

Allvarlig biverkning av metotrexat vid reumatoid artrit

# GLÖM EJ SÄKERHETSROUTINER VID INTERKURRENT SJUKDOM!

**Många patienter med reumatoid artrit och andra reumatiska sjukdomar behandlas med s k sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel med antiinflammatorisk och symtomlindrande effekt. I regel följs dessa patienter regelbundet med provtagning enligt fastlagda rutiner.**

**Svår interkurrent sjukdom och vård vid annan klinik kan emellertid ibland bryta dessa rutiner. Vi beskriver här ett fall av metotrexatbehandlad reumatoid artrit med komplikationer i form av benmärgstoxicitet efter akut operation och intensivvård, som medförde ett uppehåll i den rutinmässiga övervakningen.**

Folsyraantagonisten metotrexat [1, 2], given i låg dos en gång per vecka, är sedan 1980-talets början ett antireumatiskt läkemedel med vidsträckt användning. Dosen är ofta 7,5–20 mg/vecka. Framgångsrik behandling förutsätter en välinformerad patient samt fungerande rutiner för provtagning, distribution av svar till ansvarig läkare och uppföljning av eventuella avvikelser. Metotrexatbehandling av reumatoid artrit (RA) bör skötas av läkare som är väl förtrogna med medlet. Effekten och fördragbarheten är god jämfört med andra DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs), även om biverkningar är den vanligaste orsaken till att preparatet sätts ut [3]. Lindriga biverkningar, som illamående efter tablettintaget, är relativt vanliga, medan allvarliga biverkningar är ovanliga men väsentliga att känna till för alla som handlägger metotrexatbehandlade patienter. Bland de allvarliga

biverkningarna märks leverpåverkan, lungpåverkan (främst en icke dosberoende alveolit med akut och allvarligt förlopp) och benmärgstoxicitet med leukopeni och trombocytopeni [4, 5].

Före insättning av metotrexat bör patienten utredas med bl a blodstatus, leverprov, njurfunktionstest och lung-röntgen. Under behandlingen följs patienten regelbundet kliniskt och laboratoriemässigt.

## Fallbeskrivning

Patienten är en kvinna född 1911, som 1980 insjuknade i RA. Till en början behandlades hon med enbart NSAID-preparat och hon fick periodvis låga doser prednisolon.

På 1980-talet fick patienten klorokinofosfat, som utsattes på grund av illamående, och auranofin, som utsattes på grund av diarré. 1991 blev kvinnan konservativt behandlad för ulcusblödning.

I april 1992 insattes metotrexat på grund av ökad sjukdomsaktivitet. Njurfunktionen utreddes med iohexol-clearance som var 58 ml/minut  $\times$  1,73 m<sup>2</sup>, dvs i nedre delen av referensintervallet för ifrågakvarande åldersgrupp. Patienten erhöll vänstersidig knäprotes och högersidig höftprotes 1992 samt vänstersidig höftprotes i april 1995. Under åren har hon haft multipla kotkompressioner.

I juni 1995 blev patienten akut opererad för rupturerat bukaortaaneurysm. Under operationen hade hon dålig urinproduktion och första postoperativa dygnet var hon cirkulatoriskt instabil och fick behandling med inotropa farmaka. Före detta insjuknande var kreatininnivån 50–60  $\mu$ mol/l, som dock steg till maximalt 176  $\mu$ mol/l på tredje postoperativa dagen och därefter återgick till ursprungsnivån två månader efter operationen (Figur 1a). Det vidare efterförloppet komplicerades av pneumothorax och patienten vårdades nio dygn i respirator. Hon hade även långdragna buksmärter och blodiga avföringar, vilka man tolkade som orsakade av ischemisk kolit. Efter en månad kunde hon skrivas ut till sjukhem.

Hon behandlades hela tiden med 15 mg metotrexat per vecka. Två veckor efter utskrivningen intogs patienten åter

på kirurgisk klinik på grund av blodig diarré. Man bedömde åter detta som ischemisk kolit. Under den vårdtiden noterades B-leukocyter (LPK)  $1,0 \times 10^9/l$ . Patienten blev utskriven till sjukhemmet efter en vecka. I slutet av augusti samma år var LPK  $1,9 \times 10^9/l$  och B-trombocyter (TPK)  $353 \times 10^9/l$  (provtagning på hemorten), vilket rapporterades till behandlande reumatolog enligt rutin. Patienten inlades dagen därpå på reumatologiska kliniken. Förloppet med avseende på laboratorievärden framgår av Figur 1a–c.

Vid ankomsten var patienten trött, blek och nedstämd och hade temperatur 38,6°C. Laboratedata framgår av Tabell I. Metotrexat sattes ut. Under vårdtiden var S-kreatinin 51–67  $\mu$ mol/l. Hon erhöll två enheter erytrocytkoncentrat och ceftazidim intravenöst åtföljt av ciprofloxacin. B-Hb-nivån och vit blodbild normaliserades, men hon förblev subfebril och klagade över ständig värk i korsryggen. Tre blododlingar var negativa, urinodling visade måttlig växt av E coli. På misstanke om graftinfektion (som ej verifierades) överfördes patienten till infektionsklinik, där hon sedermera blev afebril. Kirurgkonsult bedömde att ischemisk kolit förklarade febern och smärtorna, och patienten genomgick senare sigmoideumresektion med regress av besvären.

## Diskussion

Metotrexat tolereras i regel väl och efter fem år står ungefär hälften av de patienter som en gång fått medlet i regel kvar på behandlingen, vilket är mer än för andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, s k DMARD [3]. Riskfaktorer för utveckling av benmärgstoxicitet är njurfunktionsnedsättning, hög ålder, hypoalbuminemi (särskilt i kombination med salicylattillförelse), samtidig behandling med trimetoprim-sulfametoxazol samt möjligen också stigande MCV, ett tidigt tecken på benmärgspåverkan [4, 6, 7].

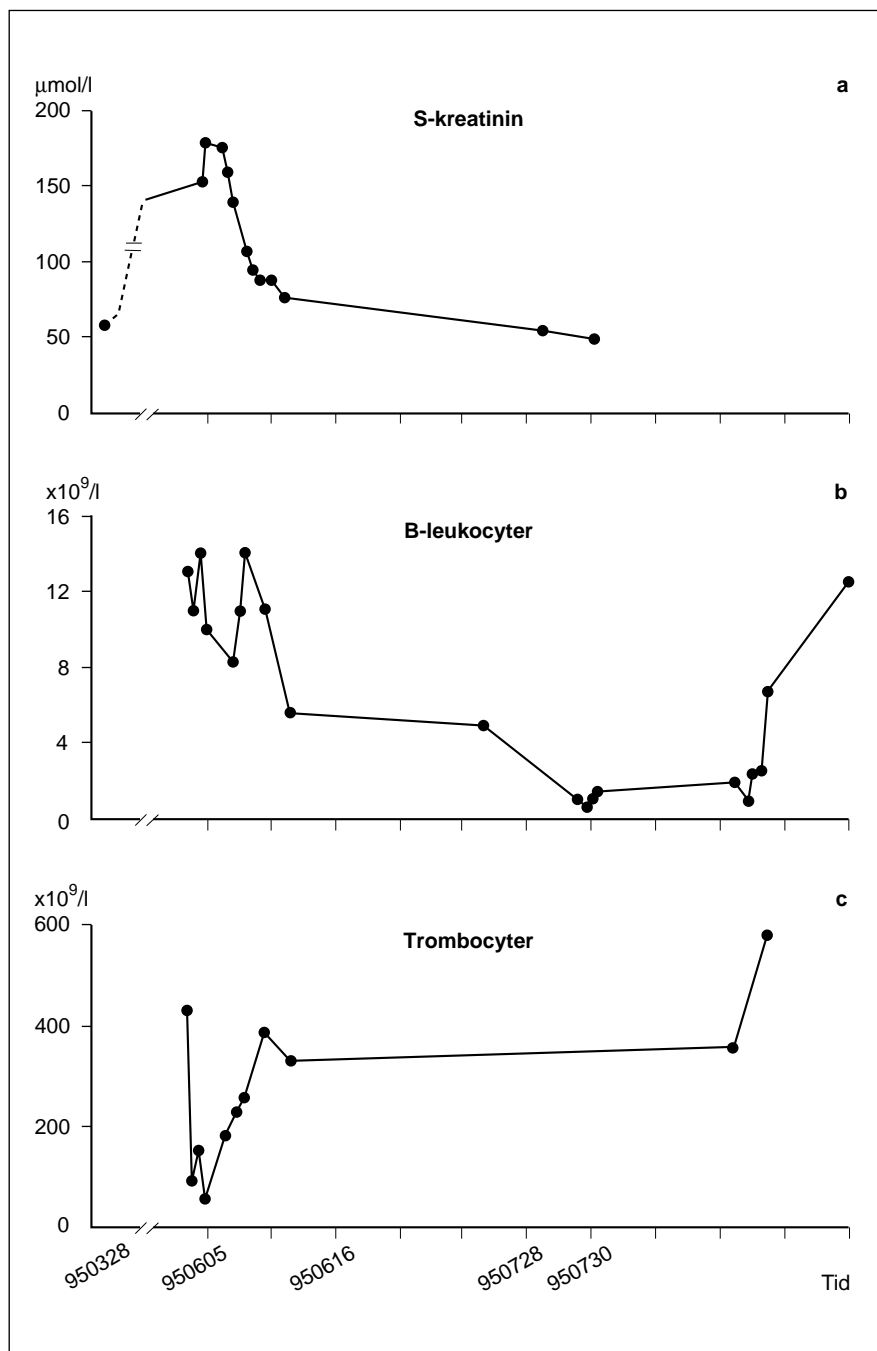
När man satte in behandlingen förelåg hos vår patient två av riskfaktorerna, hög ålder och lågt S-albumin. Hon blev sedermera opererad urakut för brustet bukaortaaneurysm, hade dålig urinproduktion under operationen och var cir-

## Författare

ANDERS GÜLFÉ  
legitimerad läkare

GUNNAR STURFELT

docent, överläkare; båda vid reumatologikliniken, Universitetssjukhuset i Lund.



**Figur 1 a-c.** S-kreatinin, B-leukocyter och B-trombocyter hos den beskrivna patienten med metotrexatbehandlad reumatoid artrit. I juni 1995 ruptur av aortaaneurysm, akut operation och blodtrycksfall. Observera tidsförskjutningen mellan njur- och benmärgspåverkan.

kulatoriskt instabil första postoperativa dygnet. Detta medförde en övergående njurfunktionsnedsättning som avspeglades i S-kreatininvärdet, vilket dock snabbt återgick till den ursprungliga nivån. Två månader efter operationen, under det att metotrexatbehandlingen fortsatte utan att man konsulterat reumatolog, blev patienten leukopen, rimligen som en följd av metotrexattoxicitet. Ytterligare en månad senare blev patienten omhändertagen för sin benmärgspåverkan; hennes allmäntillstånd var då dåligt.

Fallet illustrerar hur behandlingen av en kronisk sjukdom kommer i bakgrunden och kan fortsätta utan sedvanlig övervakning under och efter ett akut livshotande tillbud. Först när patienten

kom hem och blev föremål för provtagning på hemorten började rutinerna fungera, och man uppmärksammade hennes grava leukopeni. Denna inträffade ungefär två månader efter den övergående kreatininstegring som följde på aneurysmrupturen och operationen, medan trombocyterna reagerade tidigare. Förloppet är det förväntade med tanke på den huvudsakligen renala eliminationsvägen för metotrexat.

Det krävs särskilda insatser för att

**Tabell I.** Laboratoriefynd vid ankomsten.

SR	110 mm
Hb	74 g/l
LPK	1,0 $10^9/l$
neutrofila	0,4 $10^9/l$
eosinofila	0,1 $10^9/l$
basofila	<0,1 $10^9/l$
lymfocyter	0,5 $10^9/l$
monocyter	0,1 $10^9/l$
trombocyter	270 $10^9/l$
S-albumin	24 g/l
S-Na	141 mmol/l
S-K	4,4 mmol/l
S-kreatinin	52 $\mu\text{mol/l}$

vidmakthålla kontrollrutiner och bedöma indikationer för fortsatt DMARD-terapi vid svår interkurrent sjukdom och vård på annan klinik. Sådana tillstånd som kan medföra hypovolemi eller övergående njurpåverkan ökar riskerna med metotrexatbehandling, och indikationen måste omprövas kontinuerligt [4].

I de rekommendationer som American College of Rheumatology utgivit 1996 [8] betonas vikten av kreatininbestämning var 4:e-8:e vecka som ett led i övervakningen av metotrexatbehandlade patienter i allmänhet.

Konsultation med behandlande klinik är alltid att rekommendera i fall som det aktuella. Reumatoid artrit är emellertid en folksjukdom, och behandling med metotrexat och andra DMARD är vanligt förekommande. Läkare inom alla specialiteter bör därför vara uppmärksamma på patienter som står under övervakning med säkerhetsprov i samband med sådan behandling.

## Referenser

1. Songsiridej N, Furst DE. Methotrexate - the rapidly acting drug. *Ballieres Clin Rheumatol* 1990; 4: 575-93.
2. Sturfelt G. Immunosuppressive agents in rheumatoid arthritis. In: *Pharmacological treatment in rheumatoid arthritis*. Information från Läkemedelsverket 1992; 3: 121-36.
3. Alarcón GS, Tracy IC, Strand GM. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1996; 54: 708-12.
4. McKendry RJR, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1850-6.
5. Sturfelt G. Metotrexatpneumonit. Viktigt minimera allvarlig biverkning vid behandling av reumatoid artrit. *Läkartidningen* 1994; 91: 2571-2.
6. Claudepierre P, Urien S, Chevalier X, Chasany O, Larget-Piet B, Tillement JP. Methotrexate serum binding in rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 32: 113-5.
7. Al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJR. Pancytopenia associated with low dose Methotrexate therapy. A regional survey. *J Rheumatol* 1993; 20: 1121-5.
8. ACR Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723-31.