 2-3; geleidelijk herstel fotosensitiviteit 1 week na staken voriconazol profylaxe en behandeling; cheilitis hield nog een week langer aan.</p> <p>retrospectieve analyse: fotosensitiviteit graad 1-3 bij 11 van 23 (48%) kinderen op MTX plus voriconazol, waarvan 6 tevens cheilitis graad 2-3; fotosensitiviteit graad 3 slechts bij 1 van 8 kinderen op alleen voriconazolprofylaxe, niemand cheilitis. Methode: retrospectieve analyse over 6 maanden; 31 kinderen met kanker (meestal ALL), waarvan 23 op MTX[§] plus voriconazol profylaxe*,</p> <p>Auteurs: mechanism of action was not identified.</p>	2D

Overig	Stof	Effect
SPC Methotrexaat Accoord infusie, Metoject pen	MTX	voriconazol niet genoemd. Bw fotosensitiviteit bij <1%
SPC Vfend rev48 26-3-21	voriconazol	MTX niet genoemd. Bw fototoxiciteit bij <1%
www.fungalpharmacology.org/tool. Geraadpleegd augustus 2021	MTX + voriconazol	monitor for increased skin toxicity and adjust dose of MTX/ voriconazole if necessary. Probable mechanism: unknown. Gebaseerd op: van Hasselt 2013.

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.

Stockley: -

PubMed: niets op de andere azolen & phototoxicity or Drug interaction, behalve 1 hit op isavuconazol waarbij geen effect van isavuconazol op de kinetiek van MTX is gevonden (Yamazaki T. Clin Pharmacol Drug Dev 2017;6:66-75).

Posaconazol

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-3-23: posaconazol wordt in toenemende mate gebruikt ipv voriconazol → in tekst opmerken dat er geen aanwijzingen zijn voor een interactie met posaconazol (posaconazol kan farmacologisch alternatief zijn, maar geen 'microbiologisch alternatief'). Gebruikte literatuur posaconazol:

- Spc Noxafil, Emthexate PF 100 mg/ml: MTX resp. posaconazol niet genoemd.
- Trobisch A. Support Care Cancer 2020;28:2157-61: succesvolle behandeling van invasieve mucormycose met posaconazol intermitterend en amfotericine B bij kind (5) met ALL dat behandeld werd met MTX en mercaptopurine.
- Simmonds L. BMJ Case Rep 2017;2017:bcr2016218658: succesvolle behandeling van Aspergillus niger infectie in hersenen bij vrouw (68) op oa MTX vanwege reumatoïde artritis. Eerst werd gestart met voriconazol oraal, maar dit viel samen met een daling in aantal neutrofielen ($1.5 \times 10^9/L$). Na 10 dagen onderbreking MTX en switch naar posaconazol 300 mg 2dd, na 1 dag 300 mg 1dd; hierna geleidelijk herstel aantal neutrofielen en klinische verbetering. →GIC: niet bekend na hoeveel dagen MTX is herstart, hoe lang posaconazol is gebruikt, en hoelang gelijktijdig MTX met posaconazol.
- Barfield RC. Pediatr Blood Cancer 2007;48:349-53: succesvol gebruik van zowel MTX (en mercaptopurine, vincristine) als posaconazol bij man (21) met relapsed ALL en invasieve Zygomycosis infectie 3 weken na start re-inductie chemotherapie. De man ontving autologe CD133 geselecteerde stamcellen na high-dose consolidatie chemotherapie. Gedurende de hele behandeling kreeg de patient posaconazol plus amfotericine B.
- SWAB. Invasieve schimmelinfecties / 2017. <https://swab.nl/nl/invasieve-schimmelinfecties>. Geraadpleegd 28-6-22. Invasieve aspergillosis: In patients with neutropenia following chemotherapy for AML/MDS or HSCT, posaconazole (until resolution of the neutropenia, or during treatment of severe GVHD, and monitored by TDM where appropriate) may be considered for antifungal prophylaxis, depending on the local incidence of invasive mycoses.
- Candidiasis: Fluconazole (400 mg qd) anti-*Candida* prophylaxis is recommended for allogeneic HSCT recipients during the neutropenic phase who do not receive anti-mold prophylaxis. Prolonged prophylaxis up to 100 days post transplant may be considered.
- Fungal pharmacology. www.fungalpharmacology.org/tool. Geraadpleegd juni 2022: DD1 not applicable (no data on interaction).

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	17 november 2021