



Een weinig bekende complicatie?

Osteopenie bij langdurig gebruik van methotrexaat

R.C. Beljaards

Methotrexaat is de eerste keuze systemische therapie bij patiënten met een ernstige psoriasis. Osteopenie en de mogelijkheid van botfracturen zijn bijwerkingen die weliswaar weinig voorkomen, maar het risico daarop ziet men vaak over het hoofd. We bespreken hier twee patiënten met fracturen bij langdurig methotrexaat gebruik, alsmede een overzicht van de literatuur.

Psoriasis is een veelvoorkomende huidziekte. In de meeste gevallen is er sprake van een milde psoriasis die met topicale middelen te behandelen is. Ongeveer 12% van de patiënten heeft een ernstige psoriasis, [1] gedefinieerd als betrokkenheid van meer dan 10% van het huidoppervlak en een PASI-score van meer dan 12, [2] en dan zal in de behandeling over het algemeen worden omgezet naar een systemische therapie. Dit betreft vooral farmaca die het immuunsysteem modelleren. Ofschoon het laatste decennium nieuwe, innoverende behandelingen zijn ontwikkeld (biologicals en JAK remmers), dienen psoriasispatiënten eerst behandeld te worden met conventionele systemische therapie. Daarvan is methotrexaat (MTX) het meest ingezette preparaat. Bij gebleken effectiviteit zullen psoriasispatiënten langdurig met dit middel worden behandeld, soms de rest van het leven. Neveneffecten van de behandeling met methotrexaat worden goed gemonitord met laboratoriumonderzoek, zoals vastgelegd in de Richtlijn Psoriasis, en betreffen voornamelijk controle op cytopenie en leverfunctiestoornissen. [2] Een veel minder bekende bijwerking, waarnaar geen standaard onderzoek plaatsvindt, betreft MTX osteopathie. In dit artikel worden twee patiënten gepresenteerd, beiden met een nagenoeg spontane fractuur, waarschijnlijk in relatie met langdurig gebruik van MTX.

CASUS I

Een momenteel 84-jarige, vitale en zelfstandige man presenteerde zich begin 2009 met een zeer uitgebreide psoriasis (PASI-score toentertijd 25,2). Er was tevens sprake van artralgie, geen artritis. Behandeling bestond initieel uit UVB-lichttherapie (weinig succesvol) en fumaarzuur (gestaakt vanwege gastro-intestinale klachten). Eind 2009 startte behandeling met methotrexaat. Met een dosering variërend tussen 10 en 15 mg per week was sprake van een aanzienlijke reductie van de huidafwijkingen en de patiënt was zeer tevreden. In december 2013, patiënt was toen 75 jaar, klaagde hij bij de

reguliere controle over pijn en oedeem van zijn linkervoet. Deze klachten waren langzaam spontaan ontstaan, er was anamnestic geen sprake van een voorafgaand trauma. Röntgenologisch onderzoek van de enkel door middel van een MRI toonde een fractuur van de tibia (figuur 1). Een dexascan liet over de lumbale wervelkolom een T-score zien van -1.4 SD bij een Z-score van -0.2. De T-score van het collum femoris rechts bedroeg -2.4 SD bij een bijbehorende Z-score van -0.8 SD. Conform de WHO-classificatie was bij patiënt



Figuur 1. X-enkel links: oedeem en fractuurlijnen distale tibia (pijl). Veel subcutaan oedeem rondom de enkel.

Dermatoloog, Centrum Oosterwal locatie Heemstede en Sandstep Healthcare Bosch en Duin

sprake van een osteopenie met een verhoogd fractuurrisico. Anamnestic is de familieanamnese van patiënt niet belast met osteoporose. De behandeling met methotrexaat werd bij patiënt gestaakt, waarna behandeling met verschillende biologicals volgde, die maar ten dele zijn tevredenheid met methotrexaat evenaarden. Momenteel krijgt patiënt guselkumab, met voldoende klinische respons.

CASUS II

Het betreft een momenteel 49-jarige man die sinds 2009 bekend is met psoriasis vulgaris. De behandeling bestond initieel uit lokale dermatocorticosteroiden met weinig klinische verbetering. UVB-fototherapie gaf wel effect maar leidde tot een snel recidief van de huidafwijkingen. In juni 2016 is patiënt gestart met methotrexaat per os, in eerste instantie 15 mg per week, later 12,5 mg per week. Hij heeft dit 6 jaar continu gebruikt met een zeer positief effect op zijn huidafwijkingen.

In juni 2021, bij de reguliere controle, viel op dat de hand van patiënt ingegipst was. Hij vertelde dat er sprake was een fractuur van het os metocarpale V (figuur 2). Het trauma dat daar aanleiding toe had gegeven was minimaal (laten neervallen van zijn arm op tafel). Een dexascan liet over de lumbale wervelkolom een T-score zien van -1,4 SD bij een Z score van -1,1. Het collum femoris toonde een T-score van -1,9 SD bij een Z-score van -1,2. Volgens de WHO-classificatie was bij ook bij deze patiënt sprake van een osteopenie met verhoogd fractuurrisico. Met tegenzin van patiënt werd de behandeling met methotrexaat gestopt en omgezet in adalimumab. Het effect van de biological ervaart patiënt als minder effectief dan met methotrexaat. Recent is een nieuwe dexascan verricht waarop een sterk herstel van botdichtheid is te zien na het beëindigen van methotrexaat.

BESPREKING

Het ontstaan van fracturen is gerelateerd aan de botmassadichtheid (BMD). Hoe lager de BMD is ten opzichte van normale leeftijdgenoten, des te groter de kans op een fractuur. Er wordt grofweg uitgegaan van het feit dat bij personen met een BMD die lager is dan 2 standaarddeviaties van de gemiddelde maximale botdichtheid van jongvolwassen mensen, er sprake is van een hoge kans op osteoporotische fracturen. De fractuur risicogrens wordt derhalve op de waarde T-2.0 SD gesteld. [3] De definitie van osteopenie is een dexascan met een T tussen -1.0 en -2.5, terwijl er bij T < -2.5 sprake is van osteoporose.

De meeste mensen die een fractuur doormaken, hebben een BMD niet binnen de range van osteoporose maar van een osteopenie. [4] Uit onderzoeken blijkt dat bij een daling van de botdichtheid met één SD, het relatieve risico op fracturen ongeveer twee blijkt te zijn, dus een tweemaal zo hoge kans op een botbreuk. [5]

De relatie tussen osteopenie/osteoporose en MTX is in de literatuur beschreven als een zeldzame complicatie. De combinatie is voor het eerst beschreven bij kinderen die vanwege leukemie hoge doses MTX toegediend kregen. Recent ver-



Figuur 2 X-foto hand rechts: subcapitaal fractuur metacarpaal V (pijl).

scheen een systematische literatuurreview de combinatie. [6] In dit literatuuroverzicht zijn 22 artikelen in de periode 1983 tot 2019 geanalyseerd met totaal 25 casus aan MTX gerelateerde fracturen. Aan dit cohort voegen de auteurs nog vijf eigen casus toe. De tibia was de meest voorkomende fractuurplaats (80%). De gemiddelde duur van MTX-behandeling bedroeg 7,9 jaar. De auteurs beschrijven het als kenmerkend dat aan MTX gerelateerde fracturen zich bevinden op locaties die atypisch zijn voor gebruikelijke osteoporotische fracturen. De literatuur geeft geen verklaring over het waarom daarvan maar van die atypische fracturen was ook sprake bij beide in dit artikel beschreven casus.

MTX wordt in de Richtlijn Osteoporose niet genoemd als medicament dat bij langdurig gebruik een verhoogd risico op osteoporose geeft. Daarentegen worden wel orale corticosteroiden, thiazolidinedionen (uitsluitend bij vrouwen), barbituraten, benzodiazepinen en antihormonale therapie (aromataseremmers) bij borstkanker vermeld.

Ook in de Richtlijn Psoriasis wordt osteopenie niet vermeld als complicatie bij langdurig gebruik van MTX.

Vooralsnog is de conclusie gerechtvaardigd dat standaard dexascan bij deze groep psoriasispatiënten niet is geïndiceerd. Maar de clinicus dient wel alert te zijn bij onverklaarbare ossale pijnklachten. Evenals het op indicatie laten verrichten van een dexascan bij een patiënt bij langdurig MTX gebruik, in geval van mechanische botpijn of fractuur.

Legenda:

Z-score: piekbotmassa van genormeerde leeftijdsgenoten van hetzelfde geslacht

T-score: jongvolwassenen van hetzelfde geslacht

SD: standaarddeviatie

LITERATUUR

1. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and prevalence of major medical co-morbidities. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 1173-9.
2. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for the use in clinical trials. *J Dermatol Treatment.* 2004; 15: 27-9
3. Richtlijn Psoriasis 2017, Utrecht: Ned Ver Dermatol Venereol. 2017
4. Dequeker J. Praktische betekenis van botdichtheidsmeting bij osteoporose. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994; 138-2640-5
5. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1108-12.
6. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie 2011, Utrecht: Ned Ver Reumatol; 2011
7. Robin F, Cadiou S, Labert JD, et al. Methotrexate osteopathy. Five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2021; 32: 225-32

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl