Σύγχρονες απόψεις για τη θεραπευτική χρήση της μεθοτρεξάτης στα ρευματικά νοσήματα:

Η παρεντερική χορήγηση της μεθοτρεξάτης μπορεί να μειώσει την ανάγκη της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες

Δ. ΠΙΚΑΖΗΣ[1], Δ. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ[2], Κ. ΤΕΜΠΟΣ[3]

[1]Λέκτωρ Παν/μίου Αθηνών , [2]Ειδ/μενη ιατρός, [3]Προϊστάμενος Ρευματολογικού Τμήματος Νοσ. ΚΑΤ Κηφισιάς

***Εικόνα 1**. Χαρακτηριστικές ακτινολογικές και κλινικές εικόνες ρευματοειδούς αρθρίτιδος.*

Η Μεθοτρεξάτη (MTX) είναι η βάση όλων σχεδόν των θεραπευτικών στρατηγικών της ρευματοειδούς αρθρίτιδος (ΡΑ), της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδος και άλλων αυτοανόσων παθήσεων όπως της δερματομυοσίτιδος, της νόσου του Still κ.α.

Σε πρόσφατες μελέτες πολλοί ασθενείς άλλαξαν σε υποδόρια χορήγηση την per os MTX λόγω παρενεργειών ή αναποτελεσματικότητας με σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις αλλά και αυξημένη προστασία και ασφάλεια του ασθενούς[1-6].

Ο μηχανισμός δράσης της μεθοτρεξάτης συνοπτικά περιγράφεται στον πίνακα 1.

Η MTX παραμένει το πιο δημοφιλές φάρμακο των ρευματολόγων και δερματολόγων, έχει δε τη δυνατότητα να μειώσει περαιτέρω τη χρήση των βιολογικών θεραπειών[2,4].

Η θεραπευτική προσφορά των βιολογικών παραγόντων δεν αμφισβητείται. Το δυσβάσταχτο όμως μηνιαίο οικονομικό κόστος, το οποίο είναι πολλαπλάσιο της μηνιαίας σύνταξης, κινδυνεύει να εκτινάξει τα θεμέλια πολλών ασφαλιστικών ταμείων.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Ρευματολογικής Εταιρείας, η ένταξη ασθενούς με ΡΑ στην αντι-TNFα θεραπεία γίνεται εφόσον έχει αποτύχει σε δυο DMARDs συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (MTX) και έχει δείκτη ενεργότητας της νόσου (DAS) πάνω από 5.1[8]. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν προταθεί λόγω της σημαντικής οικονομικής επίπτωσης των βιολογικών θεραπειών.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προσδιορίζουν τον τρόπο χορήγησης της MTX. Η προσθήκη στις οδηγίες αυτές της Βρετανικής Ρευματολογικής Εταιρείας της παρεντερικής χορήγησης MTX πριν την έναρξη θεραπείας με αντί- TNFα παράγοντες θα έχει προφανώς σημαντικό θεραπευτικό και οικονομικό όφελος.

Σε μια πρόσφατη μελέτη εξετάσθηκε[2] εάν οι ασθενείς που ενδείκνυνται για θεραπεία με αντί-TNFα μπορούν να έχουν επιπλέον όφελος εάν αλλάξουν σε παρεντερική χορήγηση τη MTX:

Η αναδρομική αυτή ανάλυση έγινε από τα αρχεία 150 ασθενών με ΡΑ υπό θεραπεία παρεντερικώς με MTX, που παρακολουθήθηκαν στη Ρευματολογική Κλινική του Νοσοκομείου Maidstone στο Kent, UK από το 2000 έως το 2006. Τριανταδύο ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη με δείκτη DAS 28 καταγεγραμμένο πριν τουλάχιστον 3 μήνες απο την έναρξη της MTX παρεντερικώς.

Διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στο δείκτη DAS 28 σε όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία με MTX παρεντερικώς. Κυρίως, οι 16 ασθενείς που ήταν αρχικά υποψήφιοι για έναρξη θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες, δεν εξακολούθησαν να είναι μετά από 12 μήνες θεραπείας με MTX και πέντε από αυτούς πέτυχαν ύφεση σύμφωνα με τα κριτήρια της EULAR. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε παρενέργεια ικανή να επιβάλλει διακοπή της θεραπείας.

Η αναβάθμιση των κατευθυντήριων οδηγιών της Βρετανικής Ρευματολογικής Εταιρείας[9] αναγνωρίζει το γεγονός ότι οι συστάσεις για τη χρήση των παραγόντων αντι- TNFα δεν μπορούν να παραμείνουν στάσιμες αλλά να αναμορφωθούν σύμφωνα με τα νέα στοιχεία.

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι αρκετοί ασθενείς που απέτυχαν στη θεραπεία με από του στόματος MTX ανταποκρίνονται στην παρεντερική χορήγηση της[3-6]. Η παραπάνω μελέτη από το Kent[2] είναι η πρώτη που χρησιμοποίησε το δείκτη DAS 28 και τα κριτήρια της EULAR για να δείξει το όφελος της παρεντερικής χορήγησης MTX. Όλες οι μελέτες έδειξαν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα και καλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα της παρεντερικής MTX έναντι της per os[7].

Πίνακας1. Περιληπτικά στοιχεία MTX-Μηχανισμός Δράσης

1. Η MTX είναι ανταγωνιστής (αντιμεταβολίτης) του φυλλικού οξέος. Αναστέλλει την διυδροφυλλική αναγωγάση και εμποδίζει τη μετατροπή του διυδροφυλλικού οξέος σε τετραδιυδροφυλλικό. Έτσι παρεμβαίνει ανασταλτικά στη σύνθεση των νουκλεοτιδίων, δηλαδή της πουρίνης και πυριμιδίνης και αντίστοιχα στη σύνθεση του DNA, καταστέλλοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, όπως τα λεμφοκύτταρα, τα καρκινικά κύτταρα κ.λπ.
2. Ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση, γιατί αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα της αδενοσίνης, η οποία συνδέεται με αντίστοιχους υποδοχείς και καταστέλλει τα φαινόμενα της φλεγμονής.
3. Το φάρμακο είναι δυνητικά τοξικό σε καθημερινή βάση, γι αυτό χορηγείται σε εβδομαδιαία εφάπαξ δόση ή δύο ή τρεις δόσεις που να απέχουν μεταξύ τους ένα 12ωρο.
4. Η παρεντερική χορήγηση υπερτερεί της από του στόματος σε αποτελεσματικότητα και βιοδιαθεσιμότητα.
5. Η δράσης της εκδηλώνεται κλινικά σε 3-8 εβδομάδες.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, πιστεύεται ότι η παρεντερική χρήση MTX φαίνεται να βελτιώνει τον έλεγχο της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ με δυσανεξία ή δίχως ανταπόκριση στη MTX από του στόματος. Μπορεί δε να αποφευχθεί η χορήγηση αντι-TNFα βιολογικών θεραπειών στη συγκεκριμένη ομάδα[2].

Παρά τις προσπάθειες να μεγιστοποιηθεί η από του στόματος χορήγηση και δοσολογία μεθοτρεξάτης (MTX) με τη χρήση συμπληρώματος φυλλικού οξέος, αντιεμετικών και διαιρεμένων δόσεων, αρκετοί ασθενείς αναγκάζονται να αλλάξουν την από του στόματος χορήγηση MTX σε υποδόρια λόγω μη ανεκτικότητας ή αναποτελεσματικότητας.

Οι δόσεις της υποδόριας MTX αυξάνονται σταδιακά με επιτυχία έως ότου φτάσουν σε ικανοποιητικά θεραπευτικά επίπεδα. Μελέτες δείχνουν ότι μετά από διάρκεια 3 ετών, πάνω από 70% των ασθενών μπορεί να συνεχίσει αυτή τη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Braun et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 2008 Jan; 58 (1):73-81.
2. Bharadwaj A, Ayrawal S, Batley A, et al. Use of parenteral methotraxate significantly reduces the need for biological therapy. Rheumatology 2008; 47(2):222.
3. Wegrzyn J. Adeleine P. Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63:1232-4.
4. Griffin AJ. Erkeller-Yuksei F. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. Rheumatology 2004; 43:678.
5. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis Br J. Rheumatol 1997; 36:86-90.
6. Linde L. Hetland ML, Oslergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. Scand J. Rheumatol 2006; 35:102-6.
7. Hoekstra M. Haagsma C. Neef C. Proost J et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 2004; 31:645-8.
8. Ledingham J. Deighton C. On behalf of the British Society for Rheumatology Standards. Guidelines and Audit Working Group (SGAWG) Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). Rheumatology 2005; 44:157-63.
9. Deighton CM. George E. Kiely PDW, Ledingham J. Luqmani RA. Scott DGI. Updating the British Society for Rheumatology guidelines for anti-tumor necrosis factor therapy in adult rheumatoid arthritis (again). Rheumatology 2006; 45:649-52.