

# Behandeling van een levensbedreigende methotrexaatintoxicatie na hoge dosis methotrexaat

Johannes (Hans) J.W. Ros\* en Lutea A.A. van Gendt-de Jong

Ziekenhuisapotheek, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn.

\* Correspondentie: [jjw.ros@gelre.nl](mailto:jjw.ros@gelre.nl).

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Ros JJW, van Gendt-de Jong LAA. Behandeling van een levensbedreigende methotrexaatintoxicatie na hoge dosis methotrexaat. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1756.

## KERNPUNTEN

- Hoog gedoseerd methotrexaat voor de behandeling van lymfoom met centrale metastases kan leiden tot acute nierinsufficiëntie, hetgeen levensbedreigend is.
- De behandeling van een langdurig hoge concentratie methotrexaat in het bloed is onvoldoende uitgekristalliseerd.
- De optimale dosering van folinezuur in deze situatie is onvoldoende onderzocht.
- De rol van glucarpidase en van high-flux dialyse is evenmin goed onderzocht; glucarpidase lijkt zinvol.

## INLEIDING

Hoge dosis methotrexaat (HD-MTX) is een veel gebruikte behandeling voor lymfoom met centrale metastases en wordt als relatief veilig beschouwd. In zeldzame gevallen kan, ondanks correct toepassen van het behandelprotocol, een acute nierinsufficiëntie ontstaan, leidend tot een ernstige methotrexaatintoxicatie. In dit artikel beschrijven wij een dergelijke casus, alsmede de overwegingen die zijn gemaakt om adequate behandeling van de intoxicatie in te stellen.

## CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A (V, 70 jaar, 67 kg), behandeld voor een diffuus grootcellig B-cel lymfoom stadium IIA in 2005, werd in juni 2020 gediagnosticeerd met diffuus grootcellig B-cel

## ABSTRACT

*Treatment of a life-threatening methotrexate intoxication: a case report*

### Introduction

High-dose methotrexate is the standard treatment for metastatic lymphoma.

### Description

In this article, we describe an unexpected methotrexate intoxication (about 20 times above the toxic threshold at 24 hour) that occurred as a result of acute kidney function loss following this treatment. Folic acid is being used to help reduce the toxic effects of methotrexate. Our patient died after 15 days, despite intensive treatment with high dose folic acid and daily therapeutic drug monitoring of methotrexate.

### Discussion

The exact dose of folic acid to be used has not yet been established, and the role of high-flux dialysis or glucarpidase in the treatment is still under debate.

### Conclusion

An unexpected methotrexate intoxication is a recognized complication of high-dose methotrexate. The treatment of this complication has yet to be fully determined.

lymfoom stadium IVA. Hiervoor werd gestart met een RDHAP-kuur (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, dexamethason eenmaal daags 40 mg op dag 1 t/m 4, cytarabine tweemaal daags 2000 mg/m<sup>2</sup> op dag 2 en cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1). De patiënt ontwikkelde relatief veel complicaties na deze kuur: erysipelas van de linkerarm bij neutropenie, diep veneuze trombose in het linkerbeen en het syndroom van inadequate secretie van anti-diuretisch hormoon (SIADH).

Vanwege cerebrale betrokkenheid volgde een maand na de RDHAP-kuur een HD-MTX-kuur in een dosering van 5300 mg. De patiënt ontwikkelde na toediening van methotrexaat op dezelfde dag een acute nierinsufficiëntie. Vanwege respiratoire insufficiëntie werd de patiënt op de intensive care opgenomen. Protocollair werd na 24 uur een methotrexaatconcentratie bepaald. De concentratie methotrexaat na 24 uur bleek 190  $\mu\text{mol/L}$ , waar normaliter een concentratie rond de 10  $\mu\text{mol/L}$  wordt gemeten.

Hyperhydratie met 4 liter glucose 2,5% / NaCl 0,45% (inclusief per liter 20 mL natriumbicarbonaat 8,4% + 20 mL = 20 mmol kaliumchloride) per 24 uur, werd gecontinueerd om de eliminatie van methotrexaat te bevorderen. Om bijwerkingen van methotrexaat te voorkómen, werd profylactisch folinezuur in hoge doseringen (1200 mg per continu infuus conform toxicologie.org) intraveneus toegediend en werden de slijmvliezen van ogen en mond beschermd met folinezuuroogdruppels en -mondspoeling. Door het geven van actieve kool en natriumsulfaat werd de enterohepatische kringloop van methotrexaat onderbroken [1].

Figuur 1 toont het verloop van de methotrexaatconcentratie en de nierfunctie in de tijd. De patiënt is 15 dagen na HD-MTX overleden door algehele verzwakking bij vertraagde klaring van methotrexaat in combinatie met het grootcellig B-cel lymfoom stadium IVA met cerebrale betrokkenheid.

## BESCHOUWING

### NORMAAL BELOOP VAN EEN BEHANDELING MET HD-MTX

Een HD-MTX resulteert idealiter in serumconcentraties methotrexaat van 10  $\mu\text{mol/L}$  na 24 uur, 1  $\mu\text{mol/L}$  na 48 uur en  $< 0,1 \mu\text{mol/L}$  na 72 uur. Profylactisch wordt viermaal daags folinezuur gegeven in een dosering van 15  $\text{mg/m}^2$  als rescue-therapie. Dit kan gestaakt worden als de serumconcentratie van methotrexaat onder de 0,1  $\mu\text{mol/L}$  is gedaald.

Een potentiële bijwerking van methotrexaat is het optreden van een acute nierinsufficiëntie. De kans op deze bijwerking is bij HD-MTX verhoogd aanwezig. Toxische effecten zijn dan te verwachten bij een concentratie  $> 5 \mu\text{mol/L}$  na 24 uur,  $> 0,5 \mu\text{mol/L}$  na 48 uur en  $> 0,2 \mu\text{mol/L}$  na 72 uur [1]. Een beperkt verminderde

nierfunctie wordt in de praktijk vaker vastgesteld na HD-MTX, hetgeen dan leidt tot een vermindering van de klaring en een verlenging van de behandeling met folinezuur. In die situaties wordt een serumconcentratie van methotrexaat  $< 0,1 \mu\text{mol/L}$  enkele dagen later alsnog bereikt.

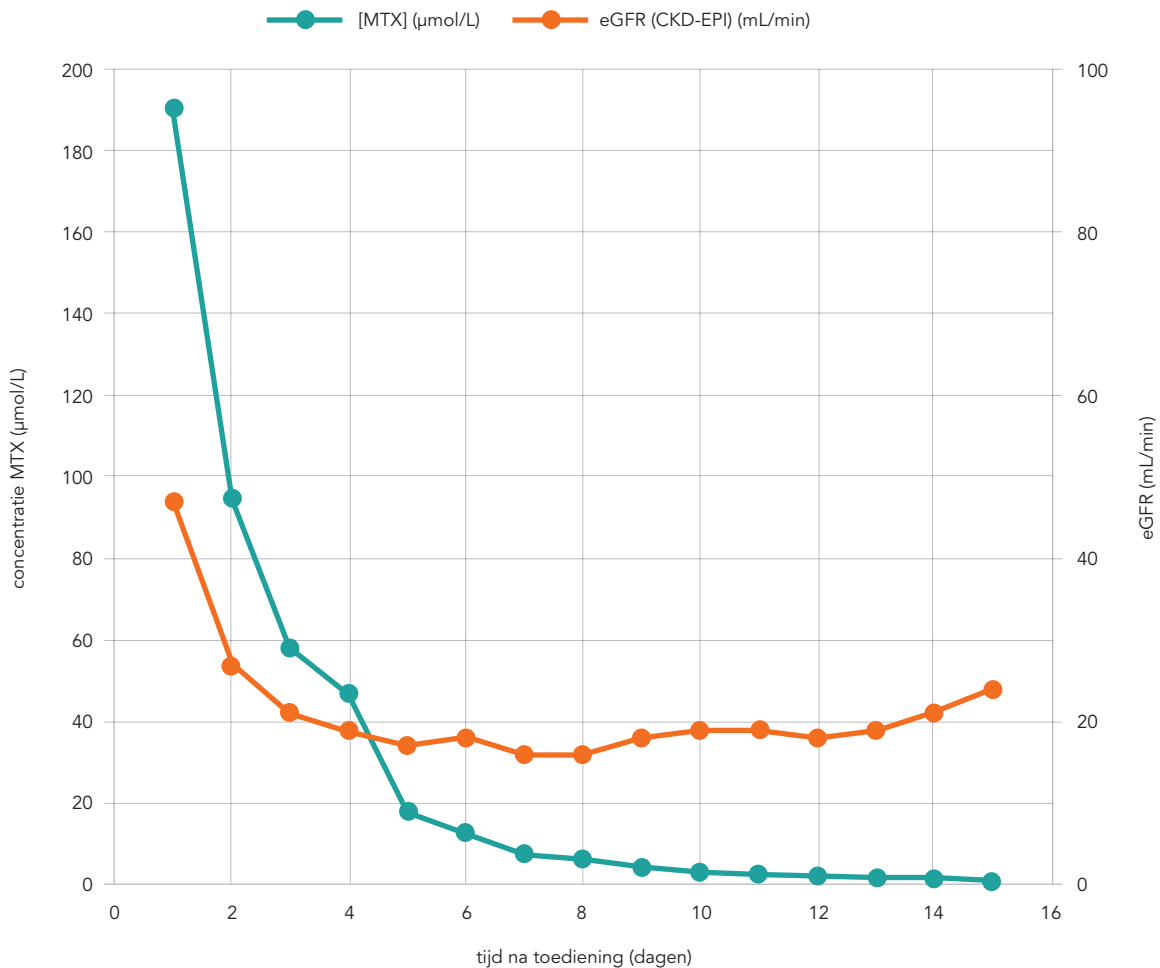
### FARMACOKINETIEK VAN METHOTREXAAT

De hoogte van de methotrexaatconcentratie wordt bepaald door de hoogte van de dosis (in dit geval 3000  $\text{mg/m}^2$ ), het verdelingsvolume en de snelheid van de klaring. Methotrexaat verdeelt zich initieel over een volume van 0,18 L/kg en penetreert vervolgens langzaam naar aanvullende compartimenten (waaronder lever en nieren). In *steady state* bedraagt het verdelingsvolume dan 0,4-0,8 L/kg. Methotrexaat accumuleert voornamelijk in de nieren, lever, galblaas, milt, huid en erythrocyten [2] en wordt deels in de lever omgezet in 7-hydroxymethotrexaat. Deze metabooliet is inactief, maar kan door de slechte wateroplosbaarheid bij een lage pH neerslaan in de niertubuli. Om dit te voorkomen wordt alkalische hyperhydratie toegepast [2].

Methotrexaat wordt vooral renaal geklaard, waarbij het meeste in de eerste 12 uur wordt geëlimineerd. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt vervolgens 7-10 uur, maar kan verlengd zijn tot 26 uur. Bij nierfunctiestoornissen of derde compartiment kinetiek (naar ascites, oedemen en pleuravocht) kan de eliminatiehalfwaardetijd eveneens toenemen. Ook geneesmiddelen die nefrotoxisch zijn, kunnen de klaring van methotrexaat theoretisch verminderen [1].

Bij een dosering van 5300 mg methotrexaat en een gewicht van 67 kg kan de maximale theoretisch methotrexaatconcentratie ongeveer 440  $\text{mg/L}$  (970  $\mu\text{mol/L}$ ) bedragen. Na 24 uur werd de methotrexaatconcentratie van patiënt A gemeten, die met 190  $\mu\text{mol/L}$  extreem hoog bleek. Tegelijkertijd bleek de nierfunctie acuut verstoord te zijn, met een geschatte klaring (op basis van Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]-formule), die gedaald was van  $> 90 \text{ mL/min}$  vóór de kuur tot 47  $\text{mL/min}$  op de dag ná de kuur. In de dagen daarna daalde de geschatte klaring verder tot waarden rond 18  $\text{mL/min}$ . Bij deze patiënt waren de predisponerende factoren ten aanzien van het optreden van nierfunctiestoornissen afwezig. De pH van de urine was bij deze patiënt  $> 7,0$ .

**FIGUUR 1 HET VERLOOP VAN DE METHOTREXAATCONCENTRATIE EN DE NIERFUNCTIE IN DE TIJD**



De eGFR is berekend met de CKD-EPI-formule.

MTX: methotrexaat, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

## BEHANDELING VAN EEN METHOTREXAAT-INTOXICATIE

### Toepassing van folinezuur

Folinezuur is een belangrijk antidotum dat profylactisch wordt ingezet om de bijwerkingen van een in potentie hoog toxische dosis methotrexaat tegen te gaan [2,3]. Doses hoger dan 50 mg dienen daarbij intraveneus te worden gegeven, omdat na orale toediening de absorptie verzadigbaar is.

Van folinezuur wordt verondersteld dat het competitief de influx van methotrexaat in de cel tegengaat: het houdt als folaat-cofactor de productie van de DNA-synthese intact, het stimuleert de omzetting van methotrexaat naar een minder actieve metaboliet en het voorkomt polyglutamatie waardoor methotrexaat langer intracellulaire toxiciteit kan geven [4].

Bij een vertraagde eliminatie van methotrexaat en daarmee een verlengde blootstelling van gezonde cellen aan

methotrexaat, ontstaat de vraag of de standaarddosering folinezuur van viermaal daags 15 mg/m<sup>2</sup> adequaat is. Op [tdm-monografie.org](http://tdm-monografie.org) wordt een tabel getoond met voorbeelden (!) van mogelijke doseringen folinezuur als rescue-therapie [5]. Uit deze tabel blijkt dat de boven- en ondergrens soms verschilt van het advies met een factor 10: als na 72 uur de methotrexaatconcentratie hoger is dan 10 µmol/L, dient een dosering folinezuur gegeven te worden variërend tussen 100 en 1000 mg/m<sup>2</sup>, zesmaal daags. Verwezen wordt naar een artikel in UpToDate [6]: daar wordt de ondergrens van zesmaal daags 100 mg/m<sup>2</sup> geadviseerd als de spiegel na 72 uur > 10 µmol/L is.

In een serie van 13 cases hanteert Flombaum et al. [7] bij hoge serumconcentraties methotrexaat (gemiddeld 164 µmol/L) eveneens een breed pallet aan doseringen folinezuur (variërend van 0,24-8 g/dag). De auteurs concluderen dat een behandeling met uitsluitend folinezuur adequaat is en dat aanvullende therapie zoals hemodialyse niet nodig is.

Uit bovenstaande blijkt hoe divers de adviezen zijn voor de behandeling van een methotrexaatintoxicatie met folinezuur. Uiteindelijk hebben wij ons beleid gebaseerd op het advies zoals is verwoord op de KNMP Kennisbank [8], hetgeen overeenkomt met de geadviseerde dagdosering in het artikel in UpToDate. De patiënt is behandeld met een continu infuus folinezuur in een dosering van 50 mg/uur (1200 mg/dag). Voor een strategie met hogere doses folinezuur was naar onze mening onvoldoende bewijs.

### Dialyse

In de literatuur wordt peritoneaal dialyse en intermitterende hemodialyse als ineffectief beschouwd [3,6]. Hoewel het molecuulgewicht relatief gering is (454 g/mol), het goed wateroplosbaar is en de eiwitbinding met ongeveer 50% beperkt is, is de ervaring dat de concentratie methotrexaat slechts tijdelijk en beperkt daalt door dialyse toe te passen. Wel zijn er aanwijzingen dat high-flux hemodialyse effectief lijkt [2]. Beschreven is high-flux dialyse gedurende 6 uur, waardoor een plasmaklaring van 59-126 mL/min werd bereikt. Ook hier is vroegtijdig (binnen 72 uur [1]) starten met de behandeling cruciaal, aangezien intracellulair methotrexaat niet gedialyseerd wordt en derhalve een rebound stijging van de concentratie kan optreden. In onze casus is de patiënt om die reden niet gedialyseerd.

### Glucarpidase

Glucarpidase metaboliseert folinezuur en chemisch vergelijkbare antifolaten, zoals methotrexaat, tot inactieve metabolieten [9]. Hoewel er geen dosisbepalingsstudies zijn uitgevoerd, is de door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde dosering 50 eenheden per kg intraveneus als bolusinjectie in 15 minuten. De therapie dient binnen 60 uur na de vastgestelde intoxicatie te worden gegeven. In de meerderheid van de gevallen zorgt glucarpidase dan voor een significante daling van de methotrexaatspiegels. Weliswaar bleek uit een onderzoek dat glucarpidase bij 98% van de patiënten leidt tot een daling van de plasmaserumconcentratie van methotrexaat met 95% (spiegels vóór toediening van glucarpidase waren > 50 µmol/L), maar door het ontbreken van een controlegroep kon geen uitspraak worden gedaan over het effect op het herstel van de nierfunctie en overleving [2]. Vanwege productietechnische redenen is het middel niet geregistreerd in Europa [2]. Ten tijde van deze casus stond op de website van [toxicologie.org](http://toxicologie.org) dat glucarpidase niet in Nederland beschikbaar was. Tevens staat glucarpidase niet vermeld in de G-Standaard. Door deze gecombineerde informatie werd geconcludeerd dat een behandeling met glucarpidase niet mogelijk was. Inmiddels staat op de website van [toxicologie.org](http://toxicologie.org) vermeld dat glucarpidase beschikbaar is bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) in Utrecht.

De vraag is of glucarpidase in deze casus levensreddend zou zijn geweest. Vergelijkend onderzoek tussen normale ondersteunende therapie met en zonder glucarpidase ontbreekt. Glucarpidase heeft een dusdanig hoge molecuulmassa dat het geen renale filtratie kan ondergaan. Daardoor penetreert het ook niet in de niertubuli, waardoor het geen effect heeft op de al in de tubuli neergeslagen methotrexaat [10]. Het zorgt alleen voor een snelle afbraak van circulerend methotrexaat. Hieruit wordt helder dat een methotrexaatintoxicatie zo vroeg mogelijk moet worden vastgesteld om glucarpidase zo effectief mogelijk te laten zijn. In 2018 heeft een Amerikaanse werkgroep hiervoor een consensustekst gepubliceerd [10]. In dit protocol is glucarpidase aangewezen bij een methotrexaatconcentratie > 50 µmol/L na 24 uur en > 5 µmol/L na 48 uur. De auteurs geven echter aan dat er slechts beperkte kinetische gegevens van glucarpidase beschikbaar zijn en roepen op tot het doen van prospec-

tief onderzoek. Daarnaast geven ze aan dat hun protocol gebaseerd is op data verkregen bij kinderen en dat er een gebrek aan data is voor volwassenen. Dit maakt het onzeker of het glucarpidaseprotocol voor volwassenen adequaat is.

Al in 2016 hebben Mitrovic et al. [11] voor hun eigen praktijk een behandelprotocol voor glucarpidase opgesteld. In grote lijnen komt dit protocol overeen met het Amerikaanse protocol. Ondanks toepassing van hun protocol zien Mitrovic et al. geen verschil in de duur van de nierfunctiestoornis tussen een tweetal cases behandeld met glucarpidase en gepubliceerde gegevens van patiënten die niet met glucarpidase zijn behandeld. Opgemerkt wordt dat bij één van de twee gepresenteerde cases glucarpidase pas na 72 uur kon worden toegediend. Gezien het werkingsmechanisme is dat waarschijnlijk te laat om nog effect te zien.

## CONCLUSIE

Bij hersenmetastasen bij een lymfoom is de inzet van HD-MTX een veelvuldig toegepaste behandeling. Een zeldzaam voorkomende, maar bekende bijwerking daarvan is acuut nierfalen. Dit kan leiden tot een levensbedreigende intoxicatie. Toxicologie.org biedt behandelopties welke dan zijn aangewezen, maar kan kritisch beschouwd worden, zoals wij in dit artikel doen.

In ons ziekenhuis was de behandeling met HD-MTX uit-

gebreid beschreven, maar ontbrak een adequate paragraaf over wat te doen bij een situatie met extreem hoge serumconcentraties methotrexaat. Een discussiepunt was de hoogte van de dosering folinezuur. Hiervoor bestaan verschillende schema's, maar 1200 mg per 24 uur lijkt minimaal nodig. De meerwaarde van glucarpidase is onvoldoende onderzocht. Bestaande adviezen lijken vooral op pediatrische gegevens te zijn gestoeld, waardoor een vertaling naar het gebruik bij volwassenen tot vraagtekens leidt. Ook gezien de hoge kosten van ruim € 25.000 per behandeling is een weloverwogen keuze op zijn plaats: bij een levensbedreigende situatie zou de toepassing het voordeel van de twijfel kunnen krijgen, mits het op tijd (binnen 72 uur) wordt toegediend.

De rol van dialyse lijkt op theoretische gronden weinig effectief, gezien het grote verdelingsvolume van methotrexaat. High-flux hemodialyse is mogelijk zinvol, mits binnen 72 uur toegepast.

Patiënt A is behandeld met een hoge dosis folinezuur. Monotherapie met folinezuur wordt in de literatuur als effectief beschouwd. De concentratie methotrexaat daalde in het bloed slechts langzaam en de patiënt overleed uiteindelijk aan een combinatie van het gemetastaseerde lymfoom en de verzwakking door de methotrexaatintoxicatie. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*