

Methotrexaat intoxicatie

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	4
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	5
Auteurs	5
Literatuur.....	8
Bijlagen	8
Revisie	9

Algemeen

Methotrexaat (4-amino-10-methylfolate zuur)(MTX) is een foliumzuurantagonist die de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur vermindert door blokkade van dihydrofoliumzuurreductase. Remming van dit enzym heeft tot gevolg dat de thymidine synthese wordt geremd. Methotrexaat interfereert zodoende met de DNA/RNA synthese.

Methotrexaat is een middel dat in lage wekelijkse doseringen (meestal tot 30 mg/week) bij inflammatoire aandoeningen en in hoge doseringen (≥ 500 mg/m²: high dose therapy) als cytostaticum in de oncologie wordt gebruikt. Intrathecaal worden doseringen van 10-15 mg gebruikt.

Bij inflammatoire aandoeningen krijgt de patiënt naast de methotrexaat standaard ten minste 5 mg foliumzuur oraal per week om toxiciteit te verminderen.

Bij gebruik van een high dose methotrexaat behandelschema worden doseringen toegediend in een 4-36 uur infusie, doseringen die levensbedreigend zijn. Deze toediening wordt daarom gevolgd door een periode variërend van 2 tot 3 dagen waarin folinezuur wordt toegediend. Het toedienen van folinezuur vlak na een high dose-methotrexaat wordt "rescue" therapie genoemd.

Acuut versus chronische intoxicatie

Er kan bij methotrexaat sprake zijn van een acute intoxicatie, door bijvoorbeeld eenmalig hoge i.v. toediening. Een eenmalige acute orale methotrexaat overdosering geeft in de regel slechts lichte

intoxicatieverschijnselen omdat de absorptie van methotrexaat vanuit het maagdarmkanaal verzadigbaar is. Een chronische intoxicatie treedt op als er gedurende een langere periode teveel methotrexaat wordt gebruikt, zoals bijvoorbeeld dagelijks in plaats van wekelijks gebruik of door achteruitgang van nierfunctie. Een acute of chronische intoxicatie behoeven deels een andere aanpak; bij chronische intoxicatie zijn niet alle genoemde diagnostiek en behandelingen zinvol.

Preparaten

*Methotrexaat tabletten: 2.5, 7.5 en 10 mg.

*Methotrexaat drank: 2 mg/mL

*Injectievloeistof voor injectie of infuus: 2.5, 25 en 100 mg per ml; flacon 2,4,8,10,20,40,50 en 200 ml.

*Injectievloeistof: voorgevulde spuit of pen voor sc, iv of im gebruik

- Doseringen: 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg. Concentraties: 7,5, 10, 20, 25, 40 en 50 mg/mL. Injectievolume varieert van 0,15 mL tot 1,5 mL

Synoniemen

Ebetrex

Emthexate

Injexate

Metobject

Toxische dosis

De toxiciteit van methotrexaat wordt bepaald door de methotrexaat plasmaconcentratie EN de tijdsduur die de methotrexaat plasmaconcentratie boven de toxische grensconcentratie blijft. Met andere woorden, een dosis die verspreid over 48 uur is toegediend, is meer toxisch dan dezelfde dosis die in één keer wordt toegediend.

Oraal:

Eenmalig gebruik: Een eenmalige acute orale methotrexaat overdosering induceert in de regel slechts lichte intoxicatieverschijnselen omdat de absorptie van methotrexaat vanuit het maagdarmkanaal verzadigbaar is. Indien meer dan 1000 mg (volwassenen) of 5 mg/kg (kinderen) is ingenomen kan het geven van folinezuur overwogen worden.

Meermalig gebruik: Bij dagelijkse inname van (of geïnjecteerd (subcutaan, intramusculair)) een therapeutische (wekelijkse) methotrexaat dosis, na 3 dagen reeds methotrexaat gerelateerde toxiciteit, met name beenmergdepressie en (soms) maagdarmkanaal gerelateerde effecten.

Indien binnen 1 week, in maximaal 2 giften, de cumulatieve dosis van 25 mg (volwassenen) niet wordt overschreden, worden er geen intoxicatieverschijnselen verwacht. Voor kinderen kan de volgende grens aangehouden worden;

- vanaf 50 kg: 25 mg

- 40-49 kg: 20 mg

- 30-39 kg: 15 mg

- 20-29 kg: 10 mg

of 3-16 jaar: max. 20 mg/m² lichaamsoppervlak

Intraveneus:

Methotrexaat wordt intraveneus gedoseerd als oncolyticum in hoge (toxische!) dosis van 200 mg - 12 g/m² lichaamsoppervlak, in ten minste 0,5-6 uur en wordt gevolgd door folinezuur of levofolinezuur ('rescue'-therapie) ter preventie van complicaties. Ook een (eenmalige) therapeutische parenterale dosis methotrexaat kan leiden tot klinische toxiciteit.

Intrathecaal:

Dosis groter dan 100 mg (absolute dosis) zijn geassocieerd met toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, eventueel met blijvende neurologische schade. Dosis groter dan 500 mg induceren ernstige (neuro)toxiciteit, vaak geassocieerd met overlijden.

Kinetiek

Absorptie

De absorptie na orale toediening is dosisafhankelijk en variabel, door een verzadigbaar intestinaal absorptie mechanisme en grote inter- en intra-individuele variatie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na een orale methotrexaat dosis van 7,5-80 mg/m² lichaamsoppervlak bedraagt ongeveer 70%. De orale absorptie van doses groter dan 80 mg/m² lichaamsoppervlak is significant lager, met een biologische beschikbaarheid van minder dan 10-20%.

De C_{max} wordt na orale toediening binnen 1-2 uur en na intramusculaire/intraveneuze toediening binnen 0.5-1 uur bereikt.

Metabolisme

Methotrexaat ondergaat hepatisch en intracellulair metabolisme. Intracellulair wordt de polyglutamaatvorm (MTX-PG) gevormd. Methotrexaat wordt voor ongeveer 10 % in de lever omgezet in de inactieve metaboliet 7-hydroxymethotrexaat (7-OH-MTX). Deze metaboliet is slecht wateroplosbaar en kan neerslaan in de niertubuli bij lage urine pH.

V_d

Het verdelingsvolume van methotrexaat is 0.4-0.8 liter per kilogram. Het wordt uitgebreid over weefsels gedistribueerd. De hoogste concentraties methotrexaat worden bereikt in de nieren, lever, galblaas, milt en huid. Methotrexaat diffundeert langzaam naar derde ruimte vloeistoffen (zoals ascites of pleuravocht). Het diffundeert daarna ook langzaam uit deze ruimten, hetgeen tot een verlengde halfwaardetijd leidt. MTX passeert de bloed-hersenbarrière alleen bij hoge intraveneuze doses (>50 mg/m²). Na intrathecale toediening vindt eliminatie plaats door diffusie naar het bloed.

Eiwitbinding

Methotrexaat is voor 50-60% gebonden aan plasmaeiwitten, met name albumine.

Eliminatie

Methotrexaat en zijn metabolieten worden grotendeels renaal geëlimineerd, met name de eerste 12 uur na toediening. Een klein deel (<10%) wordt via de gal in de faeces uitgescheiden en ondergaat een enterohepatische kringloop. Bij hogere orale doses neemt de uitscheiding met de feces toe.

De eliminatie kan verzadigd zijn bij een zeer hoge dosering (20 g). Bij een dosering lager dan 30 mg/m² lichaamsoppervlak is de halfwaardetijd 3-10 uur, bij hogere doses is de halfwaardetijd 8-15 uur. De eliminatie van methotrexaat kan vertraagd zijn door: nierfunctiestoornissen, derde ruimte kinetiek (ascites, oedemen, pleuravocht) en door geneesmiddelen interacties (o.a NSAID's, protonpompremmers en probenicide).

Klinisch beeld

- Acute (orale) intoxicatie: Een eenmalige acute orale methotrexaat intoxicatie geeft meestal alleen lichte intoxicatieverschijnselen omdat de absorptie van methotrexaat vanuit het maagdarmkanaal verzaadigbaar is. Beschreven zijn: levertestafwijkingen, pancytopenie, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, mond- en/of keelirritatie, buikpijn, diarree, rash, tachycardie, pijn op de borst
- Bij acute hoge (intraveneuze) dosis neemt de orgaan toxiciteit ernstig toe.
 - (acuut) nierfalen. Door de ontstane nierinsufficiëntie neemt ook de klaring af met als gevolg langduriger hoge spiegels en verergering toxiciteit.
 - Beenmergdepressie, leidend tot anemie, trombopenie, leucopenie of pancytopenie. Door de ontstane leucopenie ontstaat een verhoogde infectiegevoeligheid met ook een risico op (opportunistische) infecties.
 - Mucositis gehele tractus digestivus. Bloedingen, melena
 - Hepatotoxiciteit. MTX is geassocieerd met acute stijging transaminasen, en chronisch potentieel fatale hepatotoxiciteit.
 - Hersenen: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, convulsies
 - Multiorgaanfalen
- Bij intrathecale toediening worden ook hoofdpijn, rugpijn, verwarring, epileptische aanvallen, coma, tachycardie en hypotensie gezien
- Chronische intoxicatie: mucositis, hepatotoxiciteit, buikpijn, (bloed)-braken, beenmergsuppressie, sepsis, orgaanfalen

Differentiaal diagnose

-

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Het bepalen van de MTX concentratie kan, met name bij acute intoxicatie met high dose therapie, gebruikt worden om de diagnose MTX intoxicatie te bevestigen, en om de therapie met folinezuur te sturen. Bij een chronische intoxicatie is dit minder zinvol, omdat een lage spiegel een ernstige intoxicatie niet uitsluit.

Medium: plasma of serum
Methode: Immuno-Assay
Bepalingsduur: 1-2 uur

Om een methotrexaatconcentratie in micromol/L om te rekenen naar mg/L: delen door 2,2.

Toxische waarden:

Bij accidentele overdosis met lage orale dosis, zoals het dagelijks gebruik van 10-30 mg in plaats van éénmaal per week, zal de serumspiegel 12 uur na inname vaak < 0,2 umol/L zijn, maar dit sluit een ernstige intoxicatie zeker niet uit.

High dose: Na HD-MTX dient altijd folinezuur rescue gestart te worden. Bij bepaalde onderstaande concentraties is risico op toxiciteit (beenmerg, gastro-intestinaal, nier) hoger en reden om folinezuur therapie te intensiveren:

Na intraveneuze hoge dosis kans op toxische effecten indien de concentratie:

Na 24 uur: > 5 $\mu\text{mol/L}$. (2,3 mg/L)

Na 48 uur: > 0.5 $\mu\text{mol/L}$. (0.23 mg/L)

Na 72 uur: > 0.2 $\mu\text{mol/L}$. (0.045 mg/L)

(ref : Howard et al., Preventing and managing toxicities of High-Dose Methotrexate, The oncologist, 2016;21:1471-1482)

Overige diagnostiek

Lab: kreatinine, Na, K, ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, gamma GT, bloedbeeld, arterieel bloedgas

Therapie

Zie ook tabel voor uitgewerkte therapie

1. Algemeen

- Antidotum: Bij een methotrexaat intoxicatie is het essentieel dat folinezuur (= werkzame metaboliet van foliumzuur) wordt gegeven en niet foliumzuur zelf (MTX remt omzetting in deze actieve metaboliet. (zie tabel)

Voor overdoseringen bij laag gedoseerde methotrexaat regimes (chronische intoxicatie) is slechts beperkte evidence beschikbaar. Op grond van de beschikbare literatuur en op farmacokinetische en farmacodynamische gronden lijkt orale therapie met 4 x daags 15 mg oraal folinezuur (Leucovorine®, Rescuvoлин®) in de meeste gevallen afdoende om het effect van methotrexaat te antagoneren.

Folinezuur geeft zelden bijwerkingen. Allergische reacties zijn gemeld en met name bij hogere doseringen kunnen gastro-intestinale klachten optreden. De plasmaspiegel van enkele anti-epileptica, zoals fenytoïne, primidon en fenobarbital kan verminderen, daarom is het belangrijk om plasmaspiegels te controleren bij gelijktijdig gebruik.

- Glucarpidase (carboxypeptidase G2, Voraxaze®). (zie tabel) Alleen zinvol bij acute intoxicatie met hoge methotrexaat spiegel en nierinsufficiëntie. Een recente consensus richtlijn verscherpt de indicatie voor glucarpidase enkel patiënten met > 1,5x verhoogd creatinine in combinatie met een MTX plasmaspiegel die > 10x boven toxisch niveau is. (na 24u > 50 $\mu\text{mol/L}$; na 48u boven 5 $\mu\text{mol/L}$; na 72u > 1 $\mu\text{mol/L}$).

Dient binnen 48-60 uur na de start van een hoge dosis methotrexaat toegediend te worden omdat anders levensbedreigende toxiciteit niet meer voorkomen kan worden. Het metaboliseert (extracellulair) methotrexaat tot inactieve metabolieten. Overgevoelighedsreacties kunnen optreden door de bacteriele oorsprong van het enzym. Na een eerste dosis glucarpidase vindt redistributie van intracellulair methotrexaat naar extracellulair plaats. Geregeld wordt een (kleine) rebound in methotrexaat plasmaconcentratie gezien tot 85 uur na de glucarpidase toediening. Het is belangrijk dat de methotrexaat concentratie na toediening wordt gemeten met behulp van de HPLC techniek, gezien de meting met Immuno Assay na toediening niet zinvol door kruisreactiviteit van een metaboliet van -glucarpidase waardoor overschatte MTX spiegel. Vanwege productietechnische redenen en onduidelijkheid of glucarpidase ook de toxische cellulaire effecten van methotrexaat vermindert is het middel niet geregistreerd in Europa.

TOXICOLOGIE.ORG

Glucarpidase is verkrijgbaar bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) in Utrecht. De behandelend arts neemt contact op met het NVIC tel nr 030-274 88 88. Het NVIC is 24 uur per dag bereikbaar voor medische professionals.

2. *Absorptievermindering*
 - Bij acute orale intoxicatie: overweeg actieve kool en laxeren (zie tabel)
3. *Eliminatieversnelling*
 - Stoppen interacterende co-medicatie (Interfereren met renale eliminatie of verdringen MTX uit plasma-eiwit binding: NSAID's, protonpompremmers, penicillinen, probenicide sulfonamiden, cotrimoxazol, trimethoprim, fenytoïne)
 - Alkaliseren van de urine door middel van natriumbicarbonaat intraveneus streven naar urine pH>7 tot methotrexaat spiegel <0,05 micromol/l is. Hiermee wordt het neerslaan van 7-OH-MTX in de niertubuli voorkomen. (zie tabel)
 - Zorgen voor vaattvulling, door middel van intraveneus vocht toedienen. Hiermee de urine productie op 1-3 ml/kg/uur handhaven
 - Dialyse: peritoneaal dialyse is niet effectief. Acute intermitterende hemodialyse met een high-flux dialyse membraan kan worden overwogen bij een verminderde nierfunctie. Het is belangrijk om dialyse tijdig uit te voeren (lieft binnen 48-72 uur), voor weefseldistributie/intracellulaire opname plaats kan vinden. Sterk redistributie effect na staken dialyse, waardoor rebound verhoging van de methotrexaat spiegel. Deze stijging kan 2 uur na dialyse optreden en na 16 uur een maximale concentratie bereikt hebben.
4. *Symptoombestrijding*
 - Symptomatisch handelen
 - Koorts, mucositis en neutropenie: i.v. antibiotica
 - Ontsteking slijmvliezen: folinezuur mondspoeling of oogdruppels (zie tabel)
 - Beenmergdepressie: 'granulocyten kolonie stimulerende factor (G-CSF)' of 'granulocyten-macrofaag-kolonie stimulerende factor (GM-CSF)' kan het herstel van neutrofielen versnellen.

Tabel

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 jaar	50 g (1 flacon)	Alleen bij acute orale intoxicatie
	< 12 jaar	25 g (1/2 flacon)	
	< 4 jaar	12,5 g (1/4 flacon)	
Natrium sulfaat	> 12 jaar	30 g (bv in 100 ml water)	Alleen bij acute orale intoxicatie
	< 12 jaar	1 g per levensjaar	Concentratie drank 1g = 10 ml
NaHCO ₃ 8,4%		100 ml per keer (4x/24 h)	Streven pH urine > 7; pH 3-4 keer per dag meten Tevens vermijden van inname van

TOXICOLOGIE.ORG

			citrusvruchten, cola en vitamine C preparaten.
Foline zuur oraal		4 dd 15-30 mg	Voor overdoseringen bij laag gedoseerde methotrexaat regimes (chronische intoxicatie)
Folinezuur i.v.		1200 mg/24h continu (of eventueel ook 4 dd 300 mg of 6 dd 200 mg korte infusies) bijstelling op geleide spiegel Continueren totdat MTX spiegels gedaald zijn tot < 0.2 micromol/l.	Er zijn verschillende folinezuurschema's in omloop. Zie ook: vergiftigingen.info
Glucarpidase	Volwassenen Volwassenen en kinderen	50IE/kg lichaamsgewicht in 5 minuten intraveneus toedienen In het geval van intrathecale overdosering: 2000 Units in 12 mL in 5 minuten. Bij zeer grote overdoseringen kan glucarpidase gelijktijdig intraveneus en intrathecally toegediend worden	- Eventueel herhalen na 24 uur als de methotrexaat plasmaconcentratie groter blijft dan 0,1 of 1 micromol/L (0,45 mg/L) óf na 48 uur als de methotrexaat plasmaconcentratie voorafgaande aan de glucarpidase toediening groter was dan 100 micromol/l - Folinezuur toediening wordt 2 uur vóór tot 2 uur na een dosis glucarpidase gestaakt. - combineren met geforceerde diurese
Folinezuur mondspoeling		30 mg per keer, 4 x daags; niet doorslikken na doorspoelen	
Folinezuur oogdruppels	Volwassenen en kinderen ≥ 3 jaar	0,3 mg/ml: 3x/dag 2 druppels in ieder oog	

Auteurs

dr B.J.F. (Bart) van den Bemt, apotheker/onderzoeker
A.T.W.M. Verheijen, internist in opleiding
A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Revisie:

Dr. N. van Herwaarden, reumatoloog in opleiding, klinisch farmacoloog in opleiding
M. ter Avest, ziekenhuisapotheker in opleiding
R. Achterbergh, internist-oncoloog, klinisch farmacoloog i.o.
Dr. E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog
Prof. Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog
Prof. Dr. B.J.F. (Bart) van den Bemt, apotheker/onderzoeker, klinisch farmacoloog

Literatuur

1. Schellens JHM, Beijen JH. Beleid bij methotrexaat intoxicatie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(6):337-41
2. Verduijn MM, Bemt B.J.F. van den, Dijkmans BAC, Waal RIF van der, Horikx A. Methotrexaat, veilig mits juist voorgeschreven. *Ned Tijdschr Geneesku.* 2009;153:A695-
3. Farmacotherapeutisch kompas. Geraadpleegd, mei 2020
4. Richtlijnen medicijnen: Methotrexaat. Nederlandse Vereniging voor reumatologie.
5. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(2):272-6.
6. TDM monografie Methotrexaat van Commissie Analyse en Toxicologie van NVZA (versie 16-10-2014). <http://tdm-monografie.org/monografie/Methotrexaat-MTX>
7. Laghouati S, Demirdjian S, Vassal G. Glucarpidase: a method of rescue from high dose methotrexate. *Eur J Oncology Pharmacy* 2008;2:19
8. Estève MA, Devictor-Pierre B, Galy G, André N, Coze C, Lacarelle B, Bernard JL, Monjanel-Mouterde S. Severe acute toxicity associated with high-dose methotrexate (MTX) therapy: use of therapeutic drug monitoring and test-dose to guide carboxypeptidase G2 rescue and MTX continuation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;(63):39-42
9. Al-Turkmani MR, Law T, Narla A, Kellogg MD. Difficulty Measuring Methotrexate in a Patient with High-Dose Methotrexate-Induced Nephrotoxicity. *Clin Chem* 56: 1792-1794, 2010
10. Howard et al., Preventing and managing toxicities of High-Dose Methotrexate, *The oncologist*, 2016;21:1471-1482
11. Ramsey et al., Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance, *The Oncologist* Jan;23(1):52-61
12. Rodenburg et al. Ernstige complicaties tijdens methotrexaatbehandeling – ook bij langdurig gebruik van een lage dosering. *NTVG* 2017;161:D575
13. Chan et al. What clinicians can learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning., *Clinical Toxicology* 2017;55,2,88-96
14. Fermiano et al. Glucarpidase for the management of elevated methotrexate levels in patients with impaired renal function. *AJHP.* 2014; 71(10):793–8.
15. Wideman et al., Efficacy of Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) in Patients with Acute Kidney Injury After High-Dose Methotrexate Therapy. *Pharmacotherapy* 2014 May ; 34(5): 427–439.
16. Knmp kennisbank, geraadpleegd mei 2020

17. Vergiftigingen.info, geraadpleegd mei 2020
18. CBG Geneesmiddelen informatiebank.

Bijlagen

-

Revisie

Ja, juni 2020