
Feildosering av metotreksat

KORT KASUISTIKK

MAREN WENNBERG HUSBY

maren.w.h@hotmail.com

Klinikk for akutt- og mottaksmedisin

St. Olavs hospital

og

Det medisinske fakultet i Warszawa

Maren Wennberg Husby studerer medisin på 6. året i Warszawa, Polen, og er medisinstudent med lisens ved St. Olavs hospital.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS PETTER BACHE-WIIG BJØRNSSEN

Klinikk for akutt- og mottaksmedisin

St. Olavs hospital

og

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

NTNU

Lars Petter Bache-Wiig Bjørnsen er ph.d, spesialist i akutt- og mottaksmedisin, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARVE JØRGENSEN

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

NTNU

og

Klinikk for bildediagnostikk

St. Olavs hospital

Arve Jørgensen er ph.d., spesialist i radiologi, førsteamanuensis og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TONE MERETE LASSEN

Klinikk for akutt- og mottaksmedisin

St. Olavs hospital

Tone Merete Lassen er farmasøyt.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAG JACOBSEN

Akuttmedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

og

Giftinformasjonen

Folkehelseinstituttet

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Dag Jacobsen er toksikolog (NAVF), spesialist i klinisk farmakologi, i indremedisin og i hjertesykdommer. Han er overlege, klinisk bakvakt (Giftinformasjonen) og professor emeritus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS ERIK LAUGSAND

Klinikk for akutt- og mottaksmedisin

St. Olavs hospital

og

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

NTNU

Lars Erik Laugsand er ph.d, spesialist i akutt- og mottaksmedisin, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

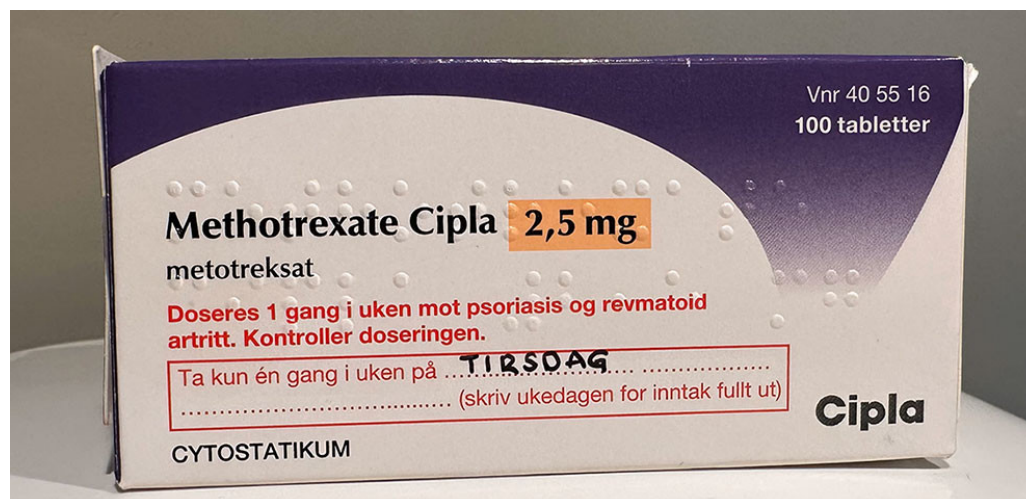
En eldre kvinne ble henvist til akuttmottaket på grunn av økende tungpustethet de siste tre ukene. Feiladministrering av metotreksat var årsaken til plagene.

En kvinne i 70-årene med kjent kols, hypertensjon og polymyalgia revmatika ble henvist til akuttmottaket på grunn av økende funksjonsdyspné og respirasjonsavhengige brystmerter de siste tre ukene. Hun var afebril med blodtrykk 122/78 mmHg, regelmessig puls 78 slag per minutt og respirasjonsfrekvens 20 pust per minutt. Brystmertene ble ikke forverret av

anstrengelse. Hun hadde ikke taledyspné, cyanose, hoste eller ekspektorat og brukte ikke respiratorisk hjelpemuskulatur, men ble tungpustet ved avkledning.

Det var krepitasjoner over lungene basalt bilateralt og palpasjonsømheter i interkostalmuskulaturen. Underekstremitetene var slanke og velsirkulerte. Oksygenmetning i romluft var 94 %, arteriell blodgass viste hypoksemi med P_{aO_2} 8,7 kPa (referanseområde 11–14) og normal p_{aCO_2} . Hemoglobin var 13,3 g/dL (11,7–15,3), leukocytter $7,3 \times 10^9/L$ ($4,1\text{--}9,8 \times 10^9/L$), trombocytter $246 \times 10^9/L$ ($164\text{--}370 \times 10^9/L$) og CRP 51 mg/L (< 5). EKG-funn var normale. Troponin-T var 15 ng/L (< 14) og proBNP 53 ng/L (< 738). Nasofarynksprøver var negative for SARS-CoV-2, influensa og RS-virus. Røntgen toraks og orienterende ultralydundersøkelse av hjertet var upåfallende. D-dimer var 0,82 mg/L FEU (< 0,50), men CT-angiografi viste ingen lungeembolisme.

Ved legemiddelgjennomgang av lege og farmasøyt kom det frem at pasienten fem måneder tidligere ble forskrevet fire metotreksattabletter 2,5 mg én dag i uken for polymyalgia revmatika. Ukedosen skulle over tre måneder økes til seks tabletter – fortsatt én og samme dag i uken. Pasienten var selvhjulpen og administrerte medikamentet korrekt inntil hun tre uker før innleggelsen begynte å ta én tablett 2,5 mg metotreksat daglig, til tross for at både resepten og medikamentpakningen tydelig beskrev at legemidlet kun skulle tas én dag per uke (figur 1).



Figur 1 Medikamentpakningen til metotreksat. Merk markert rød skrift for å understreke at legemiddelet kun skal tas én gang i uken. Foto: Maren Wennberg Husby

Serumkonsentrasjonen av metotreksat ved innleggelsen var 0,04 $\mu\text{mol/L}$. Etter anbefaling fra Giftinformasjonen fikk hun antidotbehandling med 50 mg intravenøs folinsyre fire ganger daglig i fire dager. Det var ingen tegn til benmargssuppresjon, og ved senere kontroller var serumkonsentrasjonen < 0,04 $\mu\text{mol/L}$, slik at videre antidotbehandling var unødvendig. CT toraks viste moderat grad av sentrilobulært emfysem og kroniske bronkittforandringer, som var kjent fra tidligere og som er typisk hos kolspasienter.

Ingen funn relatert til metotreksatforgiftning, som konsolideringer, mattglassforandringer, retikulære fortetninger og sentrilobulære noduli ble påvist (1). Pasienten ble gradvis bedre i pusten og ble utskrevet dag 5 med 45 mg folinsyretabletter tre ganger daglig i tre dager. I epikrisen ble fastlegen

rådet til å kontrollere hemoglobin, nøytrofile granulocytter og trombocytter tre dager etter utskrivning for å kartlegge mulig benmargssuppresjon og vurdere bistand til legemiddelhåndtering.

Diskusjon

Metotreksat i lave doser (7,5–30 mg/uke) brukes mot autoimmune sykdommer som revmatoid artritt og psoriasis (2). I 2014 brukte rundt 25 000 norske pasienter dette legemidlet (3). Metotreksat er en antimetabolitt som hemmer dihydrofolatreduktase, og derved omdanningen av folsyre til tetrahydrofolat, som er nødvendig for DNA-syntese og celleproliferasjon (4). Dette medfører celledød, spesielt i vev med rask celledeling, som benmarg, hud og slimhinner (5).

Toksisitet av metotreksat avhenger av dose, lengden på eksponering og risikofaktorer (6). Et smalt terapeutisk vindu gjør at et toksisk nivå raskt nås ved gjentatte doser. For å minimere toksisiteten skal metotreksat kun tas én gang i uken, og i resterende ukedager tas folsyre. Ved engangsinntak mettes absorpsjonen, noe som gir redusert biotilgjengelighet og toksisitet av antimetabolitten (5). Feildosering kan resultere i alvorlige konsekvenser, inkludert dødsfall. Et daglig inntak av kun 2,5 mg daglig i tre dager eller mer anses som potensielt alvorlig. Derfor valgte vi å starte antidotbehandling raskest mulig. Alvorlige bivirkninger som benmargssuppresjon og sepsis manifesterer seg vanligvis innen 2–3 uker.

Redusert nyrefunksjon er den viktigste faktoren som disponerer for bivirkninger. Andre faktorer inkluderer alder over 75 år, pågående infeksjon, leversvikt, underernæring og hypoalbuminemi (5). Metotreksatindusert pneumonitt kan oppstå uavhengig av dosering. Symptomene kan spenne fra lett dyspné til fatal respirasjonssvikt (4). Ved nytilkomne respiratoriske symptomer under metotreksatbehandling bør det være lav terskel for å utrede pneumonitt.

I 2015 skrev Norsk helseinformatikk at metotreksat kunne knyttes til 20 dødsfall den siste tiårsperioden (3). Legemiddelverket krevde derfor bedret merking av medikamentemballasjen. Det fremgår på emballasjen at legemidlet kun skal tas som én fast ukentlig dose. Norsk revmatologisk forening har utarbeidet pasientskriv der det blant annet står: «Metotreksat doseres kun én dag per uke. Daglig bruk vil medføre betydelig risiko for alvorlige bivirkninger» (7). Pasienten hadde fått skriftlig og muntlig gjennomgang av bruken av metotreksat. Det var ingen nylig endring i dose, pakning eller møte med helsepersonell som kunne forklare at pasienten endret dosering.

Under innleggelsen og etter utskrivning ble det observert at pasienten hadde utfordringer med legemiddelhåndtering og det å gjenkalle hendelser. Vi har konkludert med at feildoseringen i dette tilfellet kunne skyldes kognitiv svikt. Ved forskrivning av metotreksat må forskrivende lege både informere om konsekvenser ved daglig administrasjon og sikre at forsvarlig legemiddelhåndtering ivaretas. Dette inkluderer kartlegging av kognitiv status.

På St. Olavs hospital er farmasøyter fast i akuttmottaket for å utføre legemiddelsamstemming tidlig i pasientforløpet ved hjelp av den standardiserte metoden *Integrated Medicines Management* (IMM) (8).

Metotreksat er et cytotoksisk legemiddel som skal tas én gang per uke. Feiladministrering kan resultere i alvorlige konsekvenser, inkludert dødsfall. Forskrivende lege må sikre at forsvarlig legemiddelhåndtering ivaretas av pasienten selv eller den som administrerer medisinen. Dette innebærer grundig informasjon om at medikamentet skal tas én gang per uke og kartlegging av kognitiv status.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Sridhar S, Kanne JP, Henry TS et al. Medication-induced Pulmonary Injury: A Scenario- and Pattern-based Approach to a Perplexing Problem. *Radiographics* 2022; 42: 38–55. [PubMed][CrossRef]
2. Schicchi A, Scaravaggi G, Petrolini VM et al. Poisoning related to therapeutic error in prolonged low-dose methotrexate treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 2385–91. [PubMed][CrossRef]
3. Norsk Helseinformatikk. Advarsel mot daglig bruk av metotreksattabletter – bedre merking av emballasje. <https://nhi.no/for-helsepersonell/nytt-om-legemidler/arkiv-lmv-20152016/advarsel-mot-daglig-bruk-av-metotreksattabletter-bedre-merking-av-emballasje/> Lest 28.8.2023.
4. Felleskatalogen. Methotrexate. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/methotrexate-pfizer-561415/> Lest 28.8.2023.
5. Giftinformasjonen. Metotreksat - behandlingsanbefaling ved akutt forgiftning. <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/metotreksat-behandlingsanbefaling-ved-akutt-forgiftning> Lest 28.8.2023.
6. Giftinformasjonen. Metotreksat - behandlingsanbefaling for feildoseringer ved lavdosebehandling. <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/metotreksat-behandlingsanbefaling-for-feildoseringer-ved-lavdosebehandling/> Lest 28.8.2023.
7. Norsk revmatologisk forening. Metotreksat. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/pasientinformasjon/medikamenter/metotrexat/> Lest 21.12.2023.
8. Major ALS. IMM-modellen til Norge. *Nor Farm Tidsskr* 2012; 120: 12–4.

Publisert: 21. mars 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0657
Mottatt 1.10.2023, første revisjon innsendt 2.1.2024, godkjent 9.2.2024.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. mars 2026.