

Metotreksatforgiftninger etter lavdosebehandling

Tarjei Rygnesstad^{1, 2}, Lars Slørdal^{2, 3} og Jartrud Wigen Skjerdal¹

1. Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, Oslo

2. Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

3. Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital, Trondheim

E-post: tarjei.rygnesstad@ntnu.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Feilbruk av metotreksattabletter, vanligvis ved at ukedosen tas flere dager på rad, er en gjenganger blant medisineringsfeil. Hensikten med artikkelen er å beskrive slike forgiftninger og gi råd om behandling og oppfølging.

Materiale og metoder

Gjennomgangen er basert på kunnskap om metotreksats kinetikk og effekter, søk i relevante databaser og erfaring med hvordan slike saker håndteres.

Resultater

Daglig dosering av lavdose metotreksat kan gi svært alvorlige forgiftninger. Dobbel enkeltdose er mindre farlig enn å ta enkelt dosen flere påfølgende dager. Kliniske tegn og symptomer fra beinmarg, hud og slimhinner er fremtredende, men viser seg først etter fem til ni dager. Behandling er mest effektiv tidlig i forløpet, og omfatter hydrering, alkalisering av urinen, tilførsel av redusert folat, gjentatte doser kull og symptomatisk behandling av eventuelle komplikasjoner.

Konklusjon

Etter feildosering med daglige doser metotreksat må pasientene følges tett. Terskelen for sykehusinnleggelse og aktiv behandling skal være lav.

HOVEDBUDSKAP

Ukentlig dosering av metotreksat (vanligvis i dose 5–20 mg x 1 per uke) kombinert med folsyre brukes i behandlingen av enkelte immunologiske lidelser. Feildosering, hvor metotreksat tas daglig istedenfor kun én gang ukentlig, er en gjenganger blant medisineringsfeil og kan gi svært alvorlige forgiftninger.

Når feildoseringer skjer bør pasienten undersøkes nøye med tanke på toksisitetssymptomer. Terskelen for innleggelse i sykehus og aktiv behandling bør være lav.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Metotreksat er en folsyreantagonist. Det virker ved å hemme enzymet dihydrofolat reduktase (DHFR), som omdanner dihydrofolat til tetrahydrofolat (THF) (figur 1). THF er nødvendig for DNA-syntese og celledeling. Metotreksat klassifiseres i tråd med dette som en antimetabolitt, og har cytotoxisk virkning. Effekten er mest uttalt i vev med stor celledelingsaktivitet, slik som maligne celler, benmarg, hudepitel og gastrointestinale mukosa. Medikamentet brukes i kreftbehandling og administreres da intravenøst. Ved enkelte kreftformer gir man høydosebehandling (definert som doser over 1000 mg) for å få optimal effekt. Høydosebehandling etterfølges av behandling med redusert folat (folininsyre; leukovorin), som omgår den metotreksat-induserte enzymblokaden. Behandlingen skjer på sykehus under nøye overvåking (1–4).

Metotreksat har også antiinflammatoriske og immunsuppressive egenskaper, som er den dominerende effekten ved peroral lavdosebehandling. Det er økende bruk av lavdose metotreksatbehandling ved en lang rekke autoimmune sykdommer, slik som leddgikt og psoriasis. Typiske doser er fra 2,5 til 20 mg en gang per uke. Medikamentet inntas da vanligvis i tablettform, men kan gis også som injeksjon. I håp om å redusere bivirkningene (som i det vesentlige er gastrointestinale og hematopoietiske) legges det vanligvis til et folsyretilskudd, vanligvis 1 mg daglig. Folsyretilskuddet inntas daglig med unntak av den dagen man tar metotreksat og dagen etter (5). Figur 2 viser at det har vært godt over en fordobling av forbruket av lavdosert peroral metotreksat de siste ti årene.

Feilbruk av metotreksattabletter, vanligvis ved at ukedosen tas flere dager på rad og i verste fall daglig over lengre tid, er en gjenganger blant medisineringsfeil. Daglig bruk av selv de laveste perorale metotreksatdosene er potensielt dødelig.

Det er i den forbindelse viktig å merke seg at det ikke finnes en eneste indikasjon som berettiger perorale inntak av metotreksat på daglig basis; daglig inntak av metotreksattabletter skal i utgangspunktet alltid betraktes som feilbruk. Hensikten med artikkelen er å beskrive denne type legemiddelforgiftninger og gi råd om behandling og oppfølging. Rådene er basert på etablert kunnskap om metotreksats kinetikk og effekter, søk i relevante databaser og erfaring med hvordan slike saker er håndtert.

RESULTATER OG DISKUSJON

Virkningsmekanisme og kinetikk

Absorpsjon: Den gastrointestinale absorpsjonen av metotreksat er fullstendig ved lave doser, men mettes ved høye doser. Ved lave doser (30–40 mg/m²) blir 80–100 % av stoffet absorbert, men bare 10–20 % absorberes ved doser over 80 mg/m² (2). Metotreksat tas opp i cellene via det samme transportsystemet som folatene bruker (2).

Metabolisme: Ved høye doser blir rundt 10 % av metotreksatdosen metabolisert til 7-hydroksymetotreksat (7-OH-metotreksat), som har vesentlig lavere farmakologisk aktivitet enn metotreksat (6, 7). Intracellulært metotreksat blir metabolisert til polyglutamater (7, 8). Polyglutamatene har høyere farmakologisk aktivitet enn metotreksat, som i så henseende kan betraktes som et typisk «prodrug». Polyglutamat-kompleksene akkumuleres intracellulært, og kan retineres i uker i for eksempel nyrevev og måneder i levervev (9). Den intracellulære sekvestreringen av de aktive metotreksat-polyglutamatene kan i noen grad forklare den protrauerte toksisitetprofilen (7, 8).

Distribusjon: Metotreksat er 50–60 % proteinbundet, blant annet til albumin. Distribusjonsvolumet er 0,6–0,9 l/kg. Det passerer blodhjernebarrieren dårlig (3),

men diffunderer lett ut i annet vev. Man kan finne høye konsentrasjoner i lever og nyre (2, 3).

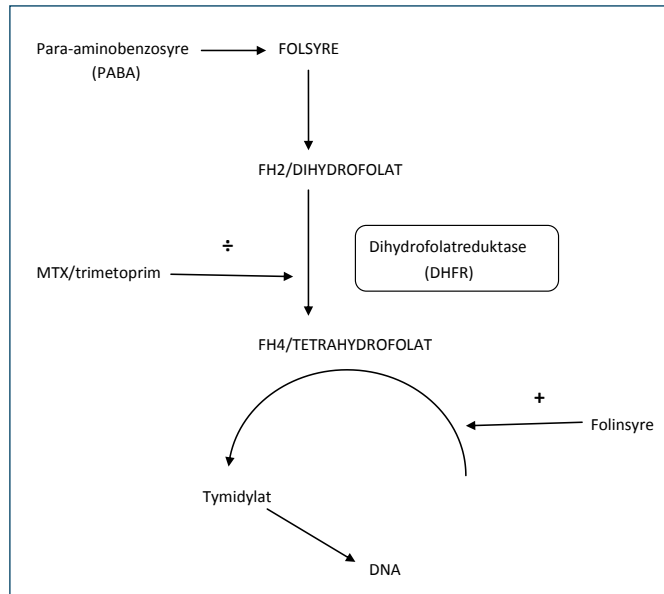
Eliminasjon: Fra 50 til 80 % av dosen blir utskilt uforandret gjennom nyrene ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon i løpet av 48 timer (2, 7). Ved høydosebehandling blir rundt 10 % utskilt som 7-OH-metotreksat i urinen (3). Omtrent 1–2 % blir utskilt i avføringen og 5 % i gallen. Metotreksat gjennomgår enterohepatisk sirkulasjon (8). Metotreksat er nyretoksisk. Dette betyr at man kan havne i en «ond sirkel» hvor nyrenes utskillelseevne reduseres, metotrekساتelimineringen avtar, nyrene skades ytterligere etc. Faren for dette kan identifiseres ved å følge metotrekساتelimineringen med blodprøver, og reduseres når pasientene tilføres mye væske og alkali. Metotrekساتs og 7-OH-metotrekساتs løslighet i urinen er uttalt pH-avhengig og reduseres når pH faller (2).

Metotrekسات kan akkumuleres i patologiske væskeansamlinger som pleuravæske og ascites. Slike fenomener kan forsinke elimineringen og gi økt toksisitet.

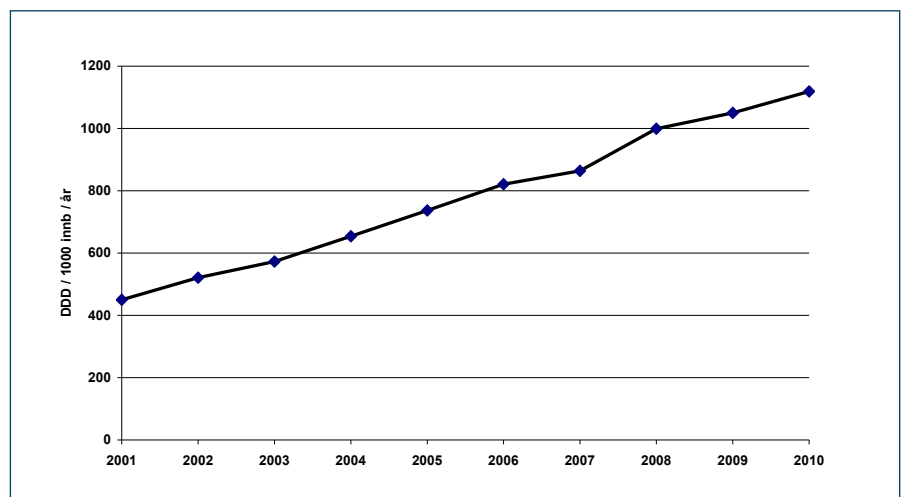
Halveringstid: Etter intravenøs injeksjon har metotrekسات en bi- eller trifasisk eliminering, hvor den terminale halveringstiden ofte angis til rundt ti timer. Ved nyresvikt kan denne halveringstiden øke med inntil flere dager (2).

Organsystemer med høy og rask nydannelse av celler er mest utsatte for metotrekساتtoksisitet, uavhengig av hvorvidt pasienten får høydosebehandling eller eksponeres for lave doser over lang tid. Kliniske tegn og symptomer fra beinmarg, hud og slimhinner er derfor ofte fremtredende, men viser seg først etter fem til ni dager (10). Maksimal beinmargdepresjon kommer etter en til tre uker. En større enkelt-dose er mindre farlig enn samme dosen fordelt på flere dager (1, 2, 10, 11). Dette skyldes blant annet at opptaket blir mettet og en mindre andel blir absorbert ved store enkelt-doser (3,10). Samtidig synes lang eksponeringstid å øke graden av celledøde kraftig (1). Metotrekسات kan også gi leverpåvirkning.

Metotrekساتbehandling er som allerede nevnt i seg selv nyretoksisk. Hos pasienter med nyresvikt vil elimineringen være forsinket, noe som øker toksisiteten (12, 13). Andre potensielt nyretoksiske legemidler, slik som for eksempel NSAIDs, cisplatin og aminoglykosidantibiotika, kan interferere med metotrekساتelimineringen og gi økt



Figur 1. En forenklet fremstilling av noen av de effektene metotrekسات (MTX) har på folatmetabolismen.



Figur 2. Forbruk av lavdosert peroralt metotrekسات i Norge (DDD/1 000 innbyggere/år). Kilde: Legemiddelforbruket i Norge. Årlige publikasjoner fra Nasjonalt folkehelseinstitutt.

cytotoksisk effekt. Den renale elimineringen kan også påvirkes av en rekke svake organiske syrer som kan konkurrere med metotrekسات om aktiv tubulær sekresjon, med redusert metotrekسات-clearance og økt toksisitet som resultat (14). Dette gjelder for eksempel fenytoin, penicilliner, probenecid, trimetoprim, sulfonamider og salicylater. Trimetoprim og sulfonamider kan dessuten øke metotrekساتtoksisiteten på grunn av synergieffekter i hemmingen av DHFR (14).

Rapporterte kasus

Nåværende innehaver av den opprinnelige markedsføringstillatelsen for metotrekسات (Pfizer) har monitorert bivirkninger

og feilbruk over tid. I tiåret fra 2000 til 2010 ble det på verdensbasis innrapportert 21–45 metotrekساتoverdoser årlig med bakgrunn i medisineringsfeil. Rundt halvparten av disse sakene gjaldt feildoseringer hvor ukentlige perorale metotrekساتdoser ble inntatt daglig, oftest i behandling av revmatoid artritt. Kvinner og eldre var overrepresenterte. En majoritet av disse overdosene var alvorlige og cirka 20 % av pasientene døde. Det må understrekes at data stammer fra Pfizer-interne evalueringer av offentlig tilgjengelige og/eller bedriftsinternt innrapporterte tilfeller. Som for alle andre spontanrapporteringssystemer er mørketallene trolig store (15).

De tilfellene man har fått rapportert av pasientskader etter perorale inntak av metotreksat i daglige lave doser beskriver at symptomene kommer etter betydelig latenstid. Ikke sjelden blir feildoseringen oppdaget når pasienten allerede har utviklet alvorlige symptomer. Det mest typiske symptombildet er da generalisert slimhinnebetennelse (mucositt), feber og pancytopeni (16, 17, 18). Ved de dødsfallene man kjenner kommer symptomene oftest sju til ni dager etter at feildoseringen startet (variasjon tre til 18 dager). Doseringen har vært i området 2–15 mg daglig i seks til åtte dager (18, 19, 20). De aller fleste pasientene har vært over 70 år. I de fleste tilfellene ble feildoseringen oppdaget raskt etter innleggelse, og det ble startet intensiv symptomatisk behandling og oftest også behandling med redusert folat (leukovorin). Noen av tilfellene ble feildiagnostisert i starten, slik at det tok tid før korrekt behandling ble gitt. De fleste rapporterte dødsfall kom to til to og en halv uke etter at feildoseringen startet, vanligst på grunn av sepsis (18, 20, 21). Slike dødsfall har også skjedd i Norge.

To publiserte kasus beskriver bedring av hud- og slimhineskader etter fire til fem dagers behandling med redusert folat hos overdoserte pasienter (16, 17). De fleste publiserte kasus hadde imidlertid dødelig utgang, i minst fem tilfeller til tross for at både intensiv symptomatisk behandling og tradisjonell motgiftsbehandling med redusert folat ble gitt (18, 19, 20). Det er derfor vanskelig å vite hvor stor effekt denne behandlingen har når pasientene allerede har utviklet alvorlige symptomer. På grunn av metotreksats virkningsmekanisme, den intracellulære retensjonen av polyglutamater og redusert folats gunstige bivirkningsprofil anbefales det å starte motgiftbehandling så tidlig som mulig for å redusere skadeomfanget (10, 17).

Vurdering, tiltak og behandling

Metotreksat i dobbel dose eller én dose to dager etter hverandre er sannsynligvis ufarlig for en som bruker medikamentet fast i lave ukentlige doser og som får folsyretilskudd. Man anbefaler derfor ingen spesiell behandling i slike tilfeller, med mindre pasienten utvikler symptomer.

Daglig metotreksat i tre dager eller mer er potensielt farlig. Videre tiltak er avhengig av dosen, behandlingstidens lengde, symptomer og funn, risikofaktorer

Tabell 1. Noen viktige faktorer som øker faren for toksisitet ved lavdosert metotreksatbehandling (4, 5, 21).

- Redusert nyrefunksjon
- Medikamentinteraksjoner
- Folatmangel
- Leversvikt
- Pågående infeksjon
- Hypoalbuminemi
- Lavt næringsinntak
- Tilstedeværelse av patologiske væskeansamlinger (pleuravæske, ascites, ødemer)
- Alder > 75 år

(tabell 1) og blodprøvesvar. Pasientene bør innlegges i sykehus til videre observasjon og/eller behandling. Terapialternativene inkluderer hydrering, alkalisering av urinen, tilførsel av redusert folat, gjentatte doser kull og symptomatisk behandling av komplikasjoner (infeksjoner, mucositt m.m.). Behandlingen er etter alt å dømme mer effektiv tidlig i forløpet enn når symptomene begynner å vise seg.

Hemoglobin, hvite blodlegemer og trombocytter kontrolleres gjentatte ganger. Ved poliklinisk oppfølging tas pasienten til kontroll med nye prøver senest etter tre dager og minst ukentlig de neste to ukene på grunn av fare for komplikasjoner som sepsis og blødninger. Lever- og spesiell nyrefunksjon bør kontrolleres.

Metotreksatkonsentrasjonen i serum kan eventuelt bestemmes, og hvis den er målbar, bør nivåene kontrolleres inntil konsentrasjonen er under < 0,01 mikromol/l. Svært sen metotreksateliminering kan bære bud om affisert nyrefunksjon. Behandlingen skal i alle tilfelle baseres på kliniske vurderinger, og ikke under noen omstendighet bare på konsentrasjonsmålinger.

Ved inntak av potensielt toksiske metotreksatdoser gis kull i gjentatte doser dersom tarmfunksjonen er normal. Dette reduserer halveringstiden til metotreksat betydelig ved at den enterohepatiske sirkulasjonen brytes (2). Dosen til voksne er 15–30 gram (eller så mye kull som mulig) hver fjerde til sjette time i en til to dager.

Rikelig væsketilførsel er viktig for å forhindre nyresvikt. Man tilstreber en diurese på 1–3 ml/kg/time (2). Urinen

alkaliniseres med tilførsel av natriumbikarbonat til pH er 7–8. Dette øker elimineringen og hindrer eventuell utfelling av metotreksat og 7-OH-metotreksat i nyrene (2, 22). Tilførsel av redusert folat omgår den enzymatiske blokkeringen og den påfølgende cytotoxiske effekten av metotreksat, og man tilfører derfor overdoserte pasienter kalsiumfolinat eller kalsiumlevofolinat (Calciumfolinate®/Kalsiumfolinat®/Isovorin®) så raskt som mulig. Dosen til voksne er 200 mg kalsiumfolinat (alternativt 100 mg kalsiumlevofolinat) intravenøst fire ganger daglig i tre dager. Peroral behandling er mindre virksom fordi de store dosene som initialt må gis – på samme måte som for metotreksat – generelt absorberes dårlig, men når dosene reduseres til 50 mg kalsiumfolinat (alternativt 25 mg kalsiumlevofolinat) fire ganger daglig fra og med dag 4 kan de tas peroralt. Behandlingen med redusert folat bør pågå i til sammen minst én uke. Folsyre er ikke effektiv motgift (figur 1).

Behandlingen kan intensiveres og forlenges ytterligere ved redusert nyrefunksjon, alvorlig beinmargsdepresjon, eller hvis pasienten har ødemer og/eller andre patologiske væskeansamlinger. I ekstreme tilfeller fortsetter man med behandlingen til perioden med toksisk beinmargspåvirkning er forbi.

Kalsiumfolinat/kalsiumlevofolinat har lav akutt toksisitet, men kan gi hypersensitivetsreaksjoner og interagere med fenobarbital, fenytoin og primidon. Høye doser kan senke krampeterskelen (2).

Karboboksyptidase G2 er et enzym som spalter metotreksat til en inaktiv metabolitt (10). Rapporter viser at behandling med enzymet raskt reduserer metotreksatnivåene i blod etter høydosebehandling (1, 10, 22), men denne behandlingen har foreløpig ingen plass ved forgiftninger etter lavdosebehandling. Det er heller ikke vist at hemodialyse endrer forløpet av metotreksatforgiftning.

Symptomatisk behandling og oppfølging: Behandling av eventuelle komplikasjoner (infeksjoner, mucositt, beinmargsdepresjon m.m.) skjer etter vanlige retningslinjer. Bruk av hematopoietiske vekstfaktorer kan være aktuelt (19). Ved behandling av infeksjoner bør man – på grunn av interaksjonsfaren – unngå potensielt nyretoksiske medikamenter og medikamenter som kan øke metotreksat-toksisiteten.

Det ses ofte en latenstid på fem til ni døgn før alvorlige symptomer oppstår. Hvis det er indikasjon for behandling med redusert folat, skal pasienten alltid innlegges i sykehus. Etter tre dager kan eventuelt pasienten skrives ut med peroral behandling, men må følges opp med kontroller de nærmeste par ukene.

KONKLUSJON

Feildosering der metotreksat tas daglig istedenfor kun én gang i uken kan gi svært alvorlige forgiftninger. Når feildoseringer skjer bør pasienten undersøkes nøye med tanke på toksisitetssymptomer. Symptomene kommer etter en latenstid. Terskelen for innleggelse i sykehus og aktiv behandling bør være lav.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

LITTERATUR

1. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11: 694–703.
2. Wang RY, Calabresi P. Antineoplastic Agents. I: Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. McGraw-Hill; 2006: 806–16.
3. Preparatomtale (SPC) for Methotrexate, Pfizer, 2010. www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/Omtale.aspx?docID=e838a3d0-d70c-4c12-9ed0-e3e69655f2ba (søkedato 28.4.2012).
4. Preparatomtale for Methotrexate, Teva. www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/Omtale.aspx?docID=356c491bed82-4593-a5e6-9fbeb220425f (søkedato 28.4.2012).
5. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (review). *The Cochrane Library* 2001; 1.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Cancer Chemotherapy. I: Pharmacology*. 4th ed. 2003: 675–9.
7. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 513–28.
8. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2: 20–25.
9. Calbrecht P, Chabner BA. *Chemotherapy of neoplastic diseases. I: Hardman JG, Limbird LE, red. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th Edition. McGraw-Hill, New York, 2001, 1381.*
10. Smith SW, Nelson LS. Case files of the New York City Poison Control Center: antidotal strategies for the management of methotrexate toxicity. *J Med Toxicol* 2008; 4: 132–40.
11. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: Serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005; 44: 1051–5.
12. Stenberg-Nilsen H, Westergren T. Effekt av kalsiumfolinat og folsyre ved metotreksat-bivirkninger. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 1996; 7: 19–20.
13. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Biosynthesis of amino acids, nucleotides and related molecules. I: Principles of biochemistry. 2nd ed. Worth; 1993: 730–1.
14. Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 223–35.
15. Methotrexate and medication error-related overdoses: Review of cases reported worldwide. Worldwide safety and regulatory operations, Pfizer Inc., 25 February 2011. Pfizer confidential (sitert med tillatelse).
16. Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C et al. Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 2117–21.
17. Brown MA, Corrigan AB. Pancytopenia after accidental overdose of methotrexate. A complication of low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 1991; 155: 493–4.
18. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD et al. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006; 156: 154–7.
19. Nytt fra Statens legemiddelverk 30.3.2010. www.legemiddelverket.no/templates/InterPage___82385.aspx?filterBy= (søkedato 28.4.12).
20. Sinicina I, Mayr B, Mall G et al. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. *J Rheumatol* 2005; 32: 2009–11.
21. Karch AM, Karch FE. A weekly dosage taken daily. *Am J Nurs* 2003; 103: 14.
22. Williamson B, Strum MD. Gastrointestinal effects of poisoning. I: Clinical Management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. W.B. Saunders company; 1998: 213–7.
23. Schwartz S, Borner. Glucarpidase (carboxypeptidase G2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist* 2007; 12: 1299–308.

Manuskriptet ble mottatt 31. januar 2012 og godkjent 23. mai 2012.

SUMMARY

Methotrexate poisonings during low-dose treatment

Background

Once weekly methotrexate doses taken daily during low-dose therapy is a frequently encountered medication error. The purpose of this review is to describe methotrexate pharmacokinetics, toxicity, evaluation of symptoms that may develop and treatment of these patients.

Material and methods

The overview is based on the pharmacokinetics and -dynamics of methotrexate, searches in relevant databases and clinical experience.

Results

Daily dosage of low-dose methotrexate can lead to serious poisonings. A single excessive dose is less dangerous than the same dose divided and administered on several subsequent days. Clinical signs and symptoms, most frequently in the form of mucositis and haematopoietic effects, may arise after a latency of 5–9 days. Treatment is most effective when started early, and includes hydration, alkalinisation of the urine, administration of reduced folate, multiple doses of activated charcoal and symptomatic treatment.

Conclusion

Medication errors with daily low-dose methotrexate requires thorough follow-up. A low threshold for admitting these patients to hospital for active treatment is recommended.