

---

## METHOTREXAAT

---

**Methotrexaat** (vaak afgekort als **MTX**) is sinds 1954 op de markt. Het is beschikbaar in de vorm van tabletten en injecties. Het is op recept verkrijgbaar als het merkloze methotrexaat tabletten en methotrexaat injectievloeistof. Er bestaan ook verschillende kant-en-klare voorgevulde injectiespuiten onder de merknamen Ebetrex, Emthexate, Injexate, en Metoject.

Binnen de dermatologie wordt methotrexaat vooral gebruikt bij **psoriasis**, met name bij ernstige vormen waarbij lokale behandelingen zoals zalven en lichttherapie niet meer voldoende zijn. Er zijn meerdere systemische therapieën (tabletten, injecties, infusen) beschikbaar voor de behandeling van ernstige psoriasis, maar methotrexaat is het middel van eerste keuze. Methotrexaat heeft de voorkeur omdat het goed werkzaam is, en mits verstandig gebruikt zoals beschreven in deze folder, ook veilig. Het middel kan voor langere tijd gebruikt worden, zonodig jarenlang.

### WERKINGSMECHANISMEVAN METHOTREXAAT

Methotrexaat onderdrukt in lage doseringen het afweersysteem en remt ontstekingen. In hogere doseringen remt het de groei van sommige tumoren. Het heeft een remmend effect op celdeling. Bij psoriasis is de huid ontstoken (rood, schilferend, jeukend) en als reactie op de ontsteking groeien de cellen van de bovenste huidlaag te snel. Op beide processen grijpt methotrexaat in.

Onder een lage dosering wordt verstaan 7.5 tot 25 mg per week. Voor psoriasis is meestal een dosering tussen de 10 en 15 mg per week voldoende. Sommige patiënten hebben echter meer nodig, dit verschilt per persoon en het is ook afhankelijk van het lichaamsgewicht. Het effect van methotrexaat treedt niet meteen in, soms is het pas na enkele weken zichtbaar. Na twee tot drie maanden is het effect optimaal.

### DOSERINGSVORMEN

Methotrexaat bestaat als tabletten van 2.5 mg en als injecties (voorgevulde injectiespuiten met de juiste hoeveelheid). Er zijn ook tabletten van 10 mg maar het is beter om die niet te gebruiken fouten met de juiste dosering te voorkomen

Het voordeel van de tabletten is dat u ze zelf makkelijk kunt innemen. Een nadeel is dat de werking vermindert als u gelijktijdig of korte tijd erna melk of melkproducten gebruikt, zoals kaas. Injecties zijn pijnlijk maar hebben dit nadeel niet, bovendien veroorzaken deze iets minder vaak maagdarmlachten. In sommige gevallen, als er twijfels zijn of het middel in tablet vorm wel goed wordt opgenomen, wordt gekozen voor injecties. Deze worden in het ziekenhuis of op de polikliniek of thuis door een wijkverpleegkundige gegeven. Ook kunnen patiënten leren zichzelf te injecteren. In de meeste gevallen wordt echter gekozen voor de tabletten.

### HOE MOET METHOTREXAAT WORDEN INGENOMEN ?

**Methotrexaat wordt maar één keer per week gebruikt.** Het handigste is om een vaste dag van de week uit te kiezen om de tabletten in te nemen (of een injectie te krijgen), en daar aan vast te houden. Van uw behandelend arts krijgt u te horen hoeveel tabletten u per week moet slikken. Als u 15 mg per week moet innemen, dan zijn dat 6 tabletten van 2.5 mg. U mag deze 6 tabletten allemaal tegelijk innemen. De wekelijkse dosering verschilt van patiënt tot patiënt. De arts stelt regelmatig de dosering bij, afhankelijk van de toestand van de huid en het optreden van bijwerkingen. De dosering nooit op eigen initiatief veranderen!

De tabletten kunt u het beste tijdens de maaltijden innemen, maar niet met melk. Melk en voedsel met melkproducten verminderen de opname van methotrexaat. Gebruik daarom vanaf twee uur vóór tot één uur ná inname van de tabletten geen melk of melkproducten, zoals kaas en yoghurt. Deze waarschuwing geldt niet als u methotrexaat per injectie krijgt toegediend.

Het is gebruikelijk om naast methotrexaat ook altijd foliumzuur tabletten in te nemen. Foliumzuur is een vitamine, dat de bijwerkingen van methotrexaat kan verminderen. Onder gebruik van methotrexaat kan een tekort aan foliumzuur in het lichaam ontstaan, met de foliumzuur tabletten kan dit weer worden aangevuld. Als u minder dan 15 mg methotrexaat per week gebruikt, dan neemt u 1 tablet van 5 mg foliumzuur per week in, innemen 24 uur na de methotrexaat. Als u 15 mg of meer methotrexaat per week gebruikt, dan neemt u 2 tabletten van 5 mg (dus 10 mg) foliumzuur per week in, innemen 24 uur na de methotrexaat. Foliumzuur heeft geen bijwerkingen.

## **WAT ZIJN DE MOGELIJKE BIJWERKINGEN ?**

MTX is een krachtig middel, bij 70 tot 90% van de patiënten wordt een uitstekend resultaat bereikt. Helaas kunnen er ook bijwerkingen optreden. De meest voorkomende bijwerking is misselijkheid op de dag van inname. Er kunnen ook bijwerkingen optreden waar je zelf als patiënt niets van merkt, zoals schade aan de lever of aan rode en witte bloedcellen. Om te voorkomen dat dat gebeurt, is het nodig om af en toe het bloed te controleren. In de meeste ziekenhuizen is het gebruikelijk om bloedonderzoek te doen voordat MTX wordt gestart. Meestal wordt gestart met een lage hoeveelheid, 10-15 mg. Hierna wordt het bloed opnieuw gecontroleerd. Zijn er geen afwijkingen, dan wordt de behandeling voortgezet. Als het onvoldoende werkt dan wordt de dosering verhoogd. Als een goed effect wordt bereikt dan wordt de dosering verlaagd tot de laagste dosering waarbij het nog goed gaat. Als er bijwerkingen ontstaan wordt de dosering verlaagd. Tijdens de behandeling moet ook bloed worden gecontroleerd, in ieder geval na 1 maand, en daarna eens in de 2-3 maanden. Als het erg goed gaat hoeft minder vaak bloed te worden geprikt.

Methotrexaat werkt in op de aanmaak van foliumzuur in de cellen. Foliumzuur is nodig om cellen te laten delen. Bijwerkingen ontstaan dan ook voornamelijk op plaatsen met snel delende cellen, zoals de maag en darmen, de huid, het haar en het bloed. Ook de cellen van het afweersysteem worden geremd door methotrexaat.

## **BIJWERKINGEN:**

### **Regelmatig:**

- Misselijkheid, maag- en buikklachten, diarree, vooral gedurende de dagen dat u MTX inneemt
- Lusteloosheid, vermoeidheid,

Indien misselijkheid leidt tot overgeven, kan het voorkomen dat de tabletten niet goed opgenomen zijn. Heeft u binnen twee uur na inname overgegeven, raadpleeg dan uw arts. Deze kan u vertellen of u alsnog nieuwe tabletten moet nemen of dat dat niet nodig is.

### **Soms:**

- Zweetjes in de mond
- Meer vatbaarheid voor allerlei infecties
- Daling van de hoeveelheid rode bloedcellen in het bloed, waardoor bloedarmoede kan ontstaan
- Daling van de hoeveelheid witte bloedcellen in het bloed, waardoor een verhoogd risico op infecties kan ontstaan

### **Soms, na langdurig gebruik:**

- Schade aan de lever
- Schade aan de nieren
- Onderdrukking van aanmaak van spermacellen (tijdelijk, herstelt na staken van de behandeling)

Om te voorkomen dat schade aan de lever of de nieren optreedt, wordt regelmatig bloedonderzoek gedaan. Als er aanwijzingen zijn in het bloed voor lever- of nierbeschadiging, dan moet de MTX verminderd worden of gestopt. Bij een ernstige lever- of nieraandoening mag u geen methotrexaat gebruiken. Ook voordat u begint met MTX wordt uw bloed gecontroleerd op lever- of nieraandoeningen. Waarschuw uw arts bij ernstige misselijkheid, ernstige diarree met bloed in de ontlasting, kortademigheid en bij gele verkleuring van de huid en het tandvles (dit laatste wijst op een leverziekte).

## **Zeer zelden**

- Haaruitval, meestal mild en nooit blijvend (herstelt vanzelf zodra de behandeling wordt gestopt)
- Pneumonitis, een zeer zeldzame vorm van longontsteking
- Oogklachten, meestal ontsteking van het oogslimvlies
- Hoofdpijn, duizeligheid
- Zweren in de maag of darm
- Menstruatiestoornissen
- Stijging van glucose in het bloed bij mensen met aanleg voor suikerziekte
- Schade aan de nieren
- Blaasontsteking, bloed in de urine
- Allergische reacties, huidreacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse)
- Tekort aan bloedplaatjes
- Zwellingen in de lymfklieren

## **VOORZORGEN**

Er zijn enkele aandoeningen waarbij het voorschrijven van methotrexaat problemen kan veroorzaken. Als u lijdt aan een van de volgende aandoeningen, dan moet u dit doorgeven aan uw dermatoloog:

Porfyrie (een stofwisselingsziekte waarbij men aanvallen krijgt van buikpijn, braken, koorts en hartkloppingen): MTX kan een aanval uitlokken. Mensen met (aanleg voor) een maagzweer of met een darmontsteking moeten vooraf en tijdens het gebruik worden gecontroleerd, zodat de maag- of darmklachten niet te zeer verergeren. Chronische infectieziekten, zoals HIV, hepatitis, tuberculose. Nierziekte, leverziekte, bloedarmoede, afweerstoornissen.

## **WISSELWERKING (INTERACTIES) MET ANDERE MEDICIJNEN**

De volgende geneesmiddelen kunnen problemen veroorzaken indien gelijktijdig gebruikt met MTX:

Ciclosporine (een ander afweeronderdrukkend middel) versterkt de bijwerkingen van methotrexaat. Alleen samen gebruiken indien uw arts heeft verteld dat dit uitdrukkelijk de bedoeling is.

De antibiotica co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) en trimethoprim kunnen de bijwerkingen van methotrexaat versterken. Ook probenecide (een middel tegen jicht) versterkt de bijwerkingen van methotrexaat. Gebruik deze combinatie daarom niet.

Pijnstillers van het NSAID-type, zoals ibuprofen, naproxen, diclofenac en indometacine kunnen de bijwerkingen van methotrexaat versterken, vooral als u meer dan 15 mg methotrexaat per week gebruikt, ofwel zes tabletten van 2.5 mg per week. Patiënten met gewrichtsklachten (reuma, psoriasis arthropathica) gebruiken echter vaak deze combinatie, en in de praktijk is het ook geen probleem, omdat de MTX dosering altijd individueel wordt aangepast en het bloed regelmatig wordt gecontroleerd.

Vaccins werken soms niet voldoende bij mensen die MTX gebruiken, omdat de immuniteit niet zal ontstaan, doordat de afweer is geremd.

De werking van sommige middelen tegen epilepsie zoals valproïnezuur, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital kan door MTX worden verminderd. Uw arts zal de hoeveelheid van het epilepsiemiddel in uw bloed af en toe meten en zo nodig de dosering aanpassen.

Acitretine, een middel gebruikt bij huidaandoeningen, waaronder ernstige psoriasis, kan de spiegels van methotrexaat verhogen. Hierdoor neemt de kans op bijwerkingen van methotrexaat op de lever toe.

Twijfelt u eraan of een van de bovenstaande wisselwerkingen voor u van belang is? Neem dan contact op met uw apotheker of arts. Zorg er verder voor dat uw arts precies op de hoogte is van de andere geneesmiddelen die u gebruikt, geef wijzigingen door, en neem als u een arts bezoekt altijd een lijstje mee van de geneesmiddelen die u gebruikt. De apotheker let ook op interacties, als u een vaste apotheek heeft dan staan alle geneesmiddelen die u gebruikt in het computersysteem, en dat systeem geeft automatisch een melding als er geneesmiddelen worden voorgeschreven die niet samen kunnen. De apotheker neemt bij zo'n melding contact op met de voorschrijvend arts en in een gezamenlijk overleg kan dan worden besloten om de medicatie aan te passen, of het risico van de wisselwerking te accepteren.

## AUTORIJDEN

Bij dit middel zijn hiervoor geen beperkingen.

## ALCOHOL

Het gebruik van alcohol wordt ontraden. Bij gelijktijdig gebruik van alcohol en methotrexaat heeft de lever het zwaar te verduren en kan er leverschade ontstaan. Gebruik geen alcohol op de dagen dat u MTX inneemt en op de resterende dagen niet meer dan één alcoholconsumptie per dag. Personen met ernstige psoriasis drinken gemiddeld meer alcohol dan personen zonder psoriasis. Er zijn zelfs studies waaruit blijkt dat leverschade bij psoriasis niet door de MTX wordt veroorzaakt maar door alcoholgebruik.

## ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING, PLANNEN VOOR GEZINSUITBREIDING

Tijdens zwangerschap mag u geen MTX gebruiken. Methotrexaat is schadelijk voor de ongeboren vrucht, er kunnen aangeboren afwijkingen ontstaan. Ook als u probeert zwanger te worden mag u dit middel niet gebruiken. Als u dit middel gebruikt en u denkt erover om zwanger te worden, overleg dan met uw arts of u een ander middel kunt gebruiken. Dit geldt ook voor mannen wiens partner probeert zwanger te worden. Methotrexaat is namelijk ook schadelijk voor de zaadcellen. Zowel mannen als vrouwen moeten daarom goede anticonceptiemethoden toepassen tijdens gebruik van methotrexaat. Zowel voor mannen als vrouwen geldt dat de methotrexaat eerst 3 maanden gestopt moet zijn alvorens te denken aan gezinsuitbreiding.

Gebruik geen MTX als u borstvoeding geeft, of stop de borstvoeding. Dit middel komt in de moedermelk. Het kan dan bijwerkingen bij het kind geven. Wilt u borstvoeding geven, overleg dan met uw arts of apotheker. Mogelijk kan de arts u tijdelijk een ander middel voorschrijven, dat u wel veilig kunt gebruiken.

## WAT MOET IK DOEN ALS IK EEN DOSIS VERGETEN BEN ?

Als u er de volgende dag achter komt kunt u de tabletten alsnog innemen (of de injectie alsnog toedienen). De week er op neem u de methotrexaat weer op de gebruikelijke dag. Is er echter meer dan een dag verstreken, dan kunt u de dag het beste in het vervolg aanpassen: als u bijvoorbeeld gewend was op donderdag de methotrexaat te nemen, en u komt er pas zaterdag achter dat u dat vergeten hebt, neem dan de tabletten of injectie op zaterdag en noteer de zaterdag als vaste dag in het vervolg. Licht uw dermatoloog bij de volgende controle wel in over deze wijziging.

## STOPPEN MET METHOTREXAAT

Bijwerkingen kunnen een reden zijn om te stoppen. Stop echter niet zomaar, maar neem contact op met uw arts. Misschien is het mogelijk de bijwerkingen binnen redelijke grenzen te houden door de dosis te verlagen, door er foliumzuur bij in te nemen, of door injecties in plaats van tabletten te gebruiken. Raadpleeg uw arts ook als u te veel last heeft van één van de bovengenoemde bijwerkingen, of als u andere bijwerkingen ervaart waar u zich zorgen over maakt.

Als het echt nodig is om te stoppen, mag MTX in één keer gestopt worden. Het is niet nodig om af te bouwen, er treden geen onthoudingsverschijnselen op. Maar het is wel nodig om dan eerst een andere therapie op te starten, om te voorkomen dat de psoriasis weer in alle hevigheid terugkomt.

## TOT SLOT

Ondanks de uitgebreide lijst van bijwerkingen die kunnen optreden, is methotrexaat in de praktijk een goed en (mits met voorzorgen) veilig middel voor ernstige psoriasis, waarmee binnen de dermatologie al meer dan 35 jaar ervaring bestaat. De meeste patiënten verdragen het goed en kunnen er langere tijd, soms jarenlang hun psoriasis mee onder controle houden.

