

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2021

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Laaggedoseerd methotrexaat: ongewenste effecten

Methotrexaat wordt in hoge dosis gebruikt in de oncologie, maar ook in **lage dosis** (één dosis per week) bij bepaalde auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis of psoriasis [zie Repertorium, hoofdstuk 9.2.1.].

Aangezien bepaalde problemen frequenter optreden bij auto-immuunziekten bestaat er twijfel of deze problemen een ongewenst effect (kunnen) zijn van methotrexaat, of eerder verband houden met de auto-immuunziekte. Een recent artikel in *La Revue Prescrire*¹ verschaft informatie over de ongewenste effecten van laaggedoseerd methotrexaat **buiten de context van auto-immuunziekten**. Het artikel vat de resultaten samen over de ongewenste effecten in een dubbelblinde gerandomiseerde **klinische studie** uitgevoerd tussen 2013 en 2018 (CIRT-studie). Deze studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid van methotrexaat te evalueren in het verminderen van majeure cardiovasculaire events (primaire eindpunt) bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico. De studie werd voortijdig gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid². De veiligheidsgegevens werden afzonderlijk gepubliceerd³.



- De randomisatie werd voorafgegaan door een "run-in"-fase waarin de patiënten werden blootgesteld aan methotrexaat (tot 15 mg per week). Indien zij tekenen van toxiciteit vertoonden, werden de patiënten uit de studie uitgesloten. De patiënten zonder tekenen van toxiciteit (81% mannen, gemiddelde leeftijd 65,7 jaar) werden dan gerandomiseerd naar ofwel methotrexaat (n = 2 391, maximum 20 mg per dag), ofwel placebo (n = 2 395). De patiënten uit beide groepen kregen foliumzuur.
- Patiënten met een chronische inflammatoire aandoening werden uitgesloten, net als deze met interstiële pneumonie, longfibrose, alcoholafhankelijkheid, of met nier- of leverstoornissen.

De **voornaamste ongewenste effecten opgetekend tijdens de follow-up** (median follow-up: 23 maanden) zijn:

- Minstens één ongewenst event (ongeacht de ernst ervan) trad op bij 87% van de patiënten in de methotrexaatgroep versus 81,5% van de patiënten in de placebogroep (relatief risico = 1,17; 95% BI van 1,10 tot 1,25); het verschil in mortaliteit tussen beide groepen (n = 95 versus n = 83) was statistisch niet significant.
- **Leverstoornissen, cirrose inbegrepen**: het aantal gevallen van verhoging van de leverenzymen was hoger in de methotrexaatgroep dan in de placebogroep: 36 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten versus 16 in de placebogroep (statistisch significant en klinisch relevant). Voor een toename van de leverwaarden met minstens driemaal de normale waarde bedroeg het relatieve risico 2,7 (95% BI van 1,7 tot 4,2). Bij 5 patiënten in de methotrexaatgroep werd ook levercirrose vastgesteld terwijl geen enkel geval in de placebogroep werd vastgesteld.
- **Hematologische stoornissen (anemie, leukopenie, trombopenie)**: 32 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 26 in de placebogroep (statistisch significant en klinisch relevant).
- **Kanker**: Het globale risico was niet verhoogd. Het risico van huidkanker was echter wel verhoogd: 1 geval per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 0,6 in de placebogroep (statistisch significant en klinisch relevant). Het relatieve risico van plaveiselcelcarcinoom bedroeg 3,31 (95% BI van 1,63 tot 6,71).
- **Maagdarmklachten** (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, stomatitis, galstenen, galblaasontsteking): 6 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 5 in de placebogroep (statistisch niet significant).
- **Infecties**: de incidentie was iets hoger in de methotrexaatgroep: 14 gevallen per jaar per 100 blootgestelde patiënten, versus 12 in de placebogroep (statistisch niet significant), waaronder pneumonie en urogenitale infecties. De meeste infecties hebben niet tot hospitalisatie geleid.

Conclusie

Deze gegevens stemmen overeen met de ongewenste effecten die worden gerapporteerd bij gebruik van laaggedoseerd methotrexaat bij auto-immuunziekten. Deze studie verandert niets aan de plaats van methotrexaat in de behandeling van reumatoïde artritis [zie Folia oktober 2020], maar ze verschaft informatie over de frequentie van deze ongewenste effecten (ook al zijn de patiënten in de CIRT-studie ouder dan de gemiddelde reumatoïde artritis-patiënt). **De hier besproken studie bevestigt het belang van de opvolging van deze patiënten met betrekking tot het optreden van ongewenste effecten, vooral leverstoornissen, hematologische stoornissen en huidkanker. We verwijzen ook naar de Folia van oktober 2020, met informatie gericht aan de huisarts en apotheker over de opvolging van patiënten met reumatoïde artritis.**

Specifieke bronnen

1 Méthotrexate à faible dose : suivi des événements indésirables à 2 ans. La Revue Prescrire 2021 ; 41 : 269-271

2 Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al., Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med 2019;380:752-62. Doi: 10.1056/NEJMoa1809798

3 Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate. A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020;172:369-380. Doi:10.7326/M19-3369. Met *Editorial*: Bykerk VP. A Call to Systematically Monitor for Adverse Events in Users of Low-Dose Methotrexate Therapy. Ann Intern Med. 2020;172:425-426. Doi:10.7326/M20-0435

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.