

Józef Gawęda

ZASADNOŚĆ STOSOWANIA METOTREKSATU W TERAPII CHOROÓB REUMATYCZNYCH

Świętokrzyskie Centrum Reumatologii, Szpital Specjalistyczny św. Łukasza w Końskich

Metotreksat (MTX) jest jednym z najczęściej wykorzystywanych leków z grupy DMARD (leki antyreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, *disease-modifying antirheumatic drug*) w terapii chorób reumatycznych. Efektywność MTX w terapii łuszczycowego zapalenia stawów jest porównywalna z efektywnością innych preparatów DMARD [1]. Metotreksat jest także skuteczny w leczeniu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (*granulomatosis with polyangiitis* – GPA), a przy tym jest dobrze tolerowany przez pacjentów, nawet przy długotrwałym podawaniu [2]. Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (*rheumatoid arthritis* – RA) reagują bardzo dobrze na leczenie MTX, a działania niepożądane obserwuje się sporadycznie [3–5].

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego i ingeruje w metabolizm komórkowy. Mechanizm działania tego leku jest złożony: blokuje on aktywność enzymów kluczowych w biosyntezie puryn i pirymidyn, hamuje reakcje transmetylacji, powoduje spadek wewnątrzkomórkowego stężenia glutationu [6, 7]. Sugerowano, że MTX wpływa negatywnie na aktywność limfocytów T, jednak istnieją dane dowodzące, że nie tylko nie osłabia on funkcjonowania efektorowych limfocytów T, ale wręcz wzmacnia proliferację komórek T CD4+ i CD8+. Hamowaniu nie ulegała również zdolność limfocytów T do produkowania interleukiny (IL)-13, IL-17 czy interferonu γ [8].

Leczenie MTX jest związane z efektami ubocznymi, zarówno pozytywnymi, jak i negatywnymi. Stosowanie MTX u pacjentów z RA redukowało ryzyko wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [3, 4]. Jednak takie działanie nie jest charakterystyczne dla wszystkich chorób reumatycznych. Istnieją dane pokazujące, że w przypadku pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE) lek ten powoduje wzrost poziomu homocysteiny (czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy), a tym samym zwiększa ryzyko wystąpienia miażdżycy tętnic [9, 10]. Z innych badań wynika, iż wzrost ten jest marginalny [10]. W rzadkich przypadkach, u pa-

cientów z RA, obserwuje się związek pomiędzy podaniem MTX a wystąpieniem chłoniaka złośliwego [11]. Z kolei u pacjentów z SLE, u których choroba rozwinęła się w dzieciństwie, zaobserwowano kumulowanie się MTX, co prawdopodobnie przyczynia się do dysfunkcji jajników (ujemna korelacja pomiędzy kumulacją MTX a poziomem hormonu antymüllerowskiego) [12]. W przypadku leczenia kobiet ciężarnych należy rozważyć zasadność stosowania MTX, gdyż terapia wiąże się z dużym ryzykiem uszkodzeń płodu i samoistnych poronień [13].

Metotreksat jest często stosowany w terapii skojarzonej z preparatami blokującymi działanie cytokin ze względu na poprawę skuteczności leczenia. W przypadku RA terapia kombinowana w porównaniu z monoterapią zwiększała stopień remisji choroby i redukowała znacząco postęp zmian radiologicznych. Jednocześnie nie obserwuje się wzrostu efektów ubocznych leczenia skojarzonego [14, 15]. Terapia kombinowana [MTX + inhibitor czynnika martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α)] prowadziła do znacznej poprawy parametrów klinicznych i radiologicznych również u chorych na chroniczne niebakteryjne zapalenie szpiku [16].

Terapia skojarzona z adalimumabem (ADAL) znacząco redukowała objawy kliniczne RA [17]. Metotreksat, zależnie od dawki, ograniczał właściwości immunogenne ADAL poprzez redukcję powstawania przeciwciał przeciwko ADAL [18]. Ponadto znacząco wpływał na klirens ADAL. Dodatkowo u pacjentów, którzy przyjmowali MTX, obserwowano niższe stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) oraz czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF), w porównaniu z grupą poddawaną monoterapii z zastosowaniem ADAL [19]. Również w przypadku innych inhibitorów TNF- α okazało się, że włączenie MTX do leczenia jest skuteczniejsze niż monoterapia [20, 21] i także obserwuje się spadek ich immunogenności [22]. Podawanie MTX z etanerceptem (ETN) powodowało znaczący spadek poziomu surowiczego amyloidu A i ryzyka rozwoju amyloidozy u pacjentów z RA [23].

Dobre efekty dawała terapia MTX w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS). Leczenie MTX w połączeniu z iniekcjami z GKS u pacjentów z wczesnym RA skutecznie redukowało zapalenie błony maziowej stawów, kości i pochewek ścięgien. Powstrzymywało również postępowanie uszkodzeń struktury kości. Dodatkowe skojarzenie leczenia z preparatami biologicznymi powodowało dalsze tłumienie stanów zapalnych stawów [24].

Jednakże istnieją sytuacje, kiedy to monoterapia MTX okazuje się bardziej korzystna. W przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obserwowano zmniejszenie epizodów zaostrzenia choroby u pacjentów leczonych jedynie MTX w porównaniu z grupą, w której stosowano terapię skojarzoną z inhibitorami TNF- α [25].

Podczas terapii opartej na MTX istotna jest dieta. Wpływa ona zarówno na efekt terapeutyczny, jak i zapobiega niepożądanym efektom ubocznym. Wzrost spożycia długotańcuchowych kwasów tłuszczowych C22:5 i witaminy D był związany ze spadkiem aktywności choroby u pacjentów z RA [26]. Z kolei przyjmowanie kwasu foliowego podczas terapii MTX znacząco redukuje nieprawidłowości poziomu enzymów wątrobowych, w szczególności u starszych pacjentów (w wieku ok. 65 lat) [27].

Metotreksat jest dobrze tolerowany przez pacjentów, nawet przy długotrwałym stosowaniu. Podawanie leku przez iniekcję zwiększa jego biodostępność. Obserwuje się wówczas wchłanianie liniowe, w przeciwieństwie do podania doustnego, gdzie przy dawce 15 mg następuje efekt *plateau* [28]. Podskórne podawanie leku może się odbywać samodzielnie przy zastosowaniu systemu automatycznego, niemal bezboleśnie i z minimalnym rumieniem [29].

Trwają prace nad nową formą leku, która pozwoli na zmniejszenie dawki preparatu bez utraty skuteczności leczenia. Na modelu zwierzęcym testowano nanocząsteczki zawierające MTX, które pomimo ok. 1000 razy mniejszej dawki leku w porównaniu z formą tradycyjną wykazywały taką samą skuteczność [30].

PIŚMIENNICTWO

- Lie E, Fagerli KM, Rødevand E, et al. Conventional DMARDs for psoriatic arthritis: data on 1351 treatment courses with methotrexate, sulfasalazine and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 148-149.
- Krause ML, Baqir M, Cartin-Ceba R, et al. Efficacy of methotrexate for remission induction and maintenance in granulomatosis with polyangiitis in routine clinical practice. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 316.
- Kim SC, Solomon DH, Liu J, et al. Risk of venous thromboembolism and use of disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 156-167.
- Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Cardiovascular risk in intensively treated rheumatoid arthritis: comparison to an osteoarthritis population. First prospective analysis of the ACT-CVD cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 161.
- Mann HF, Ruzickova O, Sleglova O, et al. Remission after twelve months of treatment in the Prague early rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 572.
- Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 163-172. doi: 10.1124/pr.57.2.3
- Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate. Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 168-173.
- Bulatovic Calasan M, Vastert SJ, Scholman RC, et al. Methotrexate treatment affects effector, but not regulatory T cells in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 696.
- Kiani A, Zadeh A, Vogel-Claussen J, et al. Low complement (C3), male gender and methotrexate use are associated with noncalcified plaque in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 257.
- Rho YH, Oeser A, Chung CP, et al. Drugs to treat systemic lupus erythematosus: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Drug Info* 2008; 1: 23-28.
- Kamogawa Y, Nakamura K, Watanabe R, et al. A long term observation of rheumatoid arthritis who developed methotrexate related lymphoproliferative disorders. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 180.
- Araujo DB, Yamakami L, Bonfá E, et al. Ovarian dysfunction in adult childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a possible role of methotrexate? *Arthritis Rheum* 2013; 65: 530.
- Lau AG, Clark M, Harrison DD, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to golimumab. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 870-871.
- Weinblatt M, Mease P, Mysler E, et al. A phase IIb study of the efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab (anti-IL-6 monoclonal antibody) with or without methotrexate in adults with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 735-736.
- Weinblatt ME, Bingham III CO, Mendelsohn AM, et al. Intravenous golimumab inhibits radiographic progression and maintains clinical efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 2-year results of a phase 3 trial of intravenous golimumab. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1183.
- Zhao Y, Chauvin N, Jaramillo D, Burnham J. Methotrexate and infliximab with or without zoledronic acid improve disease activity and prevent damage progression in chronic nonbacterial osteomyelitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 930.
- Kavanaugh A, Smolen JS, Ganguli A, et al. Work instability in early rheumatoid arthritis with elevated risk of employment loss: effects of adalimumab/methotrexate combination therapy versus methotrexate in a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 195-196.
- Goss SL, Klein CE, Kupper H, et al. Adalimumab and methotrexate pharmacokinetics following combination therapy with different methotrexate doses in methotrexate and biologic-naïve rheumatoid arthritis patients: concerto study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 212.
- Awni W, Pilari S, Ahmed G, Noertersheuser P. The effect of methotrexate on adalimumab pharmacokinetics: pooled analysis of adalimumab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis after subcutaneous administration. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 214.
- Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel disease-modifying antirheumatic drugs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a network meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 201.
- Choquette D, Thorne JC, Kellsall JT, et al. Methotrexate use at infliximab initiation and impact on treatment outcomes: an analysis from a Canadian registry. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 211-212.
- Zisapel M, Madar-Balakirsi N, Padova H, et al. Immunogenicity of TNF α blockers in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1062.
- Metes ID, Chew DW, Patel AM, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy (etanercept) plus methotrexate lowers serum amyloid A levels to a greater extent than triple oral disease modifying anti-rheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis subjects. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 626.

24. Axelsen MB, Eshed I, Hørslev-Petersen K, et al. A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without added adalimumab reduces synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: the Opera magnetic resonance imaging sub-study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1199.
25. Chang CY, Meyer R, Reiff A. Rates of flare-free survival in juvenile idiopathic arthritis when tapering individual components of tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate combination therapy. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 118-119.
26. Lourduoss C, Wolk A, Bengtsson C, et al. Dietary impact on treatment results of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 621-622.
27. Schmajuk G, Yazdany J, Miao Y, et al. Folic acid prescription among older adult methotrexate initiators is poor. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 725.
28. Schiff MH, Simon LS, Freundlich B, et al. Drug exposure limitations of oral methotrexate (MTX) at doses > 15 mgs may be overcome by using a subcutaneous MTX auto-injector in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2013; 65: 337-338.
29. Kivitz AJ, McLain D, Hill J, et al. Nearly pain free self-administration of methotrexate using an investigational auto-injector: results of a phase-2 clinical trial in rheumatoid arthritis patients with mild-to-severe functional limitations. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 565.
30. Ha Y-J, Lee S-M, Lim J-H, et al. Alleviation of collagen-induced arthritis by multifunctional nanoparticle containing methotrexate. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 948-949.