

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 og bulløse 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 gastrointestinale 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. Der er klausuleret tilskud til folinsyre via Lægemiddelstyrelsen.

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

Lavdosis methotrexat er et risikosituationslægemiddel, hvorfor særlig omhu bør udvises ved ordination og administration af methotrexat.

Virkning:

Methotrexat hindrer omdannelsen af folinsyre til tetrahydrofolinsyre, som er nødvendig for purin og pyrimidin biosyntesen. 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.

Levercirrose.

Bestående myelosuppression.

Relative:

Nedsat nyrefunktion (evt. tilpasning af dosis). Ulcussygdom. Påvirkede leverparametre. Kronisk hepatitis. (Tidligere) stort alkoholforbrug. Aktiv kronisk infektion. Patient, som har svært ved at medvirke til behandling.

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

Generelt må indikationen nøje vurderes ved samtidig svær organsygdom/systemsygdom, hvor potentielle methotrexat bivirkninger kan have alvorligere konsekvenser.

Interaktioner:

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

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

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

Kontrolbehov:

Før opstart af behandlingen:

Patienten informeres mundtlig og skriftlig om behandlingen.

Rødt blodbillede (hgb, erythrocyt undersøgelse og hæmatokrit), leukocytter + differentialtælling, trombocytter, kreatinin, ALAT, basiske fosfataser og albumin.

De fleste steder anvendes desuden en ekstra markør for leversygdom. De hyppigste er pro-collagen-III-peptid (P-III-NP) (ikke anvendelig ved børn og ældre) og fibrosis 4 (Fib-4), som hjælp til monitorering af leverpåvirkning, se figur 1. Anvendelse af Fib-4 frem for P-III-NP bliver mere og mere standard.

Der kan overvejes at screene for hepatitis B og C ved alle, der har øget risiko for viral hepatitis.

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 Fib-4 eller PIIINP anvendes, måles de før start og derefter rutinemæssigt hver 12 mdr. Fibroscan, enhanced liver fibrosis (ELF) måling og eventuelt leverbiopsi af leveren bør overvejes ved forhøjede værdier (se figur 1).

For P-III-NP: Forhøjede værdier kan dog ses ved børn og unge, sclerodermi artriter, knoglebrud og operationer.

For Fib-4 er værdier < 1,3 normale. Tallet beregnes ud fra alder, samt værdi af trombocytter, ALAT og ASAT. Hvis disse værdier er skæve af andre årsager, kan prøven ikke bruges. Fib-4 kan anvendes i alderen > 18 år og < 65 år og ved ugentligt alkoholindtag <7 genstande for kvinder og <14 genstande for

mænd. Øvre grænse for ældre er endnu ikke defineret, men mange anvender Fib-4 < 2 for personer over 65 år. Fib-4 anbefales generelt som første screening for fibrose i leveren. Ved Fib-4 <1,3 er der ingen risiko, men ved Fib-4 værdier over 2,67 er der risiko for væsentlig fibrose og patienten skal henvises til yderlig udredning. Fib-4 er markør for steatotisk leversygdom og ses forhøjet ved personer med BMI>30, DM2 og stort alkohol indtag. Ved værdier mellem 1,3 og 2,67 må det vurderes om der er andre årsager til forhøjede værdier hos den enkelte patient og patienten anbefales at bedre kost, rygning, alkohol og motion (KRAM) faktorer. Forhøjet Fib-4 i gråzonen er ikke kontraindikation for methotrexat behandling.

Der bør ikke skrives recepter eller 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 eller ELF måling (ofte i samarbejde med gas.med.):

1. Betydelig forhøjet PIIINP eller Fib-4 før opstart af methotrexat.
2. Vedvarende stigning af PIIINP eller Fib-4 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 eller ELF måling diskuteres med gastroenterolog/hepatolog om behov for leverbiopsi eller stop af behandling.

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.

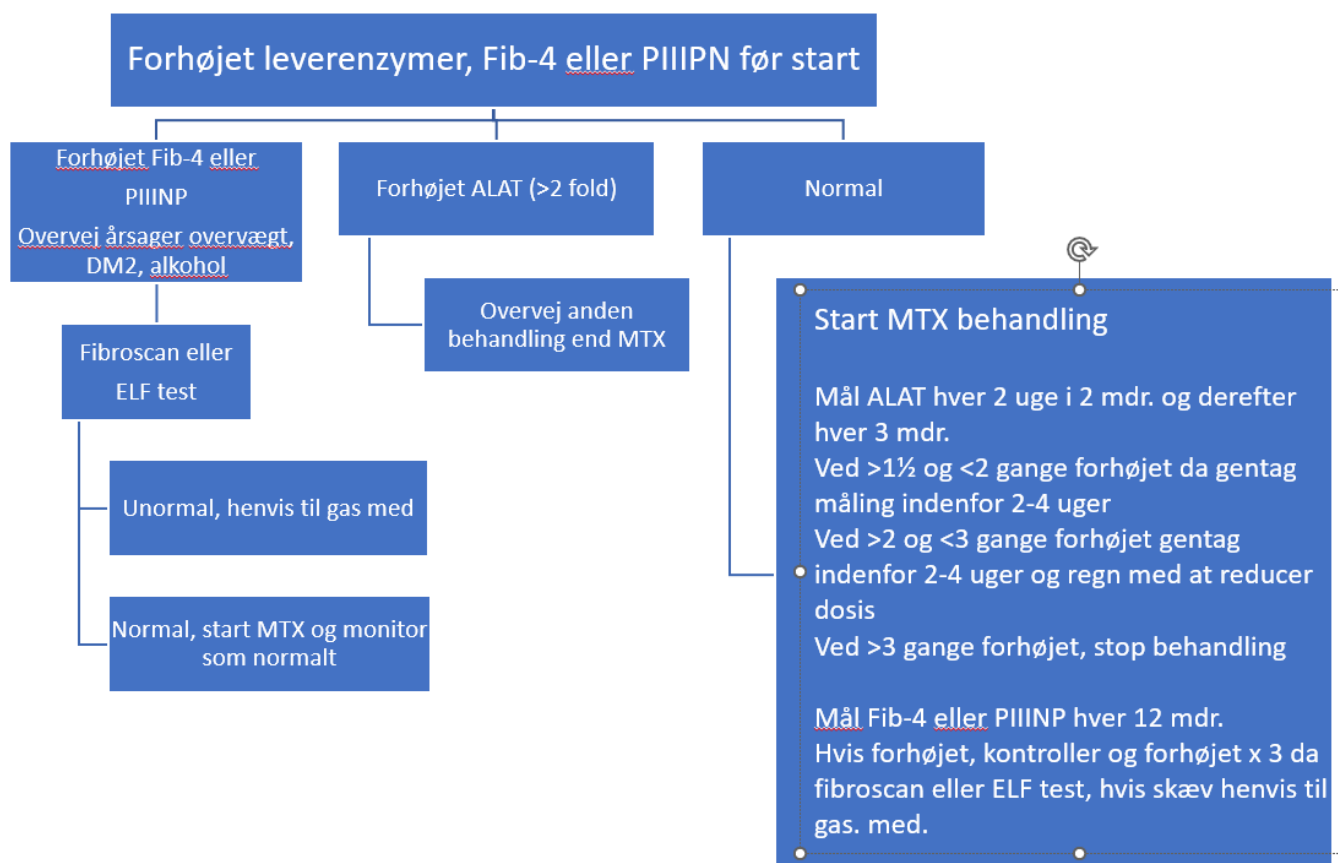
Anæmi:

OBS! Gastrointestinal blødning. Ved megaloblastose +/- anæmi kontrolleres erythrocytfolat + se-B₁₂, og der gives folinsyre 1-5 mg.

Kvalme m.v.: Metoclopramid, 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 forsøge subkutan administration i samme dosis.

Antidot ved forgiftning: Calciumfolinat i.m. se Medicinfortegnelse. Mål evt. serum methotrexat.

Figur 1 Opdateret ud fra Acta Derm Venereol. 2017;97:426-432 + UfL 2024;186:V12230778.



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, Grønbæk 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, Hooft 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.

Styrelsen for Patientsikkerhed. [Lavdosis methotrexat. Tilgængelig på: | Styrelsen for Patientsikkerhed \(stps.dk\)](#) (sidst tilgået 20 november 2023).

Hansen CD, Lindvig KP, Grønbæk H, Gluud LL, Thiele M, Krag A. Management of non-alcoholic fatty liver disease. Ugeskr Laeger. 2022 Oct 17;184(42):V04220239.

Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):277-286.

Hansen CD et al. UfL 2024;186:V12230778