



Erlend Aa, legemiddelrådgiver, cand.pharm., Regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS) Midt-Norge, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital.



Olav Spigset, overlege, professor dr.med. Regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS) Midt-Norge, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital.

Metotreksat doseres ofte feil

Legemidlet metotreksat brukes hyppig ved kreft og revmatologi og overdosering kan i verste fall medføre dødsfall.

Metotreksat ble utviklet på slutten av 1940-tallet og man tok det umiddelbart i bruk i behandling av både kreftsykdom, psoriasis og revmatoid artritt. Metotreksat ble raskt en del av den etablerte medisinen innen kreftbehandling, mens det tok flere tiår før legemidlet fikk samme status innen revmatologi. Bruken av metotreksat har vært jevnt økende de senere årene og ifølge tall fra det norske reseptregisteret har antallet pasienter som bruker metotreksat økt fra om lag 13 000 i 2004 til over 21 000 i 2010 (1). Man har ikke fullt ut forstått virkningsmekanismen for metotreksat ved autoimmune sykdommer, men det synes klart at den betennelses- eller immundempende effekten skyldes andre mekanismer enn den direkte hemmende effekten på celledelingen, som er sentral i behandling av kreftsykdom (2).

Overdoser

De fleste rapporterte overdoseringstilfeller ved bruk av metotreksat gjelder at man utilsiktet har gitt daglig i stedet for ukentlig dosering. Eldre er spesielt sårbare for alvorlige overdoseringsreaksjoner og over en tredjedel av de rapporterte feildoseringstilfellene hos eldre ender fatalt. Sykepleiere i institusjon og hjemmesykepleie har ofte tett kontakt med risikoindivider innenfor den aktuelle pasientgruppen. De har derfor en unik mulighet til å forebygge utilsiktet overdosering gjennom informasjon, samt å avdekke slik overdosering ved å være oppmerksom på problemstillingen og aktuelle symptomer.

Behandlingsmetoder

Ved de høye dosene som brukes i kreftbehandlingen har metotreksat uttalt celletoksisk effekt og derfor potensial for å gi alvorlige bivirkninger. Lavdosebehandling som brukes ved psoriasis og revmatisk sykdom gir bivirkninger som tretthet, sykdomsfølelse og kvalme. Selv om man sjelden ser alvorlige bivirkninger, er faren likevel stor ved overdosering og feilbruk.

Dosering

Ved lavdosebehandling med metotreksat er reglene stikk motsatt av hva som gjelder for de fleste andre legemidler: Dosen for hele uken,

som ofte er tre til åtte tabletter, skal som oftest tas på én gang på en fast ukedag. Om denne dosen på grunn av misforståelser fordeles på flere dager, øker risikoen for alvorlige bivirkninger betraktelig, og det er sett dødsfall ved så lave doser som to tabletter daglig i seks dager. Risikoen for alvorlige bivirkninger er enda større hvis det skjer en feil slik at den dosen som skulle tas en gang per uke i stedet blir inntatt hver dag. Høy alder, underernæring, pågående infeksjon og redusert lever- eller nyrefunksjon øker denne risikoen ytterligere.

Forebygging

Det franske legemiddeltidsskriftet *Prescrire* beskriver ukentlig metotreksatdosering som en høyrisikosituasjon, som krever at helsepersonell systematisk hjelper pasientene med å beskytte seg selv mot overdosering. God pasientinformasjon og oppmerksomhet i forhold til overdosesymptomer er kritisk viktig. Ett aktuelt tiltak for å forebygge og oppdage doseringsfeil er alltid å notere dato for når en ny boks med medisin åpnes. Hvis man er usikker på hvorvidt en dose er glempt, kan man kontrolltelle antall tabletter som er igjen i boksen. Er man fortsatt i tvil, bør man ikke ta en ny dose, men heller vente til neste doseringstidspunkt. Konsekvensene av å hoppe over en dose er langt mindre enn å ta flerdoble doser (3). Bruk av legemiddeldosett kan være et godt alternativ for mange.

Oftere feil ved egendosering

Våren 2010 ble sikkerhetsinformasjonen oppdatert for metotreksatpreparater registrert i Norge. Produsenten hadde gjennomgått totalt 328 rapporter om overdosering i forbindelse med bruk av metotreksat, og funnet at 56 prosent av rapportene beskrev utilsiktet daglig i stedet for ukentlig dosering (4). Man så oftest feildosering når pasienten administrerte legemidlet selv (63 prosent), men det forekom også når legemidlet ble gitt av helsepersonell (37 prosent). 91 rapporter beskrev feilbruk ved revmatologisk sykdom hos eldre, og hele 33 av disse tilfellene endte med dødsfall (5).

Tegn på overdose

De første tegn på overdosering av metotreksat vil ofte være symptomer fra organsystemer hvor cellene skiftes ut hyppig,

www.sykepleien.no

Les mer og finn litteraturreferanser på våre nettsider.

Søkeord:

- ▶ Cellegift
- ▶ Forgiftning
- ▶ Pasientsikkerhet
- ▶ Legemidler





FEIL DOSE: Feildosering oppstår oftest når pasienten administrerer legemidlet selv, men det forekommer også feil når helsepersonell gir legemidlet. Foto: Scanpix.

slik som beinmarg, hud og slimhinner. Men selv her vil det gjerne gå opptil en uke fra feildoseringen startet til pasienten får plager. Hos pasienter som behandles med metotreksat ukentlig, bør man ved reduksjon i allmenntilstanden og uforklarlige magesmerter, utslett, eller lungebivirkninger, alltid undersøke om feildosering har funnet sted. Dobbel dose eller en dose to dager etter hverandre er trolig ufarlig for voksne som ikke er i en risikogruppe, som bruker medikamentet fast i lave doser en gang i uka, og som får folsyretilskudd. Daglig inntak av metotreksat i tre dager eller mer må anses som potensielt alvorlig (6).

Motgift

Ved begrunnet mistanke om at overdosering med metotreksat kan ha funnet sted bør man i en tidlig fase, selv om pasienten ikke har symptomer, vurdere om pasienten skal få motgift i form av injeksjon med kalsiumfolinat. Dette fordi effekten av kalsiumfolinat avtar etter hvert som tiden etter inntak av

metotreksat øker. Man må være oppmerksom på at folsyretabletter som brukes for å redusere bivirkningene ved metotreksatbehandling ikke er egnet til å brukes som motgift ved overdosering. ■■■

Over en tredjedel av de rapporterte feildoseringstilfellene hos eldre ender fatalt.

LITTERATUR

1. Reseptregisteret. Nasjonalt folkehelseinstitutt, www.reseptregisteret.no. (Søk: 3. mai 2011).
2. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? Clin Exp Rheumatol. 2010 Sep-Oct; 28 (5 Suppl 61): 21-3.
3. Anon. Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. Prescrire Int. 2007; 16 (90): 150-2.
4. Statens legemiddelverk. Metotreksat og doseringsfeil – viktig sikkerhetsinformasjon. http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage___82386.aspx (Publisert: 30. mars 2010).
5. Global safety surveillance & epidemiology (GSSE) Wyeth Research. Justification for a safety labeling decision for Methotrexate multiple formulations. (17. desember 2008).
6. Helsebiblioteket. Metotreksat – behandlingsanbefaling for feildoseringer ved lavdosebehandling. Fra Giftoinformasjonen, utarbeidet 2010. (Publisert: 16. desember 2010).