

Pancitopenija pri zdravljenju z malimi odmerki metotreksata – prikaz primerov

Pancytopenia associated with low-dose methotrexate therapy – case reports

Marija Čeh

Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska c. 1, 8000 Novo mesto

Korespondenca/ Correspondence:

Marija Čeh, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska c. 1, 8000 Novo mesto

Ključne besede:

pancitopenija, metotreksat, zdravljenje, levkovorin, kostni mozeg

Key words:

pancytopenia, methotrexate, treatment, leucovorin, bone marrow

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-218–23

Prispelo: 10. apr. 2012,
Sprejeto: 27. avg. 2012

Izvleček

Izhodišča: Metotreksat se zaradi svoje učinkovitosti uporablja pri zdravljenju številnih vnetnih revmatskih bolezni. Povzroči pa hude neželene učinke, ki so lahko tudi usodni za bolnika. Pomembni dejavniki, ki prispevajo k nastanku pancitopenije, so višja starost bolnika, slabše delovanje ledvic, pomanjkanje folne kisline, zmanjšana serumska koncentracija albumina in uporaba zdravil, ki sodelujejo v presnovi folne kisline.

Bolniki in rezultati zdravljenja: V prispevku opisujemo tri bolnice, pri katerih smo po večletnem zdravljenju z metotreksatom v malih odmerkih ugotovili pancitopenijo. Dejavniki, ki so vplivali na nastanek le-te, so bili pri prvi bolnici poslabšanje delovanja ledvic, pri drugi sočasna uporaba trimetoprim-sulfametoksazola in pri tretji bolnici pomanjkanje folne kisline.

Zaključki: Pancitopenija se lahko pojavi po daljši uporabi metotreksata. Preprečimo jo z rednim spremljanjem krvne slike, pred uvedbo zdravila pa moramo upoštevati dejavnike, ki lahko prispevajo k neželenemu učinku zdravila.

Abstract

Background: Methotrexate has gained wide acceptance due to its efficacy in a variety of inflammatory rheumatological disorders. However, it has the potential to cause serious, life-threatening complications. Risk-factors that are important in the development of pancytopenia include advanced age, impaired renal function, low folic acid levels, decreased serum albumin and concurrent ingestion of medications involved in folate metabolism.

Patients and results of treatment: In this paper, three patients who developed pancytopenia while being treated with low-dose methotrexate over the past years are presented. Factors for the development of pancytopenia in these patients were: impaired renal function (first patient), concurrent use of trimethoprim-sulfamethoxazole (second patient) and folic acid deficiency (third patient).

Conclusions: With the increasing long-term use of methotrexate, it is important that patients should be monitored during treatment for haematological side-effects, as pancytopenia can be a late manifestation. Furthermore, more attention should be paid to risk factors predisposing hematological toxicity of methotrexate before commencing this drug.

Uvod

Metotreksat (MTK) je eno najbolj učinkovitih in pogosto predpisanih imunomodulirajočih zdravil pri zdravljenju revmatoidnega artritisa (RA).¹ Uporablja se tudi pri zdravljenju drugih vnetnih revmatskih bolezni, pri zdravljenju psoriaze, kronične vnetne črevesne bolezni, kot prvo predpisa-

no zdravilo samostojno ali v kombinaciji z drugimi standardnimi ali biološkimi imunomodulirajočimi zdravili.^{2,3} Bolniki jemljejo zdravilo enkrat na teden v odmerku 5 do 20 mg peroralno ali pa se zdravilo daje v enakem odmerku intramuskularno ali subkutano.⁴

MTK zavira encim dihidrofolat reduktazo, kar povzroči pomanjkanje folata v

celicah. V velikih odmerkih deluje citotoksično preko sinteze pirimidina in purina, kar se najprej odraža na celicah, ki se hitro delijo. Kljub več kot 30-letni uporabi MTK pa natančen mehanizem njegovega delovanja pri zdravljenju RA še ni poznan.⁵ Večji del MTK se izloči preko ledvic z glomerularno filtracijo in aktivno sekrecijo v tubulih, pri mali plazemski koncentraciji se del tudi reabsorbira.⁴ Zato vsako poslabšanje glomerularne filtracije povzroči dvig serumske ravni zdravila. 42–57 % zdravila se veže na albumin. Pri stanjih z manjšo vrednostjo albumina, kot so kronično vnetje, slabša prehranjenost, okvara jeter, je na razpolago več prostega MTX.⁶ Ob povečani koncentraciji zdravila zaradi slabšega delovanja ledvic ali manjše vezave na albumin se poveča toksičnost.^{4,6}

Kljub učinkovitemu zdravljenju z MTK pa po enem letu preneha prejemati zdravilo okoli 30 % bolnikov. Glavni razlog za prenehanje je pojavljanje neželenih učinkov.⁵ Najpogostejši neželeni učinki MTK pri malih odmerkih so prebavne težave, medtem ko so drugi neželeni učinki – stomatitis, okvara jeter, izpuščaji v koži, okvara pljuč in učinki na kostni mozeg – redkejši.⁷ Pri bolnikih z RA, ki so jih zdravili z MTK, se pojavijo hematološki neželeni učinki – levkopenija, trombocitopenija, megaloblastna anemija in pancitopenija – v 3 %.⁶ O pancitopeniji govorimo pri številu levkocitov $< 3,3 \times 10^9/L$, koncentraciji hemoglobina $< 110 \text{ g/L}$, številu trombocitov $< 130 \times 10^9/L$; o hudi pancitopeniji pa pri številu levkocitov $< 2,0 \times 10^9/L$, koncentraciji hemoglobina $< 100 \text{ g/L}$, številu trombocitov $< 50 \times 10^9/L$. Pancitopenija se pojavi pri 1,4–1,5 % bolnikov, ki so prejemali male odmerke MTK kadar koli med zdravljenjem.^{2,8} Pojavi se lahko kmalu po uvedbi MTK, v prvih dveh mesecih, neodvisno od odmerka in načina vnosa zdravila. Le ta nastopi najverjetneje zaradi idiosinkratične reakcije. Pogosteje pa se ugotovi pozneje, najverjetneje zaradi kumulativnega učinka MTX.⁶

Pomembni dejavniki, ki prispevajo k poznejšemu nastanku pancitopenije, so zmanjšana koncentracija folne kisline, zmanjšana koncentracija albumina, prisotnost ledvičnega popuščanja, višja starost ter sočasno

zdravljenje z drugimi zdravili.^{6,7} Najpomembnejši dejavnik tveganja za pojav hematoloških neželenih učinkov ob zdravljenju z MTK je poslabšanje delovanja ledvic.⁷

Bolniki

Prva bolnica

58-letna bolnica z revmatoidnim artritisom je do leta 1991 prejela zlato in hidroksikloroquin, nato pa MTK od 10 do 12,5 mg enkrat na teden. Ob tem zdravljenju smo dosegli izboljšanje bolezn. Imela je še arterijsko hipertenzijo. V letu 2000 smo ugotovili zvečanje koncentracije kreatinina na 160 $\mu\text{mol/L}$, glomerularna filtracija je bila 35 ml/min. Vrednosti se eno leto niso spremenile.

V novembru 2001 so jo sprejeli v bolnišnico. Do tedaj je imela že štiri mesece občutek pekočega jezika, s kliničnim in tudi histološkim pregledom tkiva jezika niso ugotovili nepravilnosti. Tri tedne pred sprejemom je začutila še bolečino v predelu jezika in dlesni, težko je požirala suho hrano, imela je tudi pekoče bolečine okoli zadnjične odprtine. Tedaj je prejela MTK 12,5 mg in folno kislino 5 mg enkrat na teden, enalapril, kalcitriol, metilprednizolon in kalcij. Ob sprejemu smo na bukalni sluznici videli eritem z gnojno oblogo, na levi strani jezika pa plitvo razjedo. Koža okoli zadnjične odprtine je bila pordela z gnojno oblogo. Krvavitev nismo ugotovili.

Labolatorijski izvidi ob sprejemu: število levkocitov $3,29 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 91 g/L, MCV 95, število trombocitov $120 \times 10^9/L$, sečnina 21,7 mmol/L, kreatinin 331 $\mu\text{mol/L}$, urat 783 $\mu\text{mol/L}$, AST 0,76 $\mu\text{kat/L}$, ALT 0,90 $\mu\text{kat/L}$, gamaGT 0,61 $\mu\text{kat/L}$, alkalna fosfataza 0,91 $\mu\text{kat/L}$, albumin 27,6 g/L, protrombinski čas 0,68 in CRP 106 mg/L. Monoklonalnega imunoglobulina v serumu ali v urinu nismo zasledili, 24-urno izločanje beljakovin je bilo 0,9 g.

Bolnico smo začeli zdraviti s ciprofloksacinom, flukonazolom in klindamicinom, ki smo ga po osamitvi na meticilin rezistentnega Stafilokoka aureusa (MRSA) iz brisa ustne sluznice zamenjali za vankomicin. Nadomeščali smo krvne pripravke, prejela je pet enot koncentriranih eritrocitov (KE) in

tri enote koncentriranih trombocitov. Pričeli smo zdravljenje z granulocitnim rastnim dejavnikom – filgrastimom 300 µg dnevno. Tudi po uvedbi filgrastima smo ugotovili še postopno zmanjšanje števila krvnih celic – po petih dneh je bilo število levkocitov $0,7 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 63 g/L, število trombocitov $7 \times 10^9/L$, število nevtrofilcev $0,07 \times 10^9/L$. Ob tem smo zasledili petehije v koži spodnjih udov in hematome v koži trebuha. Filgrastim je prejela devet dni. Povečanje števila levkocitov in nevtrofilcev smo ugotovili po devetih, trombocitov po desetih, normalno število trombocitov pa po petnajstih dneh zdravljenja. Zdravljenje z antibiotiki je bilo potrebno tri tedne. Kostni mozeg je bil pri citološkem pregledu hipercelularen, v rdeči celični vrsti so bili znaki diseritropoeze, v beli vrsti povišan odstotek celic v oddelku delitve, povečan delež plazmatk, našli smo le nekaj megakariocitov, blastnih celic nismo zasledili.

Vrednost kreatinina se je na začetku zdravljenja zmanjšala na $180 \mu\text{mol/L}$, ob zdravljenju z vankomicinom pa ponovno povečala na $250 \mu\text{mol/L}$. Pozneje so pri bolnici ugotovili sekundarno amiloidozo kot vzrok ledvičnega popuščanja.

Druga bolnica

79-letna bolnica je zbolela za revmatoidnim artritisom v letu 1997. Naslednje leto smo jo začeli zdraviti z MTK, ki ga je prejela v odmerku 7,5 do 10 mg enkrat na teden, naslednji dan pa folno kislino 5 mg. Ob tem zdravljenju ni imela oteklih sklepov, bolečine v sklepih so bile še prisotne, vendar blage. Poleg tega je imela še sladkorno bolezen in arterijsko hipertenzijo. V letu 2004 je prebolela možgansko kap s posledično diskretno desnostransko hemiparezo. Poleg MTK in folne kisline je prejela še asasantin, nifedipin, escitalopram, repaglinid in bisoprolol.

V februarju 2006 je zaradi vnetja mehurja prejela en teden trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX). Tri dni po končanem zdravljenju je opazila krvavitev iz dlesni, postala je utrujena, bolelo jo je po vsem telesu. Čez štiri dni so jo sprejeli v bolnišnico. Pri pregledu smo ugotovili v koži spodnjih

okončin petehije, v koži zgornjih pa posamezne manjše hematome, v ustih nismo zasledili krvavitve. Sklepi niso bili otekli, imela je povišano telesno temperaturo $38,5^\circ\text{C}$.

Pri preiskavi krvi smo ugotovili hudo pancitopenijo: število levkocitov $0,7 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 53 g/L, MCV 91, število trombocitov $2 \times 10^9/L$, število retikulocitov $6 \times 10^9/L$, število nevtrofilcev $0,0 \times 10^9/L$. Drugi izvidi: AST $0,43 \mu\text{kat/L}$, ALT $0,52 \mu\text{kat/L}$, kreatinin $85 \mu\text{mol/L}$, CRP $53,1 \text{ mg/L}$, albumin 30 g/L .

Bolnico smo zaradi vročine ob hudi nevtropeniji začeli zdraviti s cefamezinom ter vankomicinom, preventivno je prejela flukonazol. Že prvi dan smo začeli zdravljenje z granulocitnim rastnim dejavnikom – filgrastimom 300 µg na dan ter folinsko kislino – levkovorinom 30 mg na dan. Obe zdravili je prejela šest dni. Nadomeščali smo krvne pripravke, prejela je pet enot KE ter štiri enote trombocitnega koncentrata. Povečanje števila levkocitov smo zabeležili peti dan, trombocitov pa osmi dan zdravljenja. Po desetih dneh so bile vrednosti krvnih celic v normalnem območju, ob odpustu je bila brez znakov okužbe.

V kostnem mozgu, ki je bil odvzet štiri dni po začetku zdravljenja, smo ugotovili pomnoženo število celic zaradi razraščanja celic bele vrste, v rdeči vrsti so bili znaki diseritropoeze, število megakariocitov je bilo zelo zmanjšano. Izsek citološkega pregleda je ustrezal toksičnemu delovanju MTK.

Tretja bolnica

77-letna bolnica je imela psoriatični artritis od leta 1988. Od imunomodulirajočih zdravil je najprej prejela soli zlata, od leta 1998 pa male odmerke MTX od 5 do 10 mg enkrat na teden. Ob tem so se težave zmanjšale, sklepi niso otekali, zmanjšale so se bolečine v sklepih, ravno tako tudi obseg luskavice. V letu 2002 smo zaradi porasta aktivnosti jetrnih encimov (AST $1,05 \mu\text{kat/L}$, ALT $1,67 \mu\text{kat/L}$) MTK ukinitvi smo zabeležili normalno aktivnost jetrnih encimov. Ker smo po dveh mesecih ugotovili poslabšanje tako artritisa kot tudi luskavice, smo zdravilo ponovno uvedli v enakem odmerku. Bolnica je imela še sladkorno bo-

lezen in ishemično bolezen srca. V letu 2009 je prebolela NSTEMI. Poleg MTX 7,5 mg enkrat na teden (zadnje štiri mesece le 5 mg) je prejela enalapril, bisoprolol, kalcijev karbonat, acetilsalicilno kislino, pantoprazol in metilprednizolon.

Konec septembra 2011 smo ob kontrolnem pregledu krvi zasledili makrocitozo (MCV 102), koncentracija hemoglobina je bila 122 g/L, število levkocitov $7,3 \times 10^9/L$, število trombocitov $169 \times 10^9/L$. Kontrolna krvna slika čez tri tedne: število levkocitov $2,4 \times 10^9/L$, število nevtrofilcev $1,0 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 110 g/L, število trombocitov $73 \times 10^9/L$. MTK smo ukinili. Šest dni pozneje je zakrvavela iz desne nosnice. Zaradi obilne krvavitve so opravili tamponiranje nosnice, nato smo bolnico sprejeli v bolnišnico. Pri kliničnem pregledu smo ugotovili zvečano telesno temperaturo $39^\circ C$, pod jezikom in na nebu krvavitve, na desni podlahti hematoma velikosti 4×5 cm, na levi podlahti pa več manjših hematov. Sklepi niso bili otekli. V krvni sliki je bila pancitopenija: število levkocitov $1,5 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 104 g/L, MCV 101, število trombocitov $11 \times 10^9/L$, število nevtrofilcev $0,7 \times 10^9/L$, število retikulocitov $10 \times 10^9/L$. Druge preiskave: protrombinski čas 0,87, LDH 5,82 $\mu kat/L$, AST 0,95 $\mu kat/L$, ALT 0,62 $\mu kat/L$, albumin 34,3 g/L, kreatinin 79 $\mu mol/L$, folna kislina 3,35 nmol/L, vitamin B12 259 pmol/Lin CRP 94 mg/L.

Ob citološkem pregledu je bil kostni mozeg normocelularen, v rdeči in beli celični vrsti smo našli znake megaloblastne anemije, v beli celični vrsti več celic v oddelku delitve, večji delež plazmatk in 8 % blastnih celic. Našli smo le posamezne megakariocite. V imunoloških preiskavah so v punktu kostnega mozga ugotovili prevlado celic mieloične vrste v dozorevanju. Bolnico smo zdravili s cefamezinom in flukonazolom. Začeli smo zdravljenje z granulocitnim rastnim dejavnikom – filgrastimom 300 μg na dan ter naslednji dan še s folinsko kislino – levkovorinom 16 mg/8 ur intravensko pet dni. Nadomeščali smo krvne pripravke, prejela je tri enote trombocitnega koncentrata. Ker smo že po dveh dneh ugotovili zvečanje števila levkocitov, smo filgrastim ukinili. Zvečanje števila trombocitov smo

zabeležili šesti dan po uvedbi levkovorina. Ob odpustu so bile vrednosti v krvni sliki v normalnem območju, število retikulocitov $166 \times 10^9/L$. Bila je brez znakov okužbe.

Razpravljanje

MTK se v malih odmerkih uporablja v zdravljenju vnetnih revmatskih bolezni.^{1,2} Z zdravljenjem želimo doseči in vzdrževati remisijo bolezni ali vsaj stanje čim manjše aktivnosti bolezni s ciljem, da bi preprečili okvaro sklepov in zmanjšali izgubo funkcije sklepov.^{9,10}

Pri bolnikih z RA, ki prejema MTK, se pojavijo hematološki neželeni učinki v 3 %, pancitopenija pa v 1,4–1,5 %.^{2,8} To je hud zaplet zdravljenja in je lahko usodna za bolnika.⁶

Z malimi odmerki MTX zdravimo bolnike z revmatoidnim in psoriatičnim artritisom v naši bolnišnici dvajset let. V tem obdobju smo ugotovili pojav hude pancitopenije pri treh bolnicah. Pri dveh bolnicah so bili prvi znaki bolezni krvavitev, pri eni pa stomatitis. Bolnice so več let prejemale MTX, prva deset, druga osem, tretja pa dvanajst let. Zdravljenje artritisa je bilo učinkovito, dosegli smo izboljšanje bolezni, pri bolnici s psoriatičnim artritisom tudi luskavice.

Pomembni dejavniki za nastanek pancitopenije so višja starost, znižana koncentracija albumina, pomanjkanje folne kisline, ledvična okvara in sočasno zdravljenje z drugimi zdravili.⁶⁻⁷ Najpogosteje se zdravilo predčasno ukine v starejši dobi. Tedaj je funkcija ledvic zmanjšana, zaradi slabše prehranjenosti imajo starejši bolniki pogosteje manjšo vrednost albumina, kronično vnetje, kot je artritis, pa tudi vpliva na zmanjšanje vrednosti albumina.⁶ Dve naši bolnici sta bili starejši, vse so imele manjšo vrednost albuminov, kar je lahko prispevalo k pojavu pancitopenije.

Ocenjujejo, da je najpomembnejši dejavnik tveganja za pojav hematoloških neželenih učinkov med zdravljenjem z MTK okvarjeno delovanje ledvic.^{2,7} Ob prejemanju MTX prva bolnica več let ni imela težav, ko pa se je poslabšalo delovanje ledvic, je prišlo do pojava pancitopenije ter zato stomatitisa in bakterijske okužbe. Stomatitis se

lahko pojavi že prej ali pa spremlja pancitopenijo. Ker se pri bolniku z nevtropenijo in mukozitisom za štirikrat poveča možnost septikemije, ga je potrebno vrednotiti kot opozorilni znak.⁶

MTK zavira encim dihidrofolat reduktazo, zato povzroči v celicah stanje pomanjkanja folata. Ugotovili so, da so zaloge folata v celicah pri bolnikih z RA, ki se zdravijo z MTK, zmanjšane. Pomanjkanje folata je dejavnik tveganja za pojav toksičnosti MTK.⁵ Ni sprejetega enotnega mnenja o nadomeščanju folne kisline pri bolnikih, ki se zdravijo z MTK.⁵⁻⁶ Večina avtorjev priporoča nadomeščanje folne kisline, da bi zmanjšali neželene učinke na prebavila in jetra. Na podlagi randomiziranih raziskav, v katere je bilo vključenih 648 bolnikov, so ugotovili, da dodajanje folne kisline znatno zmanjša pojav neželenih učinkov na jetra, nekoliko pa na prebavila, sluznico in kožo. Zaradi zabeleženega majhnega števila hematoloških neželenih učinkov ocena vpliva dodajanja folne kisline na kostni mozeg ni bila možna.¹¹

Folno kislino so prejemale vse bolnice, vendar tretja, pri kateri smo ugotovili tudi znake megaloblastne anemije, zadnjih osem mesecev ne. Pri tej je bila koncentracija folne kisline zmanjšana – 3,35 nmol/L, pri drugi ni bila določena, pri prvi pa je bila zmanjšana na 6,5 nmol/L še po tritedenskem zdravljenju, ko so bile vrednosti v krvni sliki že v mejah normale. Po dolgotrajnem jemanju MTK smo pri tretji bolnici prvič ugotovili makrocitozo, nato pa po treh tednih že pancitopenijo. V kostnem mozgu smo v rdeči in beli celični vrsti poleg sprememb, značilnih za megaloblastno anemijo, ugotovili močno zmanjšano število megakariocitov in večji delež blastnih celic, kar ni značilno za megaloblastno anemijo. Zaključili smo, da je pancitopenija najverjetneje posledica pomanjkanja folne kisline in zdravljenja z metotreksatom. Povečana vrednost MCV je združena s toksičnostjo MTK in lahko predstavlja napovedni dejavnik za pojav pancitopenije, čeprav pa v številnih primerih s pancitopenijo povečane vrednosti MCV niso ugotovili.⁵⁻⁶

Pri pregledu kostnega mozga smo pri bolnicah ugotovili znake dispoeze najpo-

gosteje v rdeči, manj v beli celični vrsti, pri bolnici z zmanjšano koncentracijo folne kisline smo ugotovili tudi spremembe, značilne za megaloblastno anemijo. Pri vseh smo ugotovili znatno zmanjšano število megakariocitov, kar opisujejo tudi drugi avtorji.¹² Določena zdravila, vključno MTK, lahko povzročijo spremembe v kostnem mozgu, ki so podobne spremembam pri mielodisplastičnih sindromih (MDS). Vrednosti krvnih celic so se pri bolnicah med zdravljenjem normalizirale in so bile take tudi ob nadaljnjih kontrolah, tako da smo možnost MDS izključili.

Bolniki z RA zaradi sočasnih bolezni prejemajo številna zdravila. Po pregledu 1172 člankov avtorji ugotavljajo, da je interakcija MTK z drugimi zdravili omejena, izjema je TMP-SMX in veliki odmerki acetilsalicilne kisline (ASA), ki lahko povečata toksičnost MTK. To pa niso ugotovili za male odmerke ASA, ravno tako ne za nesteroidne anti-revmatike in inhibitorje protonske črpalke, ki se veliko uporabljajo pri zdravljenju RA.³ Druga bolnica je prejemala sedem dni TMP-SMX, za katerega je znano, da poveča toksičnost MTK.³ To zdravilo je lahko vplivalo na nastanek pancitopenije. Vrednosti krvnih celic pred začetkom zdravljenja s TMP-SMX nismo imeli na voljo.

Bolnike s pancitopenijo so zdravili z granulocitnim rastnim dejavnikom in metilprednizolonom.⁸ Ko pa so poleg granulocitnega rastnega dejavnika zdravili bolnike še z levkovorinom, so ugotovili, da se ob uporabi levkovorina skrajša čas do obnovitve kostnega mozga.⁴ Naše bolnice smo zdravili z granulocitnim rastnim dejavnikom, dve bolnici pa tudi z levkovorinom. Pri teh dveh smo zasledili hitrejše izboljšanje – hitrejše zvečanje vrednosti krvnih celic in s tem tudi krajše antibiotično zdravljenje in hospitalizacijo. Zaradi bakterijske okužbe ob hudi nevtropeniji smo bolnice zdravili z antibiotiki s širokim spektrom delovanja in preventivno z antimikotikom. Avtorji opisujejo veliko umrljivost bolnikov s pancitopenijo. Po pregledu zdravljenja petindvajsetih bolnikov, pri katerih je prišlo do pancitopenije ob zdravljenju z malimi odmerki MTK, so opisali, da je 28 % bolnikov umrlo, pri hudi pancitopeniji pa je bila umrljivost celo

50 %.⁶ Pri naših bolnicah je bilo zdravljenje uspešno.

Zaključek

Bolnike z revmatoidnim in psoriatičnim artritisom zdravimo z imunomodulirajočimi zdravili, najpogosteje z MTK. Zdravilo lahko povzroči hude neželene učinke, med drugim tudi pancitopenijo. Revmatologi in družinski zdravniki, ki zdravijo bolnike z MTK, morajo to možnost poznati. Ker je značilno, da pancitopenija pogosto nastopi nenadoma, lahko tudi po večletni uporabi zdravila, je potrebno spremljati zdravljenje z laboratorijskimi preiskavami.

Pred uvedbo MTK je potrebno upoštevati dejavnike, ki lahko povečajo toksičnost zdravila in prispevajo k nastanku pancitopenije.

Literatura

1. Katchamart W, Bourre-Tesier J, Donka T, Drouin J, Rohekar G, Bykerk VP et al. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1422–30.
2. Singh YP, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low dose methotrexate induced pancytopenia. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 84–7.
3. Bourré-Tesier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol* 2010; 37: 1416–21.
4. MacKinnon SK, Starkebaum G., Willkens RF. Pancytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15: 119–26.
5. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004; 43: 267–71.
6. 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.
7. Güler N, Tander B, Kisacik B, Utku U, Çevik U, Erçolak V, et al. Low dose methotrexate associated pancytopenia in a patient with rheumatoid arthritis. *Turk J Phys Med Rehab* 2008; 54: 79–81.
8. Calvo-Romero JM. Severe pancytopenia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1575–7.
9. Van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 182–8.
10. Bathon JM, Cohen SB. The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: where the rubber meets the road. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 757–9.
11. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 622–8.
12. Tulsidas H, Soh FY. Low Dose Methotrexate and Pancytopenia in Rheumatoid Arthritis: A Case Report and Review of the Literature. *SGH Proceedings* 2008; 3: 121–3.