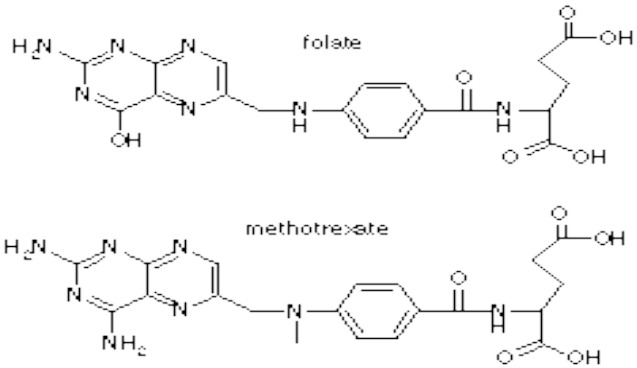
# Έναρξη και παρακολούθηση της μεθοτρεξάτης




**Δέσποινα Παπαδοπούλου**
**Ρευματολόγος, Αθήνα**

**Πανελλήνιο Διεταιρικό Επιστημονικό Συμπόσιο**
**Καρδιολογίας - Ρευματολογίας 2013**

**«Καρδιαγγειακή και άλλες συννοσηρότητες σε ασθενείς με μυοσκελετικές παθήσεις και ανοσοτροποποιητικές θεραπείες»**

**Μετέωρα**
**17 – 20 Οκτωβρίου 2013**
**Ξενοδοχείο «Divani Meteora», Καλαμπάκα**

# Αντενδείξεις και προφυλάξεις

| Αντενδείξεις |
| --- |
| Κύηση (FDA category X), γαλουχία |
| Αλκοολισμός, χρόνια πάθηση ήπατος |
| Αιματολογική δυσκρασία |
| Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας |
| Σοβαρή ενεργή λοίμωξη |
| Νεφρική ανεπάρκεια: GFR <15 ml/min/1.73 $m^2$ |
| **Χορήγηση με προσοχή** |
| GFR 15-60 ml/min/1.73 $m^2$ |
| Ασκιτική, πλευριτική συλλογή |
| Πεπτικό έλκος, ελκώδης κολίτιδα |
| Ηλικιωμένοι |

ΠΧΠ Methotrexate, available at: http://www.eof.gr/assets/circularsactive/METHOTREXATE_SODIUM.pdf

# Προκαταρκτικός έλεγχος

| |
|---|
| **Ηπατική τοξικότητα** |
| AST, ALT, αλβουμίνη |
| Βιοψία ήπατος: αλκοολισμός, επίμονη αύξηση AST/ALT, χρόνια HBV- HCV λοίμωξη |
| **Αιματολογική τοξικότητα** |
| Γενική αίματος |
| **Νεφρική λειτουργία- Κάθαρση MTX** |
| Κρεατινίνη |
| **Ορολογικές εξετάσεις** |
| HBV, HCV |
| HIV |
| **Πνευμονική τοξικότητα** |
| Ακτινογραφία θώρακος |
| TLCO, HRCT: Παθολογική Α/α, συμπτώματα/ ιστορικό από το αναπνευστικό |
| **Εμβόλια** |
| Ζώντες εξασθενημένοι μικροοργανισμοί : > 2 εβδομάδες πριν την έναρξη |
| Πνευμονιόκοκκος |

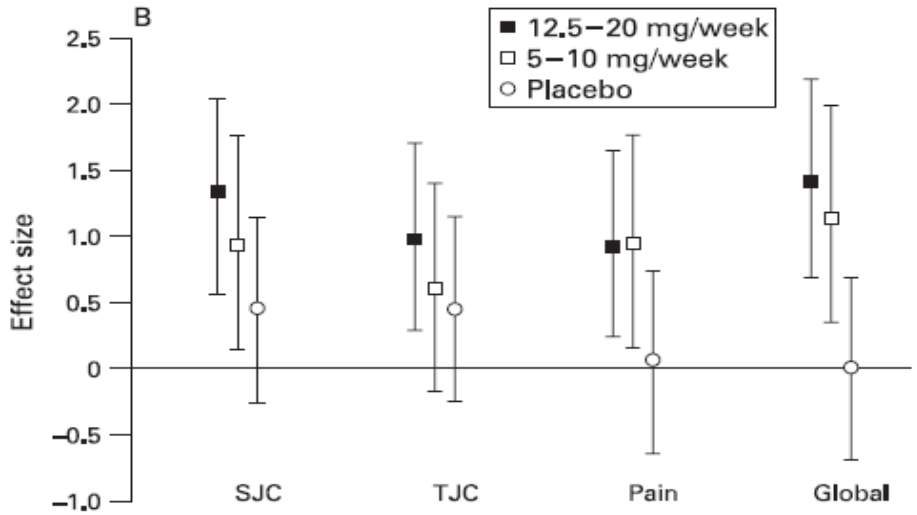
Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93, Joint Bone Spine 2006;73(4):388-95, Rheumatology 2008;47(6):1-16, Arthritis Rheum 1994;37(3):316-28

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Με ποια δόση αρχίζουμε και πώς την αυξάνουμε στην πορεία

# Δόση έναρξης

Η μεγαλύτερη δόση έναρξης σχετίστηκε με καλύτερη αποτελεσματικότητα

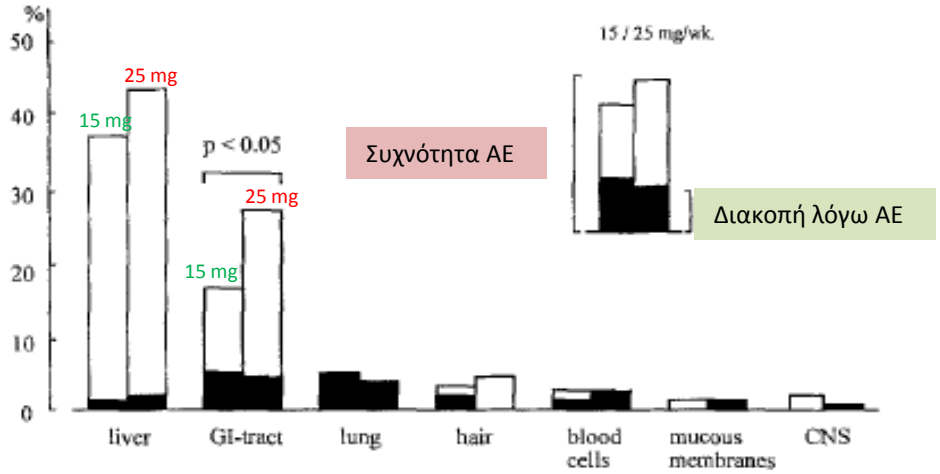



Δόση έναρξης 5-10 vs 12.5-20 mg
Effect size

Ann Rheum Dis 2009;68:1094–1099

αλλά και περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δόση έναρξης 15 vs 25 mg




Rheumatol Int 1994 14:33-38

# Δόση έναρξης: Συστάσεις

**Διεθνής επιτροπή 3$^{E}$ (2009): 10-15mg/εβδομάδα**

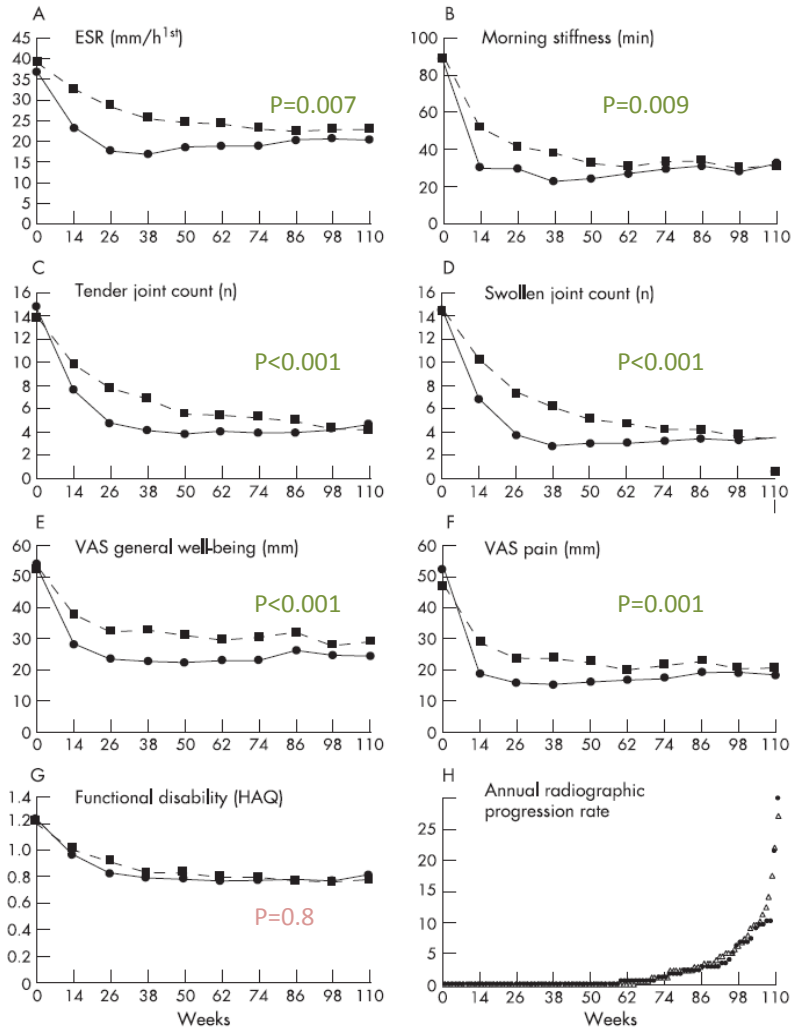
**Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία (2013): ≥15mg/εβδομάδα**

| **<10mg** |
| --- |
| ηλικιωμένοι, αφυδάτωση, ασκιτική/ πλευριτική συλλογή, ιστορικό φαρμακευτικής ηπατίτιδας |
| **2.5–7.5mg** |
| GFR 15-60 ml/min/1.73 $m^2$ |
| **>20mg** |
| παχυσαρκία |

Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93, Joint Bone Spine. 2006;73(4):388-95, Rheumatology 2008;47:350–354, Ελληνική Ρευματολογία 2013;24(2):76-83

# Αύξηση δόσης

Η γρήγορη αύξηση της δόσης σχετίστηκε με καλύτερη αποτελεσματικότητα




299 ασθενείς με ΡΑ
Δόση έναρξης 7.5 mg
Αύξηση της δόσης γρήγορη (5mg/μήνα) vs αργή (5mg/3μήνες)

| | Γρήγορη αύξηση (N=151) | Αργή αύξηση (N=149) | p |
|---|---|---|---|
| Ασθενείς με ύφεση (%) 12 μήνες | 35 | 14 | <0.001 |
| Ασθενείς με ύφεση (%) 24 μήνες | 50 | 37 | 0.029 |
| Χρόνος έως την ύφεση | 10,4 | 14,3 | <0.001 |
| Διάρκεια ύφεσης | 11,6 | 9,1 | 0.025 |

αλλά και περισσότερες διακοπές της MTX λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

| Ανεπιθύμητες ενέργειες (%) | Γρήγορη αύξηση (N=151) | Αργή αύξηση (N=149) |
|---|---|---|
| ΓΕ | 24,6 | 25,2 |
| Βλεννογόνοι/δέρμα | 14,8 | 18,2 |
| Νευρολογικές | 18,8 | 18,8 |
| Νεφρικές | 2,4 | 2,8 |
| Ηπατικές | 23,2 | 18,6 |
| Αιματολογικες | 7,1 | 4,2 |
| Πνευμονικές | 2 | 5,3 |
| Άλλες | 5,2 | 4,8 |
| Διακοπή λόγω ΑΕ | 11 | 6 |

Ann Rheum Dis 2007;66:1443–1449

# Αύξηση δόσης: Συστάσεις

**2.5-5mg/2-6 εβδομάδες**

Μέγιστη δόση 25-30mg/εβδομάδα (Διεθνής επιτροπή 3$^{E}$)
Δόση στόχος 20-25mg/εβδομάδα (Θεραπευτικό πρωτόκολλο ΕΟΦ)
Σταδίου 3-4 ΧΝΝ 12.5-15mg/εβδομάδα

Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93, Joint Bone Spine. 2006;73(4):388-95, Rheumatology 2008;47:350–354

# Οδός χορήγησης

## Σύσταση: Ρο στην έναρξη της αγωγής

| | |
|---|---|
| **Πλεονεκτήματα** | |
| **Μικρό κόστος**<br>**Απλή οδός χορήγησης** | |
| **Μειονεκτήματα** | |
| **Γαστρεντερικές διαταραχές** | |
| **Βιοδιαθεσιμότητα**<br><br>**Μικρότερη από την sc/im**<br>Σχετική βιοδιαθεσιμότητα (po vs im)<br>**Διακυμάνσεις**<br>Απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα po<br>**Δοσοεξαρτώμενη**<br>Σχετική βιοδιαθεσιμότητα (po vs im), δόση MTX>20mg | <br><br><br>0.85 (95%CI, 0.77-0.93)<br><br>70% (25-100%)<br><br>0.64 (95%CI, 0.21-0.94) |

Θεραπευτικό πρωτόκολλο ΕΟΦ: Παρεντερική χορήγηση MTX σε υψηλές δόσεις

Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93, Joint Bone Spine 2006 ;73(4):388-95

# Εφάπαξ ή διαιρεμένη δόση;

Σε δόσεις > 15 mg, η διαίρεση των δόσεων μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της MTX και να ελαττώσει τις ΓΕ διαταραχές

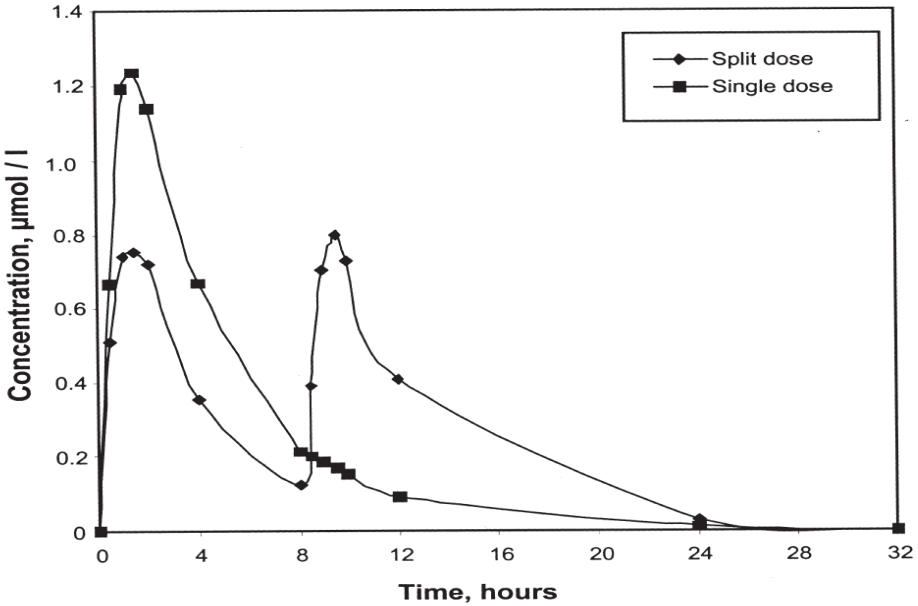



*Figure 2.* Plasma concentration-time curve of MTX administered in single dose and split dose. Values are means (n = 10).

| Δοσολογικό σχήμα | Βιοδιαθεσιμότητα (sd) | |
|---|---|---|
| Εφάπαξ | 0.76 (0.12) | |
| 1η δόση | 0.89 (0.13) | |
| 2η δόση | 0.90 (0.10) | |
| Διαρεμένη vs εφάπαξ | | 1,28 (p=0.008) |

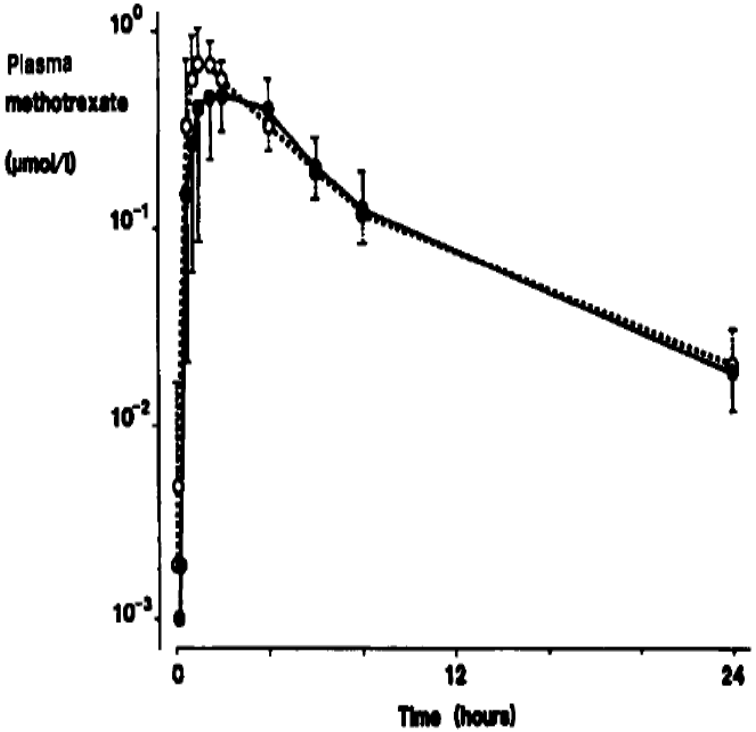
Ασθενείς με PA, δόση MTX 25-35 mg/ εβδομάδα
Εφάπαξ δόση vs 2 δόσεις (/8ώρες)

Διαίρεση δόσεων /8-12 ώρες, μέγιστο συνολικό διάστημα 24 ώρες

J Rheumatol 2006;33(3):481-5, Clin Exp Rheumatol 2004;22(5 Suppl 35):83-94

# Νηστεία ή μετά από γεύμα;

Η τροφή δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της MTX



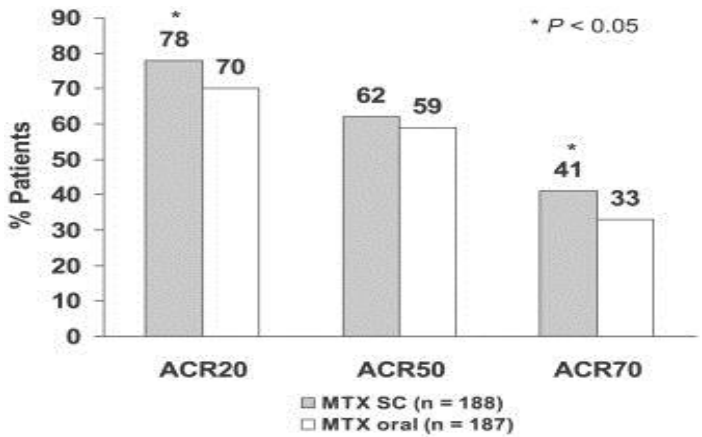

patients who had fasted (○)
patients who had eaten (●)

| | Νηστεία Mean (sd) | Γεύμα Mean (sd) | p |
|---|---|---|---|
| AUC | 237(92) | 219(62) | ns |
| Βιοδιαθεσιμότητα | 0.67(0.17) | 0.63(0.14) | ns |
| Ρυθμός απορρόφησης | 2.8(1.5) | 2.1(1.5) | ns |
| Tmax (h) | 1.3(0.5) | 2(1) | ns |
| Cmax (µmol/lt) | 0.71(0.34) | 0.49(0.22) | <0.02 |

Arthritis and Rheumatism 1992;35(*6*):*611-614*

# Πότε αλλάζουμε την οδό χορήγησης σε παρεντερική;

## Σύσταση: Αλλαγή της po χορήγησης σε sc ή im λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας




Καλύτερη αποτελεσματικότητα sc vs po χορήγησης

Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη
384 ασθενείς με PA, MTX-naïve
15 mg MTX po (N=190) sc (N=194)

Arthritis & Rheumatism 2007;58(1):73-81

Αναδρομική μελέτη
32 ασθενείς με ενεργή PA παρά τη χορήγηση po MTX
Αλλαγή σε παρεντερική χορήγηση

| Initial DAS | No. of patients | Final DAS <5.1 (*n*) | Final DAS <3.2 (*n*) | DAS improved by >1.2 (*n*) | *P*-value |
|---|---|---|---|---|---|
| All | 32 | 28 | 12 | 23 | <0.005 |
| >5.1 | 16 | 14 | 5 | 15 | <0.005 |
| 3.2–5.1 | 16 | 14 | 7 | 8 | 0.278 |

Σημαντική βελτίωση της αποτελεσματικότητας
Σημαντικά ποσοστά επίτευξης ύφεσης
31% των ασθενών που κατά την έναρξη ήταν υποψήφιοι για βιολογικό παράγοντα, πέτυχαν ύφεση

Rheumatology 2008;47:222–232

# Πότε αλλάζουμε την οδό χορήγησης σε παρεντερική

## Σύσταση: Αλλαγή της po χορήγησης σε sc ή im λόγω ΓΕ διαταραχών

| Μελέτη | Περιγραφή | Αποτελέσματα ασφάλειας |
|---|---|---|
| Moitra et al. (2005) | Αναδρομική μελέτη<br>102 ασθενείς υπό MTX (διάφορες νόσοι)<br>Αλλαγή po σε sc (91) ή im (11) | **Με την παρεντερική χορήγηση**<br>**Βελτίωση ναυτίας**<br>72.4% των ασθενών που άλλαξαν οδό χορήγησης λόγω ναυτίας<br>**Βελτίωση στοματίτιδας**<br>75% των ασθενών που άλλαξαν οδό χορήγησης λόγω στοματίτιδας |
| Wegrzyn et al. (2003) | Ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη<br>143 ασθενείς με PA υπό MTX<br>Αλλαγή im σε po | **Με την po χορήγηση**<br>48% **αύξηση ναυτίας** ($p<0.001$) |
| Rutkowska-Sak et al. (2009) | Αναδρομική μελέτη<br>70 ασθενείς με PA υπό MTX<br>Αλλαγή po σε sc | **Σημαντικά μικρότερη ένταση ΓΕ διαταραχών στην sc** χορήγηση($p<0.05$) |
| Ravelli et al. (1998) | Ανοιχτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη<br>257 ασθενείς με NIA<br>10 mg/m$^2$ MTX, 127 po, 130 im | **Μη σημαντική διαφορά στη συχνότητα** των AE μεταξύ po και sc |
| Braun et al. (2007) | Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη<br>384 ασθενείς με PA<br>15 mg po vs sc MTX | **Μη σημαντική διαφορά στη συχνότητα των AE**<br>Διακοπή λόγω AE: sc vs po OR 2.3 (0,98-5,5) (trend- NS) |

Η sc και im χορήγηση σχετίζονται με ελάττωση της έντασης των ΓΕ διαταραχών

J Rheumatol 2010 Jul;37(7):1422-30, Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Θα δώσουμε πάντα φυλλικό

Πόσο και πότε

# Συγχορήγηση φυλλικου
# Επίδραση στην τοξικότητα της MTX

| | | Μείωση AE (*στατιστικά σημαντική) | | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD000951. | Μετα-ανάλυση<br>7 DB-RCT<br>307 ασθενείς με PA υπό MTX <20mg/εβδ και placebo (N=160), φυλλικό (N=67) ή φυλλινικό (N=80)(οποιαδήποτε δόση) | **ΓΕ και βλεννογόνοι**<br>Φυλλικό *<br>Φυλλινικό<br>**Μεγάλες vs μικρές δόσεις**<br>**Φυλλικό vs φυλλινικό** | <br>OR 0,21<br>OR 0,57 | <br>0,10 to 0,44<br>0,28 to 1,15 | <br>NS<br>**NS**<br>**NS** |
| Cochrane Database Syst Rev 2013; 31;5:CD000951 | Μετα-ανάλυση<br>6 DB-RCT,<br>624 ασθενείς με PA υπό MTX <25mg/εβδ και placebo , φυλλικό ή φυλλινικό (<7mg/εβδομάδα) | **ΓΕ***<br>**Ήπαρ***<br>Βλεννογόνοι<br>**Φυλλικό vs φυλλινικό** | RR 0.74<br>RR 0.23<br>RR 0.72 | 0.59 to 0.92<br>0.15 to 0.34<br>0.49 to 1.06 | 0.008<br><0.00001<br>NS<br>**NS** |
| Br J Dermatol 2009 ;160(3):622-8 | Συστηματική ανασκόπηση<br>6 DB-RCT<br>648 ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο υπό MTX >7,5mg και placebo (N=257 ), φυλλικό (N=198) ή φυλλινικό (N=193) | ΓΕ<br>Βλεννογόνοι<br>**Ήπαρ***<br>Αίμα | ARR -0.086<br>ARR -0.072<br>ARR -0.358<br>ARR 0.004 | -0.188 to 0.016<br>-0.181 to 0.037<br>-0.467 to -0.248<br>-0.018 to 0.026 | NS<br>NS<br><br>NS |

**Σημαντική μείωση AE από το ήπαρ, το ΓΕ και τους βλεννογόνους**
**Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μικρών- μεγάλων δόσεων φυλλικού**
**Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές φυλλικού- φυλλινικού**

**Μελέτη HOPE2 και Μελέτη NORVIT**
**Η συγχορήγηση φυλλικού μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα της ομοκυστείνης**
**δε σχετίζεται όμως με ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με PA**

N Eng J Med 2006; 354: 1567 – 1577, N Eng J Med 2006; 354 (15): 1578 - 1588

# Συγχορήγηση φυλλικου
# Επίδραση στην αποτελεσματικότητα της MTX

| Reference (first author and year) | |
|---|---|
| *Rheumatoid arthritis* | |
| van Ede (2001)[12] | Methotrexate dosage lower in placebo group: 14·5/18·0/16·4 mg weekly (P < 0·001) for placebo/folic acid/folinic acid groups |
| Griffith (2000)[13] | Less disease activity in placebo group (NS): Ritchie index 6·79/10·03 (P = 0·04); patient's global assessment 39·75/54·37 (P = 0·02); doctor's global assessment 28·67/41·88 (P = 0·01) |
| Morgan (1994)[18] | Improvement of the swelling index in 68/78/78% of patients (placebo/low dose/high dose); methotrexate dosage lower in placebo group: 8·5/9·4/9·6 mg weekly (P = 0·27) |
| Weinblatt (1993)[14] | Same efficacy |
| Shiroky (1993)[15] | Same efficacy in disease activity; HAQ disability −0·70/−0·45 for placebo/folinic acid groups (P = 0·05); methotrexate dosage lower in placebo group: 12·0/13·6 mg weekly (P = 0·22) |
| Morgan (1990)[16] | Same efficacy |
| Hanrahan (1988)[19] | Same efficacy |
| *Psoriasis* | |
| Pinarbasi (2007)[17] | Same efficacy on PASI |
| Salim (2006)[11] | Better PASI (12 weeks), VAS score and DLQI in the placebo group (P < 0·05) |

**Δεν επηρεάζεται σημαντικά η αποτελεσματικότητα της MTX**

Br J Dermatol 2009;160(3):622-8

# Συγχορήγηση φυλλικού- Συστάσεις

**>5 mg/εβδομάδα >24 ώρες μετά τη μεθοτρεξάτη**

British Society for Rheumatology,
Société Française de Rhumatologie
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
Sociedade Portogueza de Reumatologia
Sociedade Brasileira de Reumatologia
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων/ Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία
Multi-national Recommendations 3E

**1mg/μέρα ή**
**7 mg/εβδομάδα >24 ώρες μετά τη μεθοτρεξάτη**

American College of Rheumatology

**1 mg/μέρα ή**
**10 mg/εβδομάδα φυλλικό >24 ώρες μετά τη MTX**
**ή**
**≤5 mg/εβδομάδα φυλλινικό >24 ώρες μετά τη MTX**

Società Italiana Reumatologia

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Πότε θα πρέπει να επανεκτιμήσουμε την ασθενή

# Παρακολούθηση

## Γενική αίματος, AST, ALT, Κρεατινίνη

| |
|---|
| **Γαλλία**<br>Κάθε 4 εβδομάδες τους πρώτους 3 μήνες και μετά κάθε 4-12 εβδομάδες |
| **Πορτογαλία**<br>Κάθε 4 εβδομάδες τους πρώτους 3 μήνες και μετά κάθε 12-16 εβδομάδες |
| **Μ.Βρετανία**<br>Κάθε 2 εβδομάδες έως ότου η δόση παραμείνει σταθερή για 6 εβδομάδες<br>Μετά, κάθε 4 εβδομάδες έως ότου η δόση παραμείνει σταθερή για 12 μήνες<br>Μετά, ανά διαστήματα > 4 εβδομάδων |
| **Γερμανία**<br>Κάθε εβδομάδα τον 1$^{ο}$ μήνα<br>Κάθε 2 εβδομάδες το 2$^{ο}$ και 3$^{ο}$ μήνα<br>Κάθε 4 εβδομάδες μετά τον 3$^{ο}$ μήνα |
| **Ιταλία**<br>Κάθε 2 εβδομάδες τον 1$^{ο}$ μήνα<br>Κάθε4-12 εβδομάδες μετά |
| **ΗΠΑ**<br>Κάθε 4 εβδομάδες τους πρώτους 12 μήνες και μετά κάθε 4-8 εβδομάδες |
| **Αυστραλία**<br>Κάθε 2 εβδομάδες τους πρώτους 3 μήνες<br>Κάθε 4 εβδομάδες τους μήνες 3-6<br>Κάθε 6 εβδομάδες τους μήνες 6-12<br>Κάθε 6-12 εβδομάδες > 12 μήνες |
| **Διεθνείς Συστάσεις (International 3E Initiative)**<br>Κάθε 4-6 εβδομάδες έως τη σταθεροποίηση της δόσης και μετά κάθε 4-12 εβδομάδες |

Joint Bone Spine 2006;73(4):388-95, Acta Reumatol Port 2009;34:78-95 *Rheumatology 2008;47(6): 1-16* Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2012: http://dgrh.de/therapieueberwachen.html , Reumatismo. 2010 Jan-Mar;62(1):34-45.
Aust Prescr 2003;26:36-40, Australian Rheumatology Association 2013: http://www.rheumatology.org.au/, Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Τι φοβόμαστε

Πώς θα το αντιμετωπίσουμε

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

| | Διαταραχή | Σύσταση |
|---|---|---|
| Γαστρεντερικό | **Ναυτία, δυσπεψία, έμετος** | Λήψη με τροφή (όχι γάλα)<br>Πριν τη νυχτερινή κατάκλιση<br>Διαιρεμένες δόσεις<br>Φυλλικό<br>Βρώμη<br>Αντιόξινα-αντιεμετικά-Η2 αναστολείς<br>Παρεντερική χορήγηση |
| | **Διάρροια**<br>Επίμονη διάρροια | Φυλλικό, παρεντερική χορήγηση<br>Διακοπή αγωγής |
| Ηπατικές | **Αύξηση ηπατικών ενζύμων**<br><br>**Ήπια** (<2 UNI)<br>**Μέτρια** (>2 και <3)<br><br>**Μεγάλη** (>3UNI) | **Φυλλικό**<br>**Αποφυγή αλκοόλ**<br><br>Επανέλεγχος >2-4 εβδομάδες<br>**Μείωση της δόσης**<br>Επανέλεγχος >2-4 εβδομάδες<br>**Διακοπή της MTX**<br>Επανέλεγχος >2-4 εβδομάδες<br>Πιθανή επαναχορήγηση σε < δόση |
| | **Χρόνια ηπατική βλάβη**<br>Λιπώδης διήθηση<br>Ίνωση<br>Κίρρωση (<1/1000)<br><br>**Επίμονη αύξηση AST/ALT ή υποαλβουμιναιμία**<br>(5/9 ή 6/12 μετρήσεις σε 1 χρόνο ή μετά τη διακοπή)<br>**Επίμονη αύξηση PIIINP**<br>(>4.2 μg/L σε 3 μετρήσεις εντός 12 μηνών)<br>ή >8.0 μg/L σε 2 διαδοχικές μετρήσεις **(Ψωρίαση)**<br>**Αθροιστική δόση MTX >3,5-4 g (Ψωρίαση)** | Φυλλικό<br>Αποφυγή αλκοόλ<br><br><br><br>**Βιοψία**<br><br>**Βιοψία**<br><br><br>**Βιοψία** |

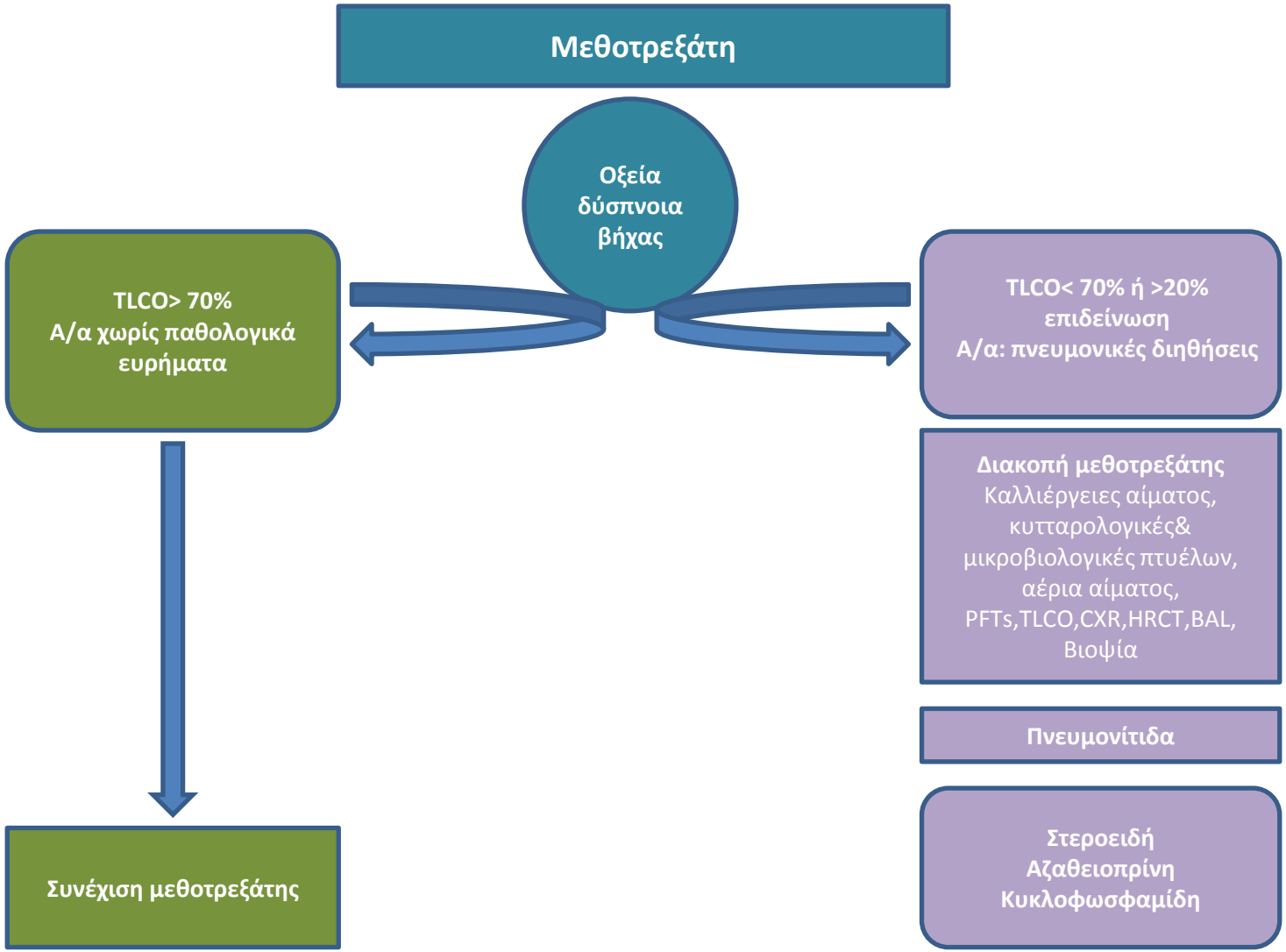
Australian Rheumatology Association 2013: http://www.rheumatology.org.au/ Arthritis Rheum 1994;37(5):777-8,
Pharmacotherapy 2002;22(9):1157-62, Clin Exp Rheumatol 2004;22(5 Suppl 35):83-94.
J Am Acad Dermatol 2009;60:824-37, Ann Rheum Dis. 2009;68:1086–9, Arthritis Rheum.1994 Mar;37(3):316-28, Br J Dermatol 2005;152:444-450,Rheumatology 2008;47(6): 1-16,
Bras J Rheumatol 2009;49(4):346-61

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

| | Διαταραχή | Σύσταση |
|---|---|---|
| Αιματολογικές | **Λευκοπενία, ουδετεροπενία**<br>3000<WBC<3500 ή PMN<2000<br><br>WBC<3000 ή PMN<1000 | **Αποφυγή TMP -SMZ**<br>**Μείωση δόσης**<br><br>**Διακοπή MTX**<br>Πιθανή επαναχορήγηση σε < δόση |
| | **Θρομβοκυτταροπενία**<br>100000<PLT<150000<br><br>PLT<100000 | **Αποφυγή TMP -SMZ**<br>**Μείωση δόσης**<br><br>**Διακοπή MTX**<br>Πιθανή επαναχορήγηση σε < δόση |
| | **Αναιμία**<br>MCV>105<br><br>Απλαστική αναιμία | **Αποφυγή TMP -SMZ**<br>Έλεγχος B12, φυλλικού, TFTs<br>Μείωση της δόσης της MTX<br><br>Διακοπή MTX |
| Νεοπλασίες | **Λέμφωμα**<br>**n-HL**,HL<br><br>ΠΜ, MDS, Οξεία Λευχαιμία | **Διακοπή MTX**<br>**Πλήρης ύφεση** εντός 4 εβδομάδων<br>DLBCL , εξω-αδενική εντόπιση, EBV<br>**Μερική ύφεση-** Θεραπεία<br>**Καμία επίδραση ή επιδείνωση**-Θεραπεία |

Am Fam Physician 2000;62(7):1607-1612, Rheumatology *2008;47(6): 1-16,* Med Oncol, 2009;26(1):1-9, Clin Exp Rheumatol 2004 ;22(5 Suppl 35):83-94, The American Journal of Medicine 1995;99(3:)276–281

# Ανεπιθύμητες ενέργειες




Rheumatology 2004;43:143-147, Joint Bone Spine 2006;73(4):388-95

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

| | Διαταραχή | Σύσταση |
|---|---|---|
| Δερμα -βλεννογόνοι | **Στοματίτιδα**<br><br><br><br><br>Επίμονη ελκώδης στοματίτιδα | **Φυλλικό**<br>Αναλγητικό διάλυμα (π.χ. Tantum, Soluket)<br>Διάλυμα αλλοπουρινόλης( ;)<br>**Παρεντερική χορήγηση**<br><br>Διακοπή αγωγής |
| | Φωτοευαισθησία | Αντι-ηλιακή προστασία |
| | **Λέπτυνση τριχών, αλωπεκία** | Φυλλικό οξύ (;) |
| Κύηση | **FDA category X** | **Αντισύλληψη**<br>άντρες και γυναίκες<br>έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της MTX |

Australian Rheumatology Association 2013: http://www.rheumatology.org.au/ Arthritis Rheum 1994;37(5):777-8, Pharmacotherapy 2002;22(9):1157-62, Clin Exp Rheumatol 2004;22(5 Suppl 35):83-94.

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Και αν η ασθενής χρειαστεί προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση

# Περι-εγχειρητική περίοδος

| Ορθοπαιδικές εκλεκτικές επεμβάσεις |
| --- |
| **Συνέχιση MTX**<br>Σύσταση βασισμένη σε RCT<br>Δεν επηρεάζεται η επούλωση, δεν αυξάνουν οι επιπλοκές/λοιμώξεις<br>Πιθανή διακοπή σε ηλικιωμένους, ΝΑ, λευκοπενία, ΣΔ |
| **Άλλα χειρουργεία** |
| Δεν υπάρχουν δεδομένα<br>Πιθανή μείωση της δόσης ή διακοπή MTX>10mg πριν από σοβαρές, μη ορθοπαιδικές επεμβάσεις (expert's opininon) |

Reumatismo 2010;62(1):34-45, Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93, Joint Bone Spine 2006;73(4):388-95

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Αν η ασθενής εμφανίσει κάποια λοίμωξη

# Λοιμώξεις

| Πρόληψη | |
|---|---|
| **Αντιγριπικός εμβολιασμός , εμβολιασμός κατά του πνευμονιοκόκκου** | |
| **Χειρισμός MTX κατά τη διάρκεια λοίμωξης** | |
| **Κοινές αναπνευστικές λοιμώξεις**<br>κοινό κρυολόγημα<br>γρίπη<br>influenza | **Συνέχιση MTX** |
| **Άλλες λοιμώξεις**<br>Παραρρινοκολπίτιδα<br>Βρογχίτιδα<br>Λοιμώξεις δέρματος<br>Πνευμονία | **Μη σοβαρή λοίμωξη της κοινότητας: Συνέχιση της MTX**<br>Μελέτες παρατήρησης<br>Δεν επηρεάζονται η βαρύτητα/ διάρκεια της λοίμωξης<br>Δεν αυξάνουν οι επιπλοκές και τα ποσοστά εισαγωγών<br>**Σοβαρές λοιμώξεις: Διακοπή MTX**<br>Expert’s opinion |

Clin Rheumatol 2010;29:629-635, Clin Exp Rheumatol 2009;27(5):856-6, Reumatismo 2010;62(1):34-45, Rheumatology 2009;48(8): 867-871

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Η ασθενής έλαβε κάθε ημέρα
την εβδομαδιαία δόση

# Υπερδοσολογία

| Προδιαθεσικοί παράγοντες: Ηλικιωμένοι, NA, TMP-SMZ, Καθημερινή χορήγηση<br>Εκδηλώσεις: ΓΕ διαταραχές, μυελοκαταστολή, έλκη βλεννογόνων, επιδερμική νεκρόλυση |
|---|
| **Διακοπή MTX** |
| **Folinic acid** (Leucovorin) 20 mg **IV**<br>Στη συνέχεια, 15 mg (po ή im) ανά 6 ώρες,<br>έως ότου βελτιωθούν οι αιματολογικές εξετάσεις (συνήθως 2-8 δόσεις)<br>ή MTX:< 0.05 micromoles/l |
| **IV ενυδάτωση**, **αλκαλοποίηση των ούρων** (sodium bicarbonate) |
| **G-CSF, παράγωγα αίματος** |
| **Glucarpidase** 50 Units/kg (έγκριση FDA 2012)<br>Οξεία τοξικότητα από MTX (MTX>1micromoles/l) και Νεφρική Ανεπάρκεια |

ΠΧΠ μεθοτρεξάτη, Am J Med 1992 Mar;92(3):337-8, Ther Clin Risk Manag. 2012;8:403-13

# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Μέχρι πότε μπορεί να συνεχίζεται

# Μακροχρόνια χορήγηση

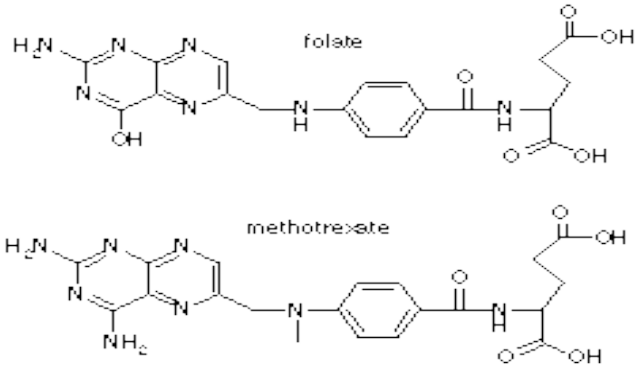
| | |
|---|---|
| Wluka et al.<br>J Rheumatol 2000;27(8):1864-71<br>Μελέτη παρατήρησης<br>460 ασθενείς με PA υπό MTX | **Παραμονή στη MTX μετά από 12 χρόνια: 53%** |
| Choi et al.<br>Lancet 2002;359:1173-7<br>Προοπτική μελέτη παρατήρησης<br>Διάρκεια 6 χρόνια<br>1240 ασθενείς με PA υπό διάφορα DMARDs | MTX adjusted HR (95% CI )<br>**Ελαττωμένος κίνδυνος θνητότητας**: 0.4 (0.2-0.8)<br>**Ελαττωμένος κίνδυνος θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα:** 0.3 (0.2- 0.7) |
| Salliot et al.<br>Ann Rheum Dis 2009;68(7):1100-4<br>Συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας<br>88 μελέτες<br>Μονοθεραπεία MTX<br>Διάρκεια >2 χρόνια | **Ελαττωμένος κίνδυνος θνητότητας:** Mortality IR PA υπό MTX :23/1000 person-years vs PA- όχι MTX : 26.7/1000 person-years<br>**Μικρότερα ποσοστά διακοπής εξαιτίας AE** σε σχέση με άλλα DMARDs (εκτός HCQ)<br>**Ίδιος κίνδυνος λοιμώξεων**<br>Κίρρωση, νεοπλασίες: χωρίς τελικά συμπεράσματα |
| Doran et al<br>Arthritis Rheum 2002;46:2294-300<br>Αναδρομική μελέτη<br>609 ασθενείς με PA υπό διάφορα DMARDs<br>Follow-up: 12.7 χρόνια | Hazard ratios MTX (95%CI):<br>**Λοιμώξεις** : **0.96 (0.64-1.45), p=0.85**<br>**Λοιμώξεις που χρειάστηκαν νοσηλεία: 0.91 (0.57-1.45), p=0.69** |
| Wolfe et al.<br>Rheumatology (Oxford) 2006; 45:1370-5<br>Αναδρομική μελέτη<br>10.614 ασθενείς με PA υπό διάφορα DMARDs<br>Follow-up: 4.5 χρόνια | Hazard ratios( 95%CI)<br>**Λοιμώξεις υπό MTX: 1.0 (0.8-1.3), p=0.720** |
| Bernatsky et al.<br>Arch Intern Med 2008;168(4):378-81<br>Αναδρομική μελέτη<br>Διάρκεια 23 χρόνια<br>23810 ασθενείς με PA υπό διάφορα DMARDs | MTX Adjusted RR (95%CI)<br>**Αιματολογικές νεοπλασίες: 1.12 (0.93-1.34) (NS)**<br>**Λέμφωμα: 1.23 (0.97-1.57) (NS)** |

**Σύσταση: Η MTX είναι κατάλληλη για μακροχρόνια χρήση**

# Συνοψίζοντας

**Έλεγχος για πιθανές αντενδείξεις**
**Προκαταρκτικός εργαστηριακός έλεγχος**
**Δόση έναρξης: >15 mg**
**Συγχορήγηση φυλλικού**
**Αύξηση δόσης: 2,5-5 mg/ 2-6 εβδομάδες**
**Παρακολούθηση με ε/ε**
**Δόση στόχος: 20-25 mg**
**Υψηλές δόσεις ή ΓΕ διαταραχές: Παρεντερική χορήγηση**

**Αντισύλληψη**
**Αποφυγή** TMP-SMZ, Αλκοόλ
**Εμβόλια**
Ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός
Πνευμονιόκοκκος
**Συνέχιση σε ήπιες λοιμώξεις και ορθοπαιδικά χειρουργεία**

# Ευχαριστώ για την προσοχή σας

**Δέσποινα Παπαδοπούλου**
**Ρευματολόγος, Αθήνα**