

## Methotrexat

### Målgrupper

Speciallæger i dermatologi og læger på dermatologiske afdelinger.

### Beskrivelse:

Tabl. methotrexat 2,5 mg, 30 og 100 stk.  
Injektionsvæske (pen eller sprøjte), opløsning indeholdende 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg eller 25 mg methotrexat.

### Indikationer:

Moderat til svær psoriasis, atopisk eksem og andre typer eksem, som ikke kan kontrolleres med lokalbehandling.  
Inflammatoriske lidelser.

### Dosering:

5-25 mg som ugentlig éngangsdosis til effekt, typisk startdosis er 15 mg x 1 ugentlig. Herefter reduceres dosis til laveste vedligeholdelsesdosis. Dosis kan evt. deles i to over 24 timer for at mindske bivirkningerne og bedre optagelsen. Alternativ kan vælges subkutan administration, hvor specielt de gastro-interstinale bivirkninger ofte er mindre.

For at mindske bivirkninger bør der gives tabl. folinsyre 5 mg x 1 ugentlig. Folinsyre administreres ikke den samme dag, der er givet methotrexat, men typisk 1-2 dage efter. Evt. kan tabl. folinsyre øges til 5 mg x 2 ugentligt.

Børn startes med methotrexat (0,2)-0,4 mg/kg x 1 ugentlig max 25 mg.

### Virkning:

Methotrexat hindrer omdannelsen af folinsyre til tetrahydrofolinsyre, som er nødvendig for purin og pyrimidinbiosyntesen. Methotrexat hæmmer således DNA syntesen. Virkningen er derfor mest udtalt på væv med stor turnover som hud og ventrikelslimhinde.

### Bivirkninger:

Myelosuppression, megaloblastær anæmi (folinsyre-mangel), blødningsanæmi (ulcus), levertoksicitet, stigende til fibrose/cirrose, ulcerøs stomatitis, kvalme, opkastning, diaré, gastro-/duodenale ulcera, hovedpine og lungeforandringer (pneumonitis, fibrose).

### Kontraindikationer:

### Absolutte:

Graviditet og amning. Der anbefales 3 måneders pause fra seponering af methotrexat til graviditet.

For mænd foreligger der ikke evidens for påvirkning af spermatogenesisen og ej heller for teratogen effekt. Europæiske guidelines anbefaler dog forsat 3 måneders pause.

Lever cirrhose.

Bestående myelosuppression.

### **Relative:**

Nedsat nyrefunktion (evt. tilpasning af dosis).

Ulcussygdom.

Påvirkede leverparametre. Kronisk hepatitis. (Tidligere) stort alkoholforbrug. Aktiv kronisk infektion. Upålidelighed hos patient.

Pt. skal acceptere et alkoholforbrug på maksimalt 3-7 genstande pr. uge.

### **Interaktioner:**

Stoffer der øger methotrexat koncentrationer og toksicitet: Sulfonamider, fenytoin, salicylsyre-derivater, indometacin, ketoprofen, phenylbutazon, dipyridamol, kloramfenikol, tetracykliner.

Stoffer der samtidig hæmmer folinsyre pathway og dermed øger den hæmatologiske toksicitet: Trimetoprim, sulfonamider, dapson.

Ekstra kontrol ved indgift af theophyllamin (serumkoncentration) samt warfarin (INR).

### **Kontrolbehov:**

#### **Før opstart af behandlingen:**

Rødt blodbillede (Hgb, erytrocyt undersøgelse og hæmatokrit), leukocytter + differentialetælling, trombocytter, kreatinin, ALAT, basiske fosfataser og albumin.

De fleste steder anvendes desuden pro-collagen-III-peptid (P-III-NP) (ikke anvendelig ved børn), som hjælp til monitorering af leverpåvirkning, se figur 1.

Patienten informeres mundtlig og skriftlig om behandlingen.

#### **Under behandlingen:**

Kontrol af ovennævnte blodprøver efter 2 ugers behandling, derefter hver 2. uge indtil uge 8. Ved ukompliceret forløb, uden påvirkning af blodparametrene, kan kontrolintervallet øges til op til 3 måneder.

Hvis PIIIINP anvendes, måles den før start og derefter rutinemæssigt hver 6 mdr. Ved forhøjede/stigende værdier dog hyppigere. Fibroscan, leverbiopsi eller ultralyd af leveren bør overvejes ved forhøjet PIIIINP. Forhøjede værdier kan dog ses ved børn og unge, sclerodermi og artriter.

Der bør ikke skrives recept/udleveres mere medicin ad gangen, end at patienten herved bliver nødt til fortsat at være under jævnlig lægelig kontrol for at fortsætte behandlingen. Det er især vigtigt ved ældre eller ustabile patienter.

#### **Specielle forhold ved behandlingen:**

### **Indikationer for at overveje fibroscan/leverbiopsi:**

1. Betydelig forhøjet PIIINP før opstart af methotrexat.
2. Vedvarende stigning af PIIINP i forhold til før behandling. Hvis PIIINP ikke anvendes gentagende forhøjede levertal eller forhøjede levertal inden start.
3. Hvis PIIINP-værdien er forhøjet over normalgrænsen ved 2-3 målinger indenfor en 12 måneders periode.

Forandringer ved fibroscan og leverbiopsi diskuteres med gastroenterolog/hepatolog.

### **Konsekvens af ALAT kontroller over øvre normalgrænse:**

2 x øvre normal grænse: gentagne blodprøver om 1-2 uger.

Ofte kan methotrexat dosering fortsættes mens svar på blodprøver afventes. Tænk på hvornår kontrolblodprøver er taget i forhold til indtag af methotrexat. Overvej at skifte til subkutan administration ved vedvarende forhøjede leverparametre.

### **Myelosuppression:**

Ved fald i leukocytal (NB! Total-granulocytal) eller trombocytal efter opstart overvejes pause med methotrexat indtil værdierne er normaliseret. Herefter genoptages behandlingen, evt. i lavere dosering.

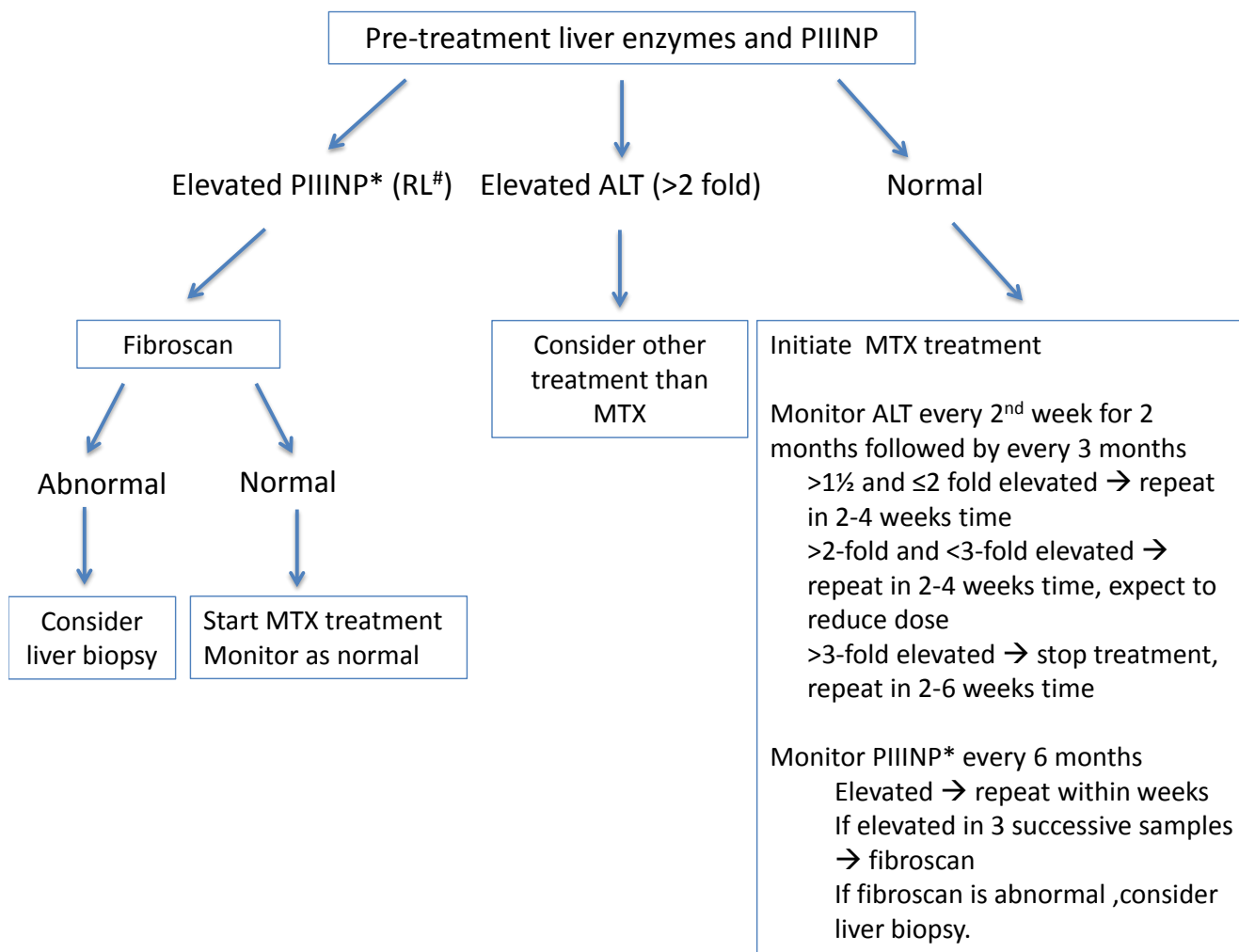
### **Anæmi:**

OBS! Gastrointestinal blødning. Ved megaloblastose +/- anæmi kontrolleres erythrocytfolat + se-B<sub>12</sub>, og der gives folinsyre 1-5 mg.

**Kvalme m.v.:** Primperan, folinsyretilskud 1-5 mg, f.eks. givet 24 og 48 timer efter methotrexat. Evt. kan man opfordre patienten til at tage methotrexat sammen med et måltid eller søge subkutan administration i samme dosis.

**Antidot ved forgiftning:** Leucovorin i.m. (folininsyre), se Medicinfortegnelse. Mål evt. serum methotrexat.

**Figur 1** (Acta Derm Venereol. 2017;97:426-432.)



*Dette er en praktisk vejledning til daglig brug. Ved yderlig information specielt i forhold til bivirkninger henvises til produktresumé.*

**Kilder:**

<https://www.medicin.dk/>

Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol. 1998;38:478-85.

Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thielsen P, Grønnebæk H, Skov L, Kyvsgaard N, Madsen JT, Heidenheim M, Funding AT, Strauss G, Lindberg R, Iversen L. Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. Acta Derm Venereol. 2017;97:426-432.

Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hoof L, Spuls PI. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. Acta Derm Venereol. 2016;96:23-8.