

Metotrexat ett alternativ för unga med Crohns sjukdom

MAGNUS E A HANSSON, läkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Huddinge
magnus.e.hansson@karolinska.se

JULIA AREBRO, läkare, verksamhetsområde kirurgi–ortopedi–urologi–ÖNH, Södertälje sjukhus; båda var vid studiens

genomförande studerande vid läkarprogrammet, Karolinska institutet, Solna

THOMAS CASSWALL, docent, överläkare

MOZAFFAR HESSAMI, biträdande överläkare; båda vid Astrid Lindgrens barnsjukhus, Huddinge

Kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD), huvudsakligen Crohns sjukdom och ulcerös kolit, ökar i Sverige också i den pediatrika populationen: i fler än vart femte fall IBD sker debuten före vuxen ålder. Incidensen uppskattas till 150–200 barn under 16 år årligen. I Stockholmsregionen anges incidensen till 11,5 fall per 100 000 barn och år. Etiologin anses vara multifaktoriell [1].

Crohns sjukdom karaktäriseras av buksmärta, viktning, perianala besvär och subfebrilitet. Ibland palperas en utfyllnad i höger fossa. Diarré är inte obligat. Försenad pubertet och långdävikelse förekommer hos barn. Endoskopisk undersökning visar kronisk inflammation med segmentell utbredning som kan förekomma i hela mag–tarmkanalen med aftösa sår och ibland fistlar och abscesser, framförallt anal. Inflammationen breder ut sig i tarmens alla vägglager. Ileocekalit engagemang är typiskt [1, 2].

Förutom somatiska symtom medför IBD betydande psykosociala påfrestningar för de drabbade barnen och deras familjer. Effektiv behandling kan därför öka livskvaliteten [3, 4].

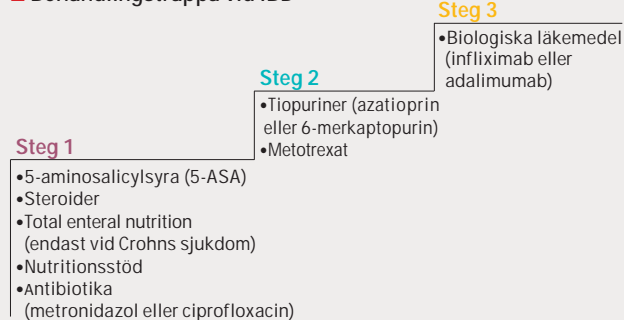
Behandling. Målsättningen med behandlingen är att uppnå och bibehålla remission (induktions- respektive underhållsbehandling), då okontrollerad inflammation leder till förvärrad slemhinneskada, sämre förutsättningar för normal tillväxt och utveckling samt nedsatt livskvalitet. Behandling sker ofta enligt en upptrappningsmodell (Figur 1), som trots internationell acceptans många gånger saknar tydligt definierade behandlingsmål och tidsramar [1, 5].

De flesta patienter behandlas med aminosalicylsyrapreparat (5-ASA) trots att remissionsbevarande effekt inte visats vid Crohns sjukdom [1]. Ungefär varannan patient behöver även kortikosteroider, vilka kan inducera remission. Vid systemisk långtidsbehandling bör lägsta möjliga dos eftersträvas, med målet att göra patienten steroidfri. Långvarig eller ofta upprepad steroidbehandling ger hämmad långdävikelse och nedsatt bentäthet. Samtidigt ses tillväxtavvikelse hos nära 85 procent av barnen när Crohns sjukdom diagnostiseras [3].

Antibiotika kan användas vid perianal Crohns sjukdom. Total enteral nutrition behandlings under 6–8 veckor kan övervägas som förstahandsbehandling vid aktiv Crohns sjukdom. Nutrition behandlings bryter den onda cirkeln av inflammation och anorexi/malnutrition och är vid Crohns sjukdom jämförbar med steroidterapi [1].

Hälften av de patienter som behandlas med steroider behöver ytterligare läkemedel (på grund av behandlingsresistens el-

■ Behandlingstrappa vid IBD



Figur 1. Den farmakologiska behandlingstrappan vid kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar, IBD, hos barn och unga.

ler steroidberoende). Hos två av tre som kliniskt svarat på steroider kvarstår mikroskopisk inflammation i tarmslemhinnan, vilket kan tolkas som tecken på otillräcklig terapi [5].

Immunmodulerande läkemedel som tiopuriner (azatioprin och 6-merkaptopurin) kan övervägas vid ett initialt svårt skov, upprepade skov, utebliven remission efter inledande behandling eller vid steroidberoende. Behandlingssvaret dröjer upp till 16 veckor. Biverkningar som pankreatit, lever- eller benmärgspåverkan och ökad risk för lymfomutveckling förekommer [7].

Andrahandsval bland immunmodulerande läkemedel är folysyraanalogen metotrexat. Metotrexat har använts sedan 1940-talet vid en rad tillstånd, såsom megaloblastisk anemi, reumatiska sjukdomar och maligna sjukdomar. Kända biverkningar är hämning av hematopoesen och gastrointestinala symtom [1, 8, 9]. Metotrexat används för patienter med Crohns sjukdom som inte tolererat eller svarat på tiopuriner. Metotrexat kan användas för underhållsbehandling.

Tredje steget är biologiska läkemedel (infliximab eller adalimumab). Enligt gällande riktlinjer ska preparaten användas restriktivt. Indikationen är svåra fall av Crohns sjukdom där konventionell terapi inte gett tillfredsställande svar, svårt skov eller fulminant kolit. Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin bör undvikas då fall av hepatosplenärt T-cellslymfom har rapporterats hos unga.

■ sammanfattat

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.
Barn och ungdomar med Crohns sjukdom får förutom gastrointestinala symtom ofta hämmad tillväxt och försenad pubertet.
Långtidsbehandling med steroider bör därför undvikas. Samtidigt är tidig och effektiv behandling viktig för prognosen på sikt.
Vår litteraturgenomgång

visar att metotrexat (immunmodulerande behandling) är ett fungerande alternativ för såväl induktions- som underhållsbehandling när behandling med tiopuriner inte fungerat. Biverkningarna anses tolerabla.
Vidare studier behövs för att utvärdera om metotrexat bör ges en mer framskjuten plats i behandlingsarsenalen.

Metotrexatbehandling av vuxna. År 1989 visade Kozarek och medarbetare i en öppen icke-randomiserad studie [10] för första gången att intramuskulärt metotrexat förbättrade symptomen och minskade behovet av steroider hos IBD-patienter. Biverkningarna var relativt lindriga och övergående.

Nyare studier baseras främst på patienter som provat men inte tolererat eller svarat på tiopurinbehandling. Kontraindikationerna för metotrexat var flertaliga. Feagan och medarbetare har i två studier visat att metotrexat intramuskulärt plus prednisolon dubbelt så ofta gav remission som placebo plus prednisolon (39 respektive 19 procent). Steroidbehovet minskade i metotrexatgruppen. Efter 40 veckors behandling bibehölls remission hos fler i metotrexatgruppen än i placebogrupper (65 respektive 39 procent) [11, 12].

Retrospektiva studier [13-18] av patienter som inte kunnat använda tiopuriner visar att 40-71 procent förbättrats eller kommit i remission med hjälp av metotrexat. Yngre tycks svara bättre på behandlingen än äldre. En Cochraneanalys från 2009 fastslår att 25 mg metotrexat intramuskulärt som ges veckovis kan inducera remission och ge steroidfrihet [19]. Biverkningar var vanliga men ansågs tolerabla. Metotrexat intramuskulärt är mer effektivt remissionsbevarande än metotrexat peroralt. Subkutan administration anses likvärdig med intramuskulär [20]. Fortfarande saknas studier som jämför metotrexat och prednisolon som induktionsbehandling.

METOD

I vår litteraturstudie har vi undersökt hur effektivt metotrexat är vid behandling av pediatrik Crohns sjukdom. Söktärmen »pediatri plus«, »Crohn's disease«, »methotrexate« användes i databasen PubMed och gav 21 artiklar. Av dessa gällde fem relevanta studier (jämförelser där metotrexat användes vid pediatrik Crohns sjukdom). Övriga var översiktsartiklar (som refererade till nämnda studier) eller inte relevanta (diskuterade behandling av Crohns sjukdom generellt; beskrev i huvudsak annat läkemedel; handlade i huvudsak om annan sjukdom). Vi kompletterade frågeställningen med ett antal delfrågor: Hur många uppnår remission? Påverkar metotrexat steroidbehovet? Vilket administrationsätt ger bäst resultat? Finns evidens för att metotrexat bör provas tidigare i behandlingen? Vilka biverkningar ses vid metotrexatbehandling av barn och ungdomar med Crohns sjukdom?

RESULTAT

Mack och medarbetare (1998) [21] behandlade 14 barn med aktiv, steroidkrävande Crohns sjukdom som inte svarat på

eller inte tolererat 6-merkaptopurin med metotrexat subkutan 1 gång/vecka (dos 15 mg/m²). Hos 57 procent av barnen höjdes samtidigt steroiddosen. Vid gott svar sänktes metotrexatdosen 20 procent efter 3-6 månader, med upprepade sänkningar efter ytterligare 3-6 månader. Barnen följdes prospektivt och utvärderades med PCDAI (Pediatric Crohn's disease activity index). Effektmåttet var remission.

Efter 1 månad hade samtliga lägre PCDAI-poäng, och 57 procent var i remission. Efter 3 månader var 54 procent i remission (en patient hade avlidit av andra orsaker). Totalt förbättrades 64 procent av barnen av behandlingen, och steroidbehandling gick ned. 14 procent avbröt behandlingen på grund av biverkningar (illamående, huvudvärk).

Författarna konstaterar att 75 procent av patienterna som fick metotrexat i över 6 månader blev bättre men att allmän konsensus kring behandlingstid saknas. De menar att metotrexat subkutan är bättre än peroralt, då höga doser är svåra att ta upp via tarmslemhinnan.

Uhlen och medarbetare (2006) [22] publicerade retrospektiva resultat för 61 barn som behandlats med metotrexat för aktiv Crohns sjukdom, där azatioprinbehandling inte fungerat. Metotrexat gavs parenteralt (intramuskulärt/subkutan) i dosen 17 mg/m². 82 procent av barnen gavs en steroidkur i samband med behandlingsstart. Remission definierades som låg poäng på Harvey-Bradshaw-indexet (HB), fullständig steroiduttrappning samt fistelslutning. Respons innebar minskat steroidbruk och minskade indexpoäng eller minskad förekomst av fistlar.

Utvärdering skedde vid 3, 6 respektive 9 månader. Full remission sågs hos 39, 49 respektive 46 procent av barnen, medan respons sågs hos 80, 69 respektive 57 procent. 59 procent var steroidfria efter 6 månader, men författarna påtalar att betydelsen av initial steroidterapi är oklar. Vid långtidsuppföljning av 11 patienter efter 24 månader befann sig samtliga i remission under fortsatt metotrexatbehandling. 24 procent upplevde biverkningar (toxicitet, illamående, kräkningar, zoster, förhöjda transaminaser och asteni), och 10 procent tvingades avbryta behandlingen.

Ravikumara och medarbetare (2007) [23] följde retrospektivt 10 barn som behandlats med metotrexat för Crohns sjukdom då azatioprinbehandling inte fungerat. Metotrexat gavs veckovis i relation till kroppsvikt (högst 25 mg). Nio barn fick parenteralt metotrexat de första 16 veckorna, därefter peroralt. Ett barn fick metotrexat per oralt från start. Remission

TABELL 1. Sammanställning av viktigaste data i de studier som ingår i översikten. Remission, respons, biverkningar och avbrytande anges i procent. PCDAI = Pediatric Crohn's Disease Activity Index. HB-index = Harvey-Bradshaw index.

	Studietyp	Patienter	Effektmått	Kriterier	Remission	Respons	Steroidbehov	Biverkningar	Avbrytande
Mack et al 1998 [21]	Framför allt prospektiv	14	Remission	PCDAI	57 (1 mån); 54 (3 mån)	–	Sänkt	64	14
Uhlen et al 2006 [22]	Retrospektiv	61	Remission/ respons	HB-index, steroidbehov, fistelslutning	39 (3 mån); 49 (6 mån); 46 (9 mån)	80 (3 mån); 69 (6 mån); 57 (9 mån)	Utsatt hos 59 procent inom 6 mån	24	10
Ravikumara et al 2007 [23]	Retrospektiv	10	Remission	PCDAI	70	–	70 procent steroidfria	30	0
Turner et al 2007 [24]	Retrospektiv	60	Remission	PCDAI, steroidbehov, tillväxt	62 (6 mån); 53 (12 mån)	–	75 procent steroidfria	25	13
Weiss et al 2009 [25]	Retrospektiv	25	Remission/ respons	PCDAI, HB-index, steroidbehov	64	88	75 procent steroidfria	24	16

definierades som frånvaro av symtom och normala inflammationsparametrar.

Remission uppnåddes hos 70 procent av barnen efter i genomsnitt 12 veckor. Medeldurationen för remission var 21 månader. Ingen patient behövde steroidbehandling. Hos 30 procent sågs ingen effekt. 30 procent upplevde biverkningar (övergående transaminasstegring, neutropeni, muntorrhet samt ont i halsen). Inget av barnen avbröt behandlingen.

Författarna argumenterar för metotrexat när sedvanlig förstahandsbehandling inte varit verksamt, särskilt med tanke på rapporterade fall av hepatosplenärt T-cellslymfom i samband med biologiska läkemedel.

Turner och medarbetare (2007) [24] har retrospektivt följt 60 barn med Crohns sjukdom som uppvisat refraktion eller intolerans mot tiopuriner. Metotrexat administrerades subkutant eller per oralt ($13,8 \pm 2,7$ mg/m², barn >50 kg gavs 25 mg). 53 procent fick samtidigt kortikosteroider. Remission definierades utifrån PCDAI-poäng, steroidbruk och längdtillväxt.

62 procent var i full remission och steroidfria efter 6 månader, 53 procent efter 12 månader. Totalt blev 75 procent av barnen steroidfria. Vid treårsuppföljningen mätte 35 procent av barnen bra på endast metotrexat. Positiv längdutveckling (justerad efter steroidanvändning) sågs generellt.

25 procent upplevde biverkningar (förhöjda levervärden, illamående, hypersensitivitet, neutropeni, trombocytopeni, infektion, huvudvärk, lungkomplikationer), 13 procent avbröt behandlingen.

Författarna konstaterar att administrationssättet inte verkar göra någon skillnad, men att patienter som fick metotrexat per oralt hade lägre PCDAI-poäng från start. Patienter som gavs metotrexat subkutant krävde lägre steroiddoser. Författarna anser att metotrexat fungerar som förstahandsimmunmodulerare, men efterlyser kontrollerade jämförelser mellan azatioprin/6-merkaptopurin och metotrexat vid Crohns sjukdom.

Weiss och medarbetare (2009) [25] studerade retrospektivt 25 barn med Crohns sjukdom som behandlats med metotrexat. Samtliga hade inte svarat tillräckligt/varit intoleranta mot tiopuriner. 56 procent hade prövat infliximab innan metotrexat sattes in. Barnen fick veckovis metotrexat subkutant eller per oralt (mediandos 12,5 mg/m²). 64 procent fick steroider som initial samtidig behandling. Remission definierades som låga HB- och PCDAI-poäng, steroidutsättning samt inget behov av upptrappad terapi. Respons definierades som sänkta HB- och PCDAI-poäng och minskat steroidbehov (åtminstone 50 procent). 64 procent av barnen uppnådde remission och ytterligare 24 procent uppnådde respons efter 6–10 veckor. Svaret höll i sig i $10,8 \pm 8,8$ månader. 72 procent av barnen fick metotrexat >6 månader, 83 procent av dessa visade fortsatt svar efter 12 månaders behandling. Av dem som fått steroider blev 75 procent steroidfria. 24 procent upplevde biverkningar (illamående, kräkningar, förhöjda levervärden och pankreatit), 16 procent avbröt behandlingen. Författarna påpekar att metotrexat kan ha god effekt hos patienter där behandling med infliximab misslyckats.

Retrospektiv studie. I en begränsad retrospektiv studie som inte ingått i vår ursprungliga granskning visar Boyle och medarbetare (2010) [26] att metotrexat kan vara effektivt vid under-

»I de granskade studierna anser författarna att biverkningarna av metotrexat är tolerabla.«

»Randomiserade studier krävs därför för att utvärdera om metotrexat bör provas tidigare i behandlingsstrappan, som ett förstahandsval«

hållsbehandling av pediatrika patienter med Crohns sjukdom när tiopurinterapi inte fungerat. Vid 6 respektive 12 månader var 48 respektive 33 procent i remission utan behov av tillägg i form av steroider eller biologiska läkemedel. Illamående sågs hos 26 procent, även huvudvärk, trötthet och övergående leukopeni och transaminasstegring rapporterades, men endast 4 procent av barnen avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Totalt avbröt 18 procent metotrexatbehandlingen, och 37 procent behövde biologiska läkemedel inom 12 månader.

DISKUSSION

Inflammatoriska tarmsjukdomar, exempelvis Crohns sjukdom, innebär betydande psykiskt och somatiskt lidande för drabbade barn och unga. Tidigt inducerad och bibehållen remission är viktig för varaktigt läkning av slemhinnan och för prognosen på sikt [1, 3–5].

Metotrexat är idag andrahandsval bland immunmodulerande läkemedel och används först när andra behandlingar provats och inte fungerat/tolererats [1, 8, 9]. Vår litteraturstudie visar att metotrexat har en viktig plats i behandlingsarsenalen för såväl induktions- och underhållsbehandling, vilket ligger i linje med motsvarande data för vuxna patienter.

39–70 procent av de patienter där tiopuriner inte fungerat (bristande respons eller intolerans) uppnår remission med metotrexat [21–26], och två studier visar att över 80 procent uppvisar någon form av förbättring efter 3 månaders behandling [22, 25]. Systematisk långtidsuppföljning saknas, men tillgängliga data indikerar att vissa patienter förblir i remission i över ett år med metotrexatbehandling.

I flera studier sattes metotrexat in samtidigt som steroiddosen höjdes temporärt. Om samma resultat uppnåddes utan höjningen är oklart. Sammantaget visar studierna på minskat steroidbehov med samtidig metotrexatbehandling. Steroidberoende patienter kan bli steroidfria och därmed undvika långtidsbiverkningar som tillväxthämning och pubertetsförsening.

I de granskade studierna anser författarna att biverkningarna av metotrexat är tolerabla. Vanligast är illamående/kräkningar, förhöjda transaminaser, huvudvärk, infektioner och neutropeni. 0–16 procent av barnen i studierna avbröt behandlingen på grund av biverkningar [23, 25]. Resultaten ska ses i ljuset av att symtomen vid svår sjukdom kan göra biverkningar av en fungerande behandling acceptabla, även om det samma inte skulle gälla hos en frisk population.

Både i barn- och vuxenstudier har parenteral administration av metotrexat starkast stöd [20, 21].

I vårt material prövades metotrexat på patienter där tiopuriner inte fungerat, således svårt sjuka patienter för vilka tidigare insatt behandling inte lyckats. Resultaten kan därför inte helt jämföras med resultaten i studier av effektiviteten hos azatioprin/6-merkaptopurin. Randomiserade studier krävs därför för att utvärdera om metotrexat bör provas tidigare i behandlingsstrappan, som ett förstahandsval före tiopuriner.

En svårighet i jämförelsen av studierna är definitionen av begreppen remission och respons. Fyra av fem studier använde PCDAI, ett i klinisk praxis sällan använt index för att bedöma sjukdomens aktivitetsgrad, med eller utan kompletterande faktorer (steroidbehov; tillväxt, HB-index). Förutom det uppenbara att effektmått härigenom inte helt motsvarar varandra måste man också beakta den kliniska relevansen i

förbättring enligt ett index. Vi anser trots allt att jämförelsen är av värde.

I en studie gav metotrexat respons hos patienter som tidigare inte svarat på infliximab [25]. Fler studier bör utvärdera om metotrexat kan ges en vidare indikation för behandling av pediatrik Crohns sjukdom. Detta är viktigt då behandling med biologiska läkemedel associerats med risk för att utveckla hepatosplenärt T-cellslymfom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Vårdprogram. Inflammatorisk tarmsjukdom hos barn och ungdomar. Svenska barnläkarföreningens sektion för gastroenterologi, hepatologi och nutrition; 2007. <http://www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram%20IBD%20071005.doc>
2. Bousvaros A. Use of immunomodulators and biologic therapies in children with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(4):659-66.
3. Lindfred H, Saalman R, Nilsson S, Reichenberg K. Inflammatory bowel disease and self-esteem in adolescence. *Acta Paediatrica.* 2008;97:201-5.
5. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:674-88.
7. Smith MA, Irving PM, Mainaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):119-30.
10. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1989;110:353-6.
11. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332:292-7.
12. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1627-32.
13. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:614-20.
14. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1751-9.
15. Din S, Dahele A, Fennel J, Aitken S, Shand AG, Arnott ID, et al. Use of methotrexate in refractory Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:756-62.
17. Ardizzone S, Bollani S, Manziona G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomized, investigator-blind study. *Dig Liver Dis.* 2003;35:619-27.
19. Alfidhli AA, McDonald JWD, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003459.
20. Patel V, MacDonald JK, MacDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006884.
21. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr.* 1998;132:830-5.
22. Uhlen S, Bellbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cézard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1053-7.
23. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:427-30.
24. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;12:2804-12.
25. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:526-30.
26. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A single-center experience with methotrexate after thiopurine in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:714-7.