

Verhoogd risico op een methotrexaatintoxicatie op oudere leeftijd

Laure J.M.J. Vorstenbosch ^{a*}, Marieke Kerskes ^b en Michiel W.H. van Beek ^c

^a Coassistent Geriatrie, Catherina Ziekenhuis, Eindhoven.

^b Ziekenhuisapotheker, Catherina Ziekenhuis, Eindhoven.

^c Klinisch geriater/klinisch farmacoloog, Catherina Ziekenhuis, Eindhoven.

* Correspondentie: laure_vorstenbosch@live.nl. Thans: ANIOS (kinder-)intensive care.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Vorstenbosch LJM, Kerskes M, van Beek MWH. Verhoogd risico op een methotrexaatintoxicatie op oudere leeftijd. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1714.

Kernpunten

- Een atypische klachtenpresentatie bij een oudere patiënt die een lage dosering methotrexaat gebruikt dient een alarmbel te zijn voor een mogelijke MTX-intoxicatie.
- Oudere patiënten zijn kwetsbaarder voor het ontwikkelen van een MTX-intoxicatie ten gevolg van farmacokinetische factoren.
- Bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) is er een verhoogd risico op het optreden van een MTX-intoxicatie. Controle van de methotrexaatspiegel bij bekende nierfunctiestoornis dient dan ook overwogen te worden.
- Voor verder begrip van het optreden van bijwerkingen bij gebruik van een lage dosering MTX dient verder onderzoek naar farmacokinetische en farmacogenetische factoren plaats te vinden.

Inleiding

Een lage dosering methotrexaat (MTX) wordt sinds ruim twee decennia vaker toegepast in de behandeling van reumatoïde artritis en psoriasis [1,2]. Ook bij ouderen is dit een veel gebruikte therapie. Het grootste risico bij MTX-gebruik is het ontwikkelen van toxiciteit met daarbij behorende bijwerkingen en uiteindelijk mortaliteit. Oudere patiënten presenteren klachten vaker atypisch, zo ook bij een MTX-intoxicatie. Bij MTX-gebruik is het dan ook zaak om bij klachten te denken aan een overdosering. In dit artikel beschrijven wij een patiënt met een atypische klachtenpresentatie ten gevolge van een MTX-intoxicatie.

ABSTRACT

Increased risk of methotrexate intoxication in the elderly

INTRODUCTION

Over two decades, low dose methotrexate (MTX) has been used as a therapy for rheumatoid arthritis and psoriasis [1,2]. The biggest risk of MTX therapy is the development of toxicity with associated side effects and ultimately mortality. Low dose methotrexate use in elderly patients more often leads to MTX intoxication with serious consequences. For atypical complaints in frail older people using methotrexate, the MTX intoxication should be in the differential diagnosis. In this article we describe a patient presenting with atypical complaints as a result of an MTX intoxication.

DESCRIPTION

A 76-year-old female presents with severe dyspnea, during rehabilitation therapy of a recently experienced stroke. She has heart failure NYHA class II and rheumatoid arthritis. She is treated with a low dose schedule of methotrexate, 10 mg per week combined with folic acid 5 mg three times per week and hydroxychloroquine (Plaquenil) 200 mg once daily. Additional laboratory tests show abnormal values including increased liver values, impaired renal function and bone marrow suppression. Because of known MTX use in combination with the laboratory abnormalities found with unclear underlying cause, an MTX blood level is determined. This appears to be largely increased. Calcium folinate is started intravenously, despite improving blood results the patient does not improve and a palliative policy is followed.

DISCUSSION

For atypical complaints in frail older people using methotrexate, the MTX intoxication should be in the differential diagnosis. Measuring methotrexate levels is unusual in Dutch rheumatology, partly due to the short half-life of MTX. Literature study shows several cases in which inadequate intake of MTX – as well as adequate intake – leads to an MTX intoxication. Decreased kidney function leads to an increased risk of MTX intoxication. Therefore it is, especially in elderly patients with MTX therapy, advisable to frequently check renal function. Dose adjustment should be made in case of impaired renal function and measurement of MTX levels should be considered. Elderly presenting atypical complaints is a common sight. Doctors should ensure that MTX therapy is adequately followed and MTX intoxication must be in the differential diagnosis in elderly with atypical complaint presentation.

CONCLUSION

The risk of developing MTX intoxication in frail elderly is increased despite prescription MTX use. In this category of patients, this often leads to an atypical complaint presentation. For atypical complaints in frail older people using methotrexate, the MTX intoxication should be in the differential diagnosis. Especially with a reduced kidney function, the risk of an MTX-intoxication is higher. In addition, with MTX use the dose regime and actual intake must be extensively requested to prevent fatal consequences.

Casusbeschrijving

Patiënt R, een 76-jarige dame, werd door de revalidatie-kliniek ingestuurd op de spoedeisende hulp van het Catherina Ziekenhuis voor de afdeling geriatrie in verband met kortademigheid bij verdenking pneumonie gecombineerd met decompensatio cordis (hartfalen) en dehydratie. Patiënt verbleef in de revalidatiekliniek na een recent doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (CVA). Verder heeft zij in haar voorgeschiedenis hartfalen New York Heart Association klasse II op basis van een idiopathische cardiomyopathie *de novo* met een linker ventrikel ejectiefraction van 33% en een matige mitralisklepinsufficiëntie, normocytaire anemie, reumatoïde artritis en hypothyreoïdie. Patiënt gebruikt spironolacton 25 mg 1dd, paracetamol 1000 mg 3dd, furosemide 40 mg 1dd, methotrexaat 10 mg eenmaal per week, foliumzuur 5 mg driemaal per week, hydroxychloroquine (Plaquenil) 200 mg 1dd, levothyroxine 100 mcg 1dd, clopidogrel 75 mg 1dd, pantoprazol 40 mg 1dd, Movicolon 1dd zo nodig.

Patiënt vertelt dat de revalidatie langzaam verloopt, daarbij heeft ze nu al langere tijd last van kortademigheid welke in ernst toeneemt. Er is sprake van orthopneu, dyspnoe d'effort, nycturie, oedeem in de benen en forse vermoeidheidsklachten. Patiënt is aan bed/stoel gebonden, ze kan niet zelfstandig staan of lopen en is zorgafhankelijk. Zij is sinds het CVA flink afgevallen en heeft sinds twee dagen groenkleurige diarree.

Bij lichamelijk onderzoek zien we een cachexisch, matig zieke dame met dyspneu een tachypneu. Ze heeft een saturatie van 99% zonder zuurstof. Over de longen wordt vesiculair ademgeruis over alle longvelden gehoord met bilateraal crepitaties, links meer dan rechts. De bloeddruk is liggend 99/65 mmHg met een irregulaire pols van 76 slagen per minuut. Onderzoek van het abdomen laat, behoudens spaarzame peristaltiek en vooral een opvallend ingevallen buik, geen bijzonderheden zien. Haar gewicht is 44 kg en ze heeft een geelgrauwe huidskleur. Haar temperatuur is 35,8 graden. Bij neurologisch onderzoek valt het pre-existente beeld na CVA op met verminderde kracht van de rechterarm en beide benen met verminderde tonus, sensibiliteit en spieratrofie.

Tabel 1 Aanvullend labonderzoek – patiënt R

Bepaling	Patiënt R	Referentiewaarde *
Hb	6,7	7,5-10 mmol/L
Ht	0,32	0,35-0,45 L/L
MCV	96	80-100 fL
trombocyten	39	150-400 * 10 ⁹ /L
leukocyten	10,6	4-10 * 10 ⁹ /L
neutrofielen	9,6	2-7,2 * 10 ⁹ /L
eusinoïelen	0	0-0,5 * 10 ⁹ /L
basoïelen	0,01	0-0,15 * 10 ⁹ /L
lymfocyten	0,59	1-4 * 10 ⁹ /L
monocyten	0,3	0,15-0,9 * 10 ⁹ /L
CRP	110	< 10 mg/L
glucose (niet nuchter)	6,9	< 11 mmol/L
ASAT	94	< 45 U/L
ALAT	160	< 50 U/L
bilirubine (totaal)	83	< 17 µmol/L
bilirubine (geconjugeerd)	52	< 5 µmol/L
alkalisch fosfatase	176	< 125 U/L
gamma GT	214	< 35 U/L
lipase	65	20-180 U/L
albumine	35	35-55 g/L
LD	529	135-225 U/L
CK	332	< 170 U/L
CK-MB	57	< 5 ng/mL
troponine-T	77	< 10 ng/L
NT-proBNP	3900	< 35 pmol/L
creatinine	218	45-80 µmol/L
eGFR (MDRD)	19	> 90 mL/min
ureum	32	2,5-6,4 mmol/L
natrium	135	135-145 mmol/L
kalium	4,4	3,5-5 mmol/L
chloride	97	96-107 mmol/L
calcium	2,19	2,1-2,55 mmol/L
INR	2,6	0,9-1,1 (streef na CVA: 2,5-3,5)
protrombinetijd	36,6	11-14 sec
vitamine B12	710	130-700 pmol/L
folaat	> 45	> 5,9 nmol/L
vitamine B1	139	60-120 nmol/L
TSH	2	0,5-3,9 mU/L
fT4	14	9-24 pmol/L

* Referentiewaarden klinische chemie afkomstig uit het Farmacotherapeutisch Kompas.

Laboratoriumonderzoek liet de volgende bevindingen zien (belangrijkste uitkomsten met referentiewaarden tussen haakjes; tabel 1): CRP = 110 mg/mL (< 10), ASAT = 94 U/L (< 45), ALAT = 160 U/L (< 50), bilirubine totaal = 83 µmol/L (< 17), alkalisch fosfatase = 176 U/L

Tabel 2 Methotrexaatspiegels – patiënt R

Dag van opname **Methotrexaatspiegels**
(referentie: < 0,1 µmol/L) *

2	0,421
3	0,219
6	< 0,05

* Referentiewaarden klinische chemie afkomstig uit het Farmacotherapeutisch Kompas.

(< 125), gamma-GT = 214 U/L (< 35), LD = 529 U/L (135-225), CK = 332 U/L (< 170), NT-proBNP = 3900 pmol/L (< 35), troponine-T = 77 ng/L (< 10), eGFR = 19 mL/min (> 90), ureum = 32 mmol/L (2,5-6,4).

Verder aanvullend onderzoek is verricht in de vorm van abdominale echografie, X-thorax (longfoto) en elektrocardiogram. Abdominale echografie laat steatosis hepatis, ascites en een samengevallen galblaas met forse wand zien, waarbij een cholecystitis niet uit te sluiten/aan te tonen is. Op de X-thorax zijn infiltraten aanwezig in de rechter bovenkwab passende bij een pneumonie, daarnaast een sterk vergrote cor en pleuravocht in sinussen

beiderzijds. Het elektrocardiogram laat atriumfibrilleren plus een verlengde QTc-tijd zien.

Patiënt is opgenomen op de afdeling geriatrie en start met antibiotica, cefuroxim 750 mg 2dd intraveneus. Er is niet gestart met vochtafdrijvende therapie gezien de hypotensie. Gezien de wens van patiënt en familie om geen IC/CCU-opname te verrichten werd er besloten geen inotropie te starten. Gezien alle afwijkingen en het klinische beeld wat patiënt liet zien is er een uitgebreide probleemlijst met differentiaaldiagnose opgesteld. Ondanks de niet typische presentatie van een MTX-intoxicatie, wordt er op dag 2 van de opname een MTX-spiegel bepaald gezien de afwijkende leverparameters en beenmergsuppressie. De methotrexaatspiegel bedraagt 0,421 µmol/L, bij orale lage dosering van MTX dient deze < 0,1 µmol/L te zijn 12 uur na inname. In tabel 2 staat het verloop van de MTX-spiegel.

Gezien de toxische MTX-spiegel is er gestopt met de MTX en hydroxychloroquine en gestart met rescue-therapie, folinezuur 77,5 mg 4dd intraveneus. In tabel 3 staat het beleid bij een MTX-intoxicatie. Ondanks verbetering van de labparameters is er sprake van een verslechterde klinische situatie met Cheyne-stokes-ademhaling. Vanwege deze verslechterde kliniek is er op dag 7 van opname besloten tot een palliatief beleid met een levensverwachting van minder dan drie maanden.

Tabel 3 Beleid bij een methotrexaatintoxicatie [3]

Stap	Actie	Voorbeeld	Mechanisme/overweging
1	stopzetten van interacterende comedatie †	• NSAID's • protonpompremmers	interfereert met de renale eliminatie
2	alkaliseren van de urine ‡	NaHCO ₃ 8,4% intraveneus 100 mL per keer, viermaal/24 uur Streef-pH urine > 7 urine pH-meting à driemaal/24 uur	preventie van neerslag van 7-hydroxymethotrexaat
3	folinezuur intraveneus	1200 mg/24 uur continu intraveneus bijstellen op geleide van methotrexaatspiegel	opheffen van de blokkade van het enzym tetrahydrofolaatreductase
4	methotrexaatspiegelbepaling	iedere 24 uur	voor dosisaanpassing van folinezuur en inschatting van ernst van de intoxicatie
5	folinezuurmondspoeling	30 mg per keer viermaal/dag	rescue, voor hoge concentratie in darmmucosa
6	folinezuuroogdruppels	0,03% oplossing, 3 * 2 druppels beiderzijds	rescue, voor hoge concentratie in conjunctiva
7	thymidine-infuus	8 g/m ² /24 uur continu intraveneus bijstellen op geleide van methotrexaatspiegel	opheffen van de blokkade van endogene thymidinesynthese
8	herstel van de nierfunctie	herstel vochtbalans, eventueel nierfunctie vervangende therapie	
9	behandeling bij vermoeden van bacteriële infectie	antibiotica intraveneus	complicatie die veelal optreedt ten gevolge van mucositis en granulopenie
10	overige extra maatregelen	op geleide van het klinische beeld	

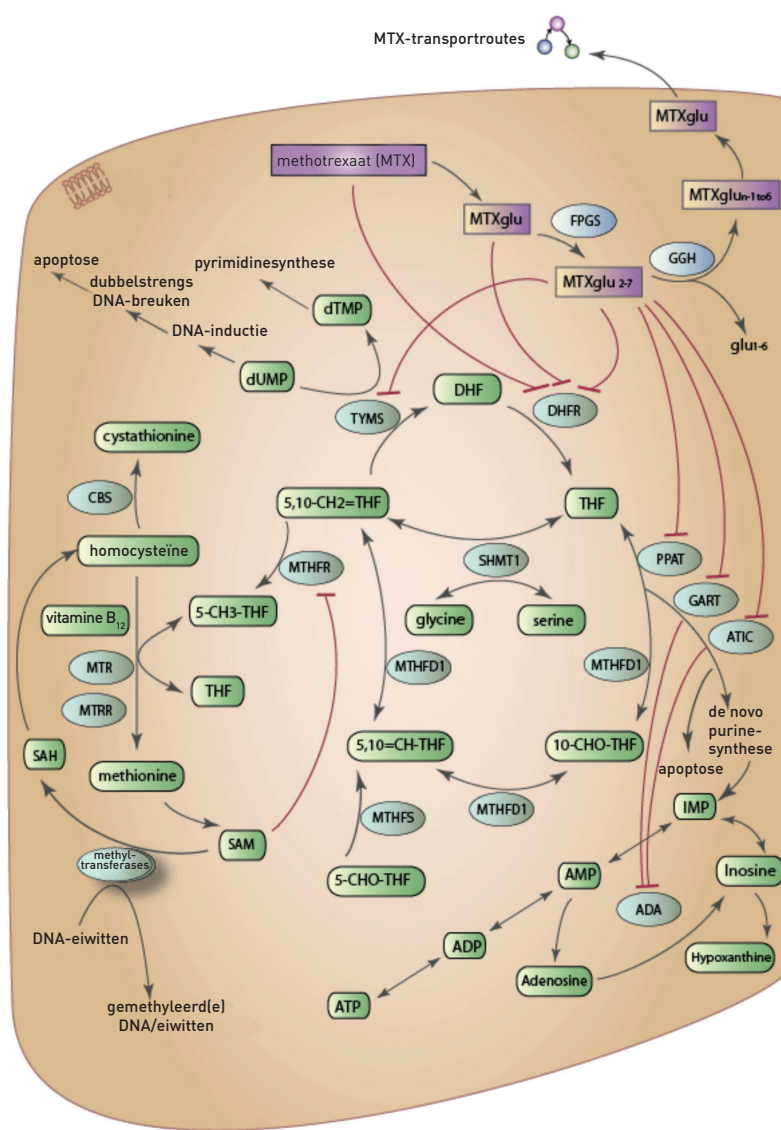
† Zie voor een uitvoerig overzicht van middelen die interactie geven met methotrexaat: www.fk.cvz.nl.

‡ In de praktijk vaak een stap die wordt overgeslagen.

Figuur 1 Methotrexaatmetabolisme [7a]

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van methotrexaat vertonen grote variabiliteit tussen patiënten, ongeacht de toedieningsroute of de ziekte die wordt behandeld. Deze figuur illustreert de mogelijk betrokken genen in het MTX-metabolisme. Het farmacodynamische profiel van MTX kan grotendeels worden verklaard door zijn interacties met enzymen in de folaatroute. Deze genen zijn tot op heden bestudeerd in de behandelingen middels MTX bij kankerpatiënten. Opname van MTX in de cel gaat primair via de folaattransporter SLC19A1, terwijl *efflux* over het celmembraan wordt gemedieerd door verschillende ABC-transporters. Binnen de cellen wordt MTX omgezet in actieve methotrexaat-polyglutamaten (MTXPG's) door folylpolyglutamaatsynthase (FPGS), dat glutamaatresten toevoegt aan MTX.

De primaire werking van MTX is remming van het enzym dihydrofolaatreductase (DHFR), dat zorgt voor de omzetting van dihydrofolaat (DHF) in tetrahydrofolaat (THF). THF is essentieel voor *de novo* purinesynthese. Tevens is THF, in de biologisch actieve vorm 5-methyl-THF, een belangrijk co-enzym in het koolstofmetabolisme. Het MTX-effect hangt af van de functie en expressie van meerdere andere enzymen in het folaatmetabolisme, onder andere methyleentetrahydrofolaatdehydrogenase (MTHFD1), 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR) en thymidylaatsynthetase (TYMS). De actieve metabolieten (MTXPG's) induceren sterkere inhibitie van targetenzymen waaronder TYMS, DHFR alsook GART en ATIC. Uiteindelijk resulteert dit in een afgenomen proteïne- en DNA-methylatie naast verminderde DNA-vorming en DNA-herstel. De actieve metabolieten van MTX blijven vaker langere tijd in de cellen. De afbraak van MTXGP's is afhankelijk van de activiteit van het lysosomale enzym GGH, wat de verwijdering van polyglutamaten katalyseert waarmee MTXGP's omgezet worden naar MTX. MTXPG's zijn onderzocht met betrekking tot klinische resultaten bij reumatoïde artritis en juveniele idiopathische artritis. Hogere concentraties MTXPG's worden in verband gebracht met gunstige uitkomsten alsook een verhoogd risico op gastro-intestinale en hepatische toxiciteit.



Figuur 1 en 2 zijn een Nederlandse versie van het origineel door PharmGKB.

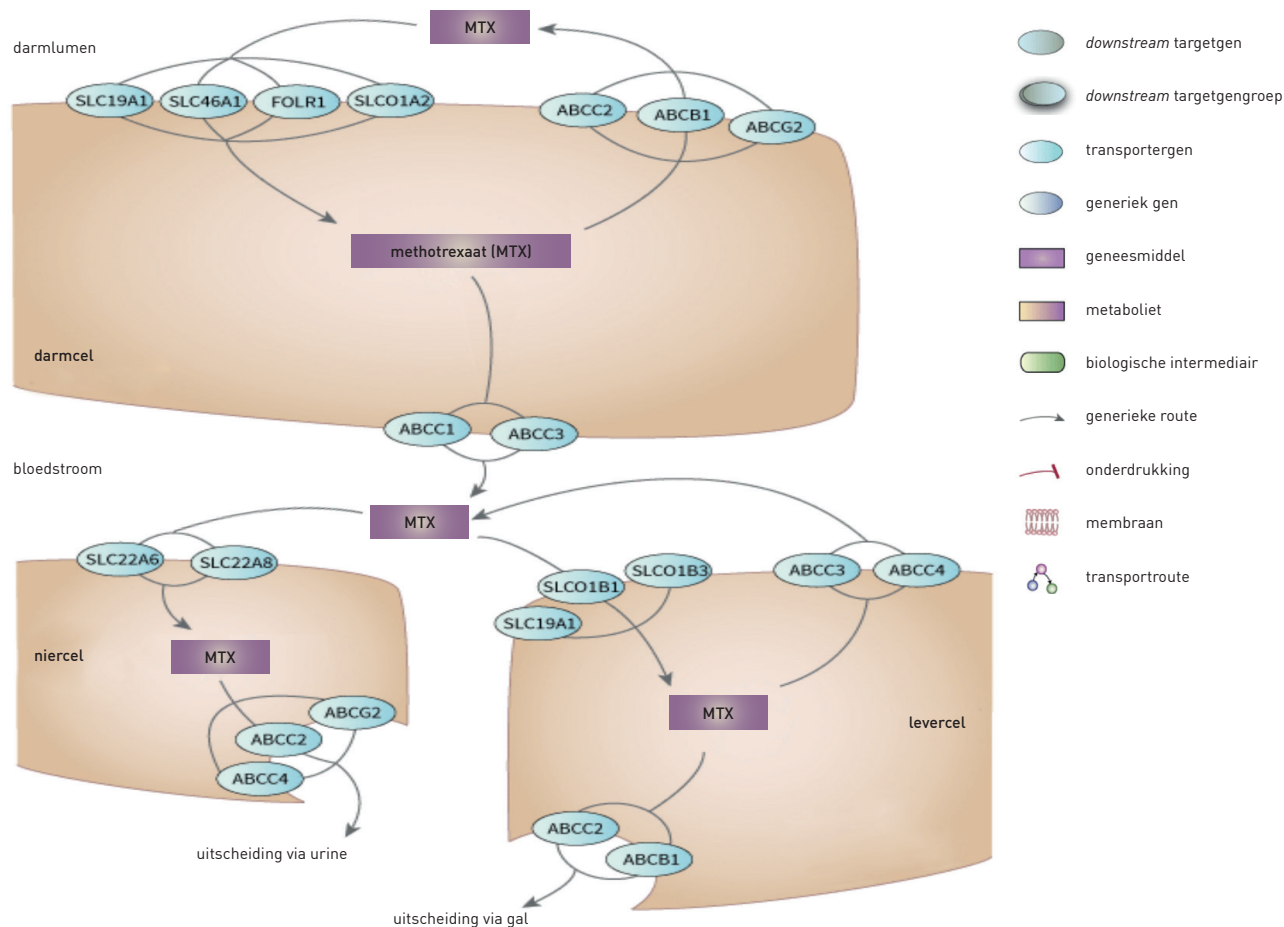
MTX: methotrexaat, MTXglu: methotrexaat-glutamaat, FPGS: folylpolyglutamaatsynthase, GGH: gamma-glutamylhydrolase, DHF: dihydrofolaat, DHFR: dihydrofolaatreductase, TYMS: thymidylaatsynthetase, dUMP: deoxyuridinemonofosfaat, dTMP: deoxythymidinemonofosfaat, THF: tetrahydrofolaat, SHMT1: serine-hydroxymethyltransferase, PPAT: fosforibosylpyrofosfaatamidotransferase, GART: fosforibosylglycinamide-formyltransferase,ATIC: 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase, ADA: adenosine deaminase, IMP: inosinezuur, AMP: adenylzuur, ADP: adenosinedifosfaat, ATP: adenosinetrifosfaat, MTHFD1: methyleentetrahydrofolaatdehydrogenase, MTHFS: methenyltetrahydrofolaatsynthetase, MTHFR: 5,10-methyleen-tetrahydrofolaatreductase, MTR: methioninesynthetase, MTRR: methioninesynthetasereductase, SAH: s-adenosylhomocysteine, SAM: s-adenosylmethionine, CBS: cystathioninebetasynthetase.

Beschouwing

In de afgelopen twee decennia is het gebruik van een lage dosering methotrexaat als therapie voor reumatoïde artritis en psoriasis sterk toegenomen [1,2]. MTX is zelfs

bij veel patiënten eerste keuze therapie geworden, zowel als mono- als combinatietherapie [1]. Ongeveer 30% van de patiënten met reumatoïde artritis die behandeld worden met methotrexaat stopt met de behandeling vanwege

Figuur 2 Methotrexaatopname en -eliminatie [7b]



De biologische beschikbaarheid van methotrexaat oraal gedoseerd hangt af van de enterale absorptie, opname in het bloed alsook van de renale/gastro-intestinale eliminatie. MTX wordt geabsorbeerd vanuit het gastro-intestinale lumen via actief transport gemedieerd door SLC19A1 (gereduceerde folaatdrager). Mogelijk speelt bij de opname van MTX de protongekoppelde folaattransporter SLC46A1 op de apicale membraan van de enterocyten een rol. Vanuit de enterocyten wordt MTX opgenomen in de bloedbaan dan wel weer uitgescheiden in het darmkanaal. Dit transport is afhankelijk van de ABC-transporters, die MTX uit de enterocyten terug in het darmkanaal (ABCC2, ABCB1 en ABCG2) of in het bloed (ABCC1 en ABCG3) verplaatsen.

Eliminatie van MTX vindt primair plaats middels renale glomerulaire filtratie en actieve secretie over de proximale tubulaire cellen. Verschillende renale transporteiwitten hebben een affiniteit voor MTX (SLC22A6, SLC22A8, SLC19A1, ABCG2, ABCC2 en ABCC4). Reeds zijn er een aantal *single-nucleotide polymorphisms* (SNP's) in ABCC2 geassocieerd met vertraagde MTX-klaring. Tevens wordt een deel van de MTX in de bloedbaan opgenomen in de lever waarbij de transporters SLC01B1 en SLC01B3 een rol spelen. Reeds zijn hierin SNP's aangetoond welke tot wel 10% van de variabiliteit tussen patiënten in klaring van een hoge dosis MTX verklaren. Het merendeel van MTX opgenomen in hepatocyten komt terug in de bloedcirculatie middels het ABCC3- en ABCC4-transport-eiwit in de basolaterale membraan. Een klein deel van MTX wordt uitgescheiden in de galwegen via ABCG2 en ABCB1.

MTX: methotrexaat.

bijwerkingen. Het merendeel van de bijwerkingen zijn mild en reversibel, echter in enkele gevallen levensbedreigend [4]. Levensbedreigende bijwerkingen en kans op mortaliteit worden in de literatuur voornamelijk beschreven bij hoge doseringen methotrexaat en niet zozeer bij therapie met lage doseringen [5].

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist met anti-proliferatieve en anti-inflammatoire effecten. Het exacte werkingsmechanisme van lage doseringen methotrexaat blijft onbekend sinds het eerst gedocumenteerde gebruik van methotrexaat als therapie voor reumatoïde artritis in 1951 [6]. MTX verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur (DHF)

Tabel 4 Literatuuronderzoek – overzicht case reports

Artikel	Casus	Oorzaak	Uitingsvorm
[14]	vrouw, 74	dagelijks gebruik in thuissituatie	• pancytopenie • ulcererende stomatitis
[14]	vrouw, 74	doseringsfout, dagelijks toegediend in ziekenhuis	ontsteking wond na heup-ok
[14]	vrouw, 72	doseringsfout, dagelijks toegediend in ziekenhuis	• post-ok dyspneu • hoofdpijn • erytheem
[14]	man, 76	doseringsfout, dagelijks toegediend in ziekenhuis	• algehele malaise • enkeloedeem • exantheem
[15]	vrouw, 82	langdurige therapie, 8 jaar	• pijn epigastrio • misselijkheid • anemie
[16]	vrouw, 80	apothekers fout in Doxette doos, 4 dagen MTX gehad	• ernstige mucositis
[17]	vrouw, 52	intakefout, 112,5 mg MTX in 5 dagen	erosies en necrose mondholte, liezen en vulva
[18]	vrouw, 72	MTX-dosering 15 mg/dag	na 7 dagen: • stomatitis • faryngitis • systemische mycose
[18]	man, 76	doseringsfout in revalidatiecentrum, dagelijks 10 mg	na 9 dagen: • erosieve dermatitis • necrose • pancytopenie
[18]	vrouw, 85	doseringsfout HA, 20 mg/dag	na 8 dagen: pancytopenie
[18]	vrouw, 78	doseringsfout revalidatiecentrum, in plaats van wekelijks 10 mg/dag	na 5 dagen: koorts
[19]	vrouw, 71	MTX 15 mg/dag door patiënt	• orale mucositis • cutane ulceraties
[19]	vrouw, 80	25 mg/week voor 3 jaar	ulceratieve mucositis voor 3 jaar

Ok: operatie(kamer), MTX: methotrexaat, HA: huisarts, AB: antibiotica

Beloop

herstel na folinezuurtherapie

- dag 8: stomatitis met diarree en candida-infectie met leuko- en trombopenie
- daar bovenop pneumonie
- overlijden patiënt na 1 week
- dag 10: bulleuze erysipelas rechterbeen met progressieve nierfunctiestoornis en respiratoire insufficiëntie
- aspiratie bij maagretentie leidt tot hart en ademstilstand; gereanimeerd, geintubeerd en beademd
- overlijden op dag 26 ten gevolge van cardiogene shock bij sepsis

- verslechterende nierfunctie
- dag 7: pancytopenie
- dag 10: overlijden ten gevolge van acute respiratory distress syndrome
- ulceratieve mucositis met mucosale necrose van de darmwand
- infectie met MRSA
- dag 11: pancytopenie
- hemodiafiltratie voor 2 dagen, klinisch herstel

- pancytopenie
- gastro-intestinale bloedingen
- dermale xanthomen
- interstitiële pneumonie
- nierinsufficiëntie
- haaruitval
- leverenzymstijgingen
- anemie
- pancytopenie
- superinfectie met bacteriën en candida albicans
- dag 22: overlijden ten gevolge van pneumonie en uitgebreide mycose
- pancytopenie
- dag 7: overlijden ten gevolge van septische shock
- autopsie: bloedingen in longen, hersenen en ernstige beenmergdepressie

dag 16: overlijden ten gevolge van septische shock

- ernstige pancytopenie
- dag 17: overlijden ten gevolge van septische shock en respiratoire insufficiëntie
- dag 8: pancytopenie, mucositis en erytheem
- toename pancytopenie en mucositis
- dag 14: overlijden
- dehydratie
- nierfunctiestoornis
- beenmergsuppressie
- herstel na staken MTX, infusie vocht en AB
- herstel na staken MTX en start foliumzuur

tot tetrahydrofoliumzuur (THF), wat een essentiële stap is bij de synthese van nucleïne-zuren en onderdeel van de foliumzuur-, methionine- en adenosineroutes [5]. In figuur 1 en 2 worden de routes voor methotrexaat weergegeven [7].

In oncologische setting met hoge doseringen wordt het therapeutisch effect vooral bereikt door inhibitie van het enzym dihydrofolaatreductase. Via deze weg is het cytotoxische effect als ook de bijwerkingen bij therapie met hoge doseringen te verklaren. Methotrexaat antagoniseert de synthese van purines resulterend in een stop van de celcyclus gedurende de S-fase. Gevolg hiervan is het optreden van apoptose van maligne, maar ook gezonde cellen. Om bijwerkingen bij hoge doseringen te verminderen wordt gebruikt gemaakt van supplementen met foliumzuur [6]. Bij methotrexaattherapie met lage doseringen geeft suppletie van foliumzuur geen vermindering van het therapeutische effect. Dit suggereert dat het antireumatische effect van methotrexaat mogelijk via alternatieve routes verloopt. Waardoor ook de toxiciteit van methotrexaat mogelijk niet alleen via inhibitie van folaat-/purinemetabolisme is te verklaren [4].

Methotrexaat in lage dosis wordt bijna volledig geabsorbeerd en opgenomen in de bloedbaan. Methotrexaat wordt via actief transport opgenomen in de cellen van perifere weefsels, waaronder nieren, lever, huid en gewrichten. Hier wordt de polyglutamaatvorm van methotrexaat omgezet door additie van een tot vier glutamaatgroepen. MTX-polyglutamaat bindt aan dihydrofolaatreductase wat leidt tot inhibitie van de omzetting van DHF in THF. Hierdoor ontstaat er remming van meerdere routes, wat uiteindelijk leidt tot verminderde productie van purines, thymidine en methionine [4,6].

Weefsels met hoge celvernieuwingssnelheid, zoals het beenmerg en gastro-intestinale weefsels, zijn afhankelijk van de aanvoer van purines, thymidine en methionine. Bijwerkingen zoals mucositis, misselijkheid en pancytopenie zijn hieraan te wijten. Hepatotoxiciteit van MTX is niet volledig te verklaren, mogelijk dat hierin een rol weggelegd is voor stapeling van MTX-polyglutamaat in hepatocyten. Een andere verklaring van hepatotoxiciteit van MTX zou kunnen zijn dat er sprake is van een foliumzuurdeficiëntie en inhibitie van methioninebiosynthese [4]. Methotrexaat leidt tot hyperhomocysteïnemie wat een bekende risicofactor is voor vasculaire ziekten. Daarnaast is in studies een correlatie gevonden tussen levels van homocysteïne en het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen [4].

Naar farmacogenetische factoren bij methotrexaattherapie vinden momenteel de eerste onderzoeken plaats, waaronder het enzym 5,10-methylenetetrahydrofolaatreductase (MTHFR), en de SLCO1B1- en ABCB1-transportervarianten. Deze varianten zijn echter nog niet prospectief geëvalueerd als voorspellende marker voor de klinische uitkomst [8,9].

Toxiciteit van methotrexaat blijkt dosisafhankelijk te zijn, stapeling van methotrexaat ten gevolge van vertraagde eliminatie speelt hierin een belangrijke rol. Farmacokinetische factoren die leiden tot een vertraagde eliminatie zijn: verminderde nierfunctie, derde ruimtetenomeen bij ascites, pleuravocht, perifeer oedeem en geneesmiddelinteracties [3]. Bij ouderen treden bovengenoemde farmacokinetische factoren vaker op dan bij jongeren. In bovengenoemde casus was er sprake van een ernstig verstoorde nierfunctie, wat retrospectief de oorzaak voor de MTX-intoxicatie kan zijn geweest. Ongeveer de helft van de volwassenen ouder dan 70 jaar heeft een gemeten of geschatte GFR (eGFR) < 60 mL/min/1,73 m² [10]. Binnen de gezondheidszorg in Nederland is medicatiebewaking een belangrijke veiligheidspijler waarin concretere bewaking van de nierfunctie in ouderen aanbevolen wordt [11]. Wanneer sprake is van een verminderde nierfunctie dienen doseringsaanpassingen verricht te worden bij hoog risico medicatie waaronder methotrexaat. MTX wordt grotendeels renaal geklaard (65-80%). Een klein deel, 5-20%, wordt omgezet via de enterohepatische kringloop tot inactief hydroxymethotrexaat [12]. De KNMG heeft een richtlijn en speciale applicatie gemaakt voor medicatiebewaking op geleide van nierfunctiewaarden [13].

Bij het verrichten van een literatuuronderzoek kwam al gauw naar voren dat er weinig tot geen wetenschappelijk onderzoek bekend is over MTX-gebruik en bijwerkingen bij kwetsbare ouderen. Binnen ons onderzoek hebben wij 13 patiëntencasus gevonden die illustreren hoe een MTX-intoxicatie bij ouderen zich kan presenteren (tabel 4 [14-19]). In het merendeel van de gevallen is sprake van ernstige tot levensbedreigende gevolgen door foutieve inname/frequentie van dosisinname. Bij onze casus werd bij opname de medicatie al gecontroleerd middels het actueel medicatieoverzicht van de apotheek. Toen er sprake was van verdenking op MTX-intoxicatie is het methotrexaatgebruik van patiënt verder geëvalueerd. In navolging op de waarschuwingsbrief van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd in 2008 [20]. Zowel navraag bij patiënt, familie van de patiënt, als ook bij het revalidatiecentrum waar patiënt verbleef pre-opname, brachten geen innamefouten aan het licht waardoor dit verder werd uitgesloten.

Conclusie

Bij kwetsbare ouderen – met nierfunctiestoornis – is het risico op het ontwikkelen van een MTX-intoxicatie verhoogd ondanks MTX-gebruik volgens voorschrift. Tijdige erkenning van het MTX-gebruik en herkenning van symptomen van een MTX-intoxicatie verkleinen de kans op sterfte ten gevolge van een MTX-intoxicatie. ■