



Nederlandse Vereniging
voor Reumatologie

RICHTLIJNEN

MEDICIJNEN: METHOTREXAAT

September 2009

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert eenieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van reden vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Uitgever: ###

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2009

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van deze richtlijn mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van deze richtlijn kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Telefoon (030) 28 23 818
Fax (030) 28 23 858
E-mail secrnvr@tiscali.nl

MEDICIJNEN: METHOTREXAAT

Inleiding

De tweede versie van de conceptrichtlijn methotrexaat dateert van maart 2009. Na het verwerken van het commentaar van het Concilium Rheumatologicum, de leden, de commissie kwaliteit en de werkgroep richtlijnen, is de richtlijn op 17 september 2009 vastgesteld door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Als moderator voor de richtlijn methotrexaat is opgetreden prof. dr JWJ Bijlsma; leden waren prof dr BAC Dijkmans, dr JWG Jacobs, dr TLThA Jansen, dr JN Stolk en mw dr MJ van der Veen.

Preparaten

- Methotrexaat , tabletten à 2,5 mg en 10 mg (cave: uiterlijk niet goed van elkaar te onderscheiden!).
- Injectievloeistof 2,5 mg/ml; flacon/ampul 2 ml.
- Injectievloeistof 10 mg/ml (wegwerpspuit Metoject) 1, 1.5, 2 en 2.5 ml.
- Injectievloeistof 25 mg/ml; flacon/ampul 2, 10, 20 en 40 ml. Gezien het kleinere volume voor inspuiten is deze concentratie te prefereren.
- (Injectievloeistof 100 mg/ml; flacon/ampul 10 en 50 ml; oncologische indicatie)

Farmacologie

Methotrexaat is een antagonist van foliumzuurafhankelijke enzymen, waarvan het enzym dihydrofolaatreductase het belangrijkste is. Foliumzuurafhankelijke enzymen zijn betrokken in DNA- en RNA-synthese. De werking van methotrexaat bij reumatoïde artritis is slechts ten dele bekend en berust waarschijnlijk op anti-inflammatoire, immuunmodulerende en antiproliferatieve mechanismen. Na toediening per os of subcutaan is de resorptie dosisafhankelijk en variabel. Methotrexaat en de methotrexaatmetabolieten circuleren in bloed gebonden aan serumalbumine.

Indicaties

- reumatoïde artritis: methotrexaat is de eerste keuze bij behandeling van RA; gestart kan worden met 10-15 mg/week, ophogen van de dosering met 5 mg/week vindt plaats per 2-4 weken, tot een dosering van 20-30 mg/week wordt bereikt, afhankelijk van klinisch effect en verdraagzaamheid;
- juveniele idiopathische artritis: dosering 10 – 30 mg/m²/week;
- artritis psoriatica: als bij RA.
- als “steroid-sparend” middel toepasbaar in doseringen van 10-25 mg/week, zoals o.a. aangetoond bij arteriitis temporalis, polymyalgia reumatica, M. Wegener, polymyositis, systemische lupus erythematosus en (juveniele) dermatomyositis.

Contra-indicaties (absoluut)

Methotrexaat dient door vrouwen noch mannen gebruikt te worden in een periode van drie maanden voorafgaande aan een te plannen zwangerschap.

Methotrexaat dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap of borstvoeding.

Contraindicaties relatief / Risicofactoren

- Nierfunctiestoornis (cave: discrepantie tussen serum kreatinine en werkelijke kreatinineklaring bij weinig spiermassa);

- Leverfunctiestoornissen, zoals door alcoholabusus, hepatitis, levercirrose, leverinsufficiëntie, steatosis hepatis;
- Beenmergdepressie, zich uitende in ernstige anemie, leukopenie of trombopenie;
- Bekende immuun-deficiënties;
- Twijfelachtige instrueerbaarheid van de patiënt;
- Manifeste infectie.

Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op infecties of chirurgische complicaties bij electieve orthopedische operaties bij continueren van methotrexaat gebruik.

Interacties

Bij nierfunctiestoornissen door beïnvloeding van glomerulaire filtratie of tubulaire excretie door medicamenten zoals NSAIDs, probenecide, sulfonamiden, diuretica en trimethoprim kan verhoging van de concentratie van methotrexaat optreden. Ernstige toxiciteit wordt beschreven bij het gebruik van methotrexaat in combinatie met co-trimoxazol en de samenstellende bestanddelen trimethoprim en sulfamethoxazol evenals met probenecide.

Monitoring toxiciteit

Te controleren voor start behandeling

- X-thorax (maximaal twee jaar geleden).
- Bloed: hemoglobine, leucocyten, trombocyten, serum kreatinine, ALAT, albumine,
- Op indicatie: HIV-, hepatitis B- en C-serologie.

Te controleren tijdens behandeling

- Hemoglobine, leukocyten, trombocyten
- Serum kreatinine, ALAT

Afwijkende waarden, mogelijk ten gevolge van methotrexaat gebruik, waarbij overwogen moet worden de dosering aan te passen, zijn:

- leucocyten $< 3,0 \times 10^9/l$;
- trombocyten $< 100 \times 10^{12}/l$;
- transaminase (ALAT) $> 3x$ bovengrens van normaal.

Frequentie controle

In de eerste 3 maanden van methotrexaat gebruik, evenals na verhoging van de dosis, maandelijks. Vervolgens eenmaal per 3- 4 maanden, en op indicatie vaker. Wanneer een stabiele situatie is bereikt kan de frequentie verder verminderd worden tot bijvoorbeeld eens per 6 maanden.

Bijwerkingen

Methotrexaat kan op basis van het acceptabele bijwerkingenprofiel langdurig veilig worden gegeven.

Bij $> 5\%$ van de patiënten	Bij $< 5\%$	Bij $< 1\%$
------------------------------	-------------	-------------

Algemene malaise Verhoging transaminase Misselijkheid Eetlustvermindering Stomatitis	Hoofdpijn Duizeligheid Leucopenie en/of Thrombopenie Infecties Haaruitval Toename subcutane noduli	Levercirrhose Nefrotoxiciteit Dermatitis Fotosensibiliteit Gynaecomastie Oligospermie Pneumonitis
--	--	---

In het algemeen zullen bijwerkingen verdwijnen na verlagen van de dosis of staken van methotrexaat. Na herstel van de bijwerking kan methotrexaat veelal (in een lagere dosering) worden hervat. Er is een positief effect van het gebruik van foliumzuur op het bijwerkingenspectrum aangetoond. Bij aanhoudende gastro-intestinale klachten bij methotrexaat oraal kan subcutane toediening van methotrexaat verlichting van de klachten geven.

Leverproblematiek

De volgende strategie wordt aanbevolen: Methotrexaat dient gestopt te worden wanneer tweemaal achter elkaar een ALAT > 3 x de bovengrens van normaal wordt gemeten; na normalisatie van het ALAT kan methotrexaat in een lagere dosering worden hervat. Wanneer ALAT vaak boven 3 x de bovengrens van normaal uit komt dient de dosering te worden verminderd. Persisteren ALAT verhogingen ondanks de aanpassing van de dosis, dan dient, evt in overleg met de maagdarm lever-arts, verder onderzoek plaats te vinden.

Behandeling met foliumzuur

De incidentie van klinisch belangrijke bijwerkingen van methotrexaat wordt verlaagd door het gelijktijdig voorschrijven van foliumzuur. Vooral hepatotoxiciteit komt minder frequent voor. Aanbevolen wordt patiënten die methotrexaat gebruiken, gelijktijdig foliumzuur (ten minste 5 mg per week, tenminste 24 uur na inname van methotrexaat) voor te schrijven. Tevens wordt aanbevolen deze dosis te verdubbelen indien de methotrexaatdosis 15 mg per week of meer is.

Extra veiligheidsmaatregelen

Methotrexaat mag alleen worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist die hierin ervaring heeft. Er is in Nederland een aantal ernstige complicaties opgetreden die vermeden zouden kunnen worden door zich bewust te zijn van de volgende risicomomenten en -factoren:

- Overdracht van medicatie: van arts tot arts (specialist – HA – verpleeghuisarts)
- Voorschrijven door een arts die niet met methotrexaat vertrouwd is
- Voldoende aantal tabletten voorschrijven, zodat tussentijdse herhaal recepten door anderen niet nodig zijn
- Overdracht van medicatie: van apotheek tot apotheek
- Overschrijf- of voorschrijffout: dagelijks ipv wekelijks, “gebruik bekend”
- Gebrek in medicatie begeleiding- of waarschuwingssysteem bij apotheek
- Niet naleven of niet sluitende richtlijn/procedure: falende controle, falende autorisatie
- Gebrek aan communicatie, taalproblemen bij de patiënt
- Uitreiken patiënteninformatie folders

Literatuur

Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009 Jul;68(7):1086-93