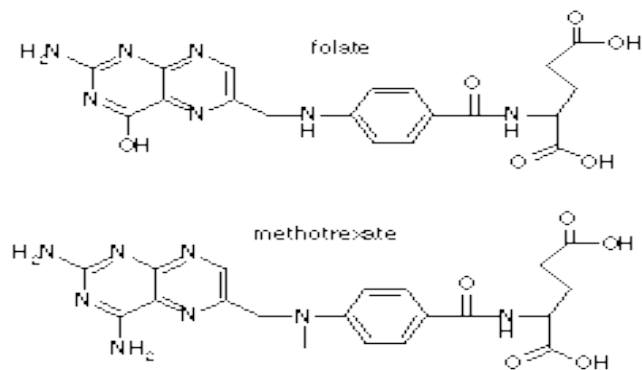


Έναρξη και παρακολούθηση της μεθοτρεξάτης



Δέσποινα Παπαδοπούλου
Ρευματολόγος, Αθήνα

Πανελλήνιο Διαιτητικό 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: $GFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Χορήγηση με προσοχή

$GFR 15-60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Ασκιτική, πλευριτική συλλογή

Πεπτικό έλκος, ελκώδης κολίτιδα

Ηλικιωμένοι

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 A/α, συμπτώματα/ ιστορικό από το αναπνευστικό
Εμβόλια
Ζώντες εξασθενημένοι μικροοργανισμοί : > 2 εβδομάδες πριν την έναρξη
Πνευμονιόκοκκος

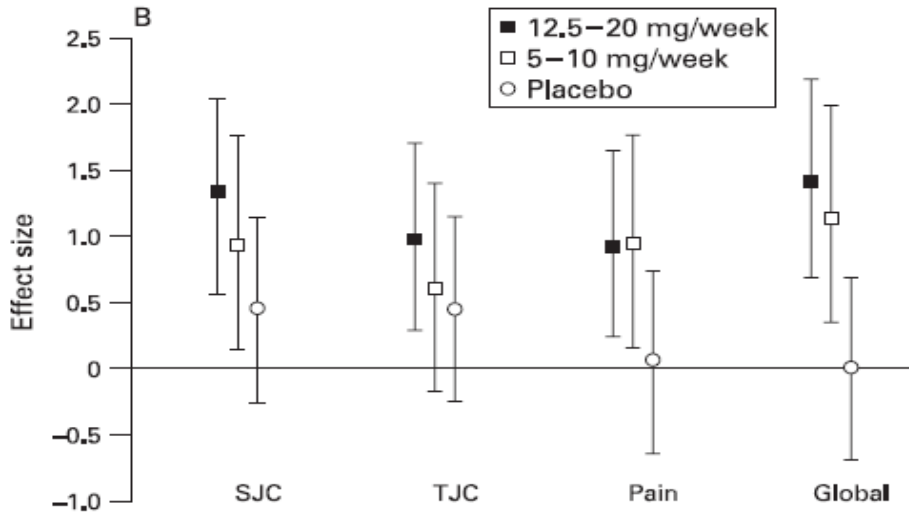
ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Με ποια δόση αρχίζουμε και πώς την αυξάνουμε στην πορεία



Δόση έναρξης

Η μεγαλύτερη δόση έναρξης σχετίστηκε με καλύτερη αποτελεσματικότητα



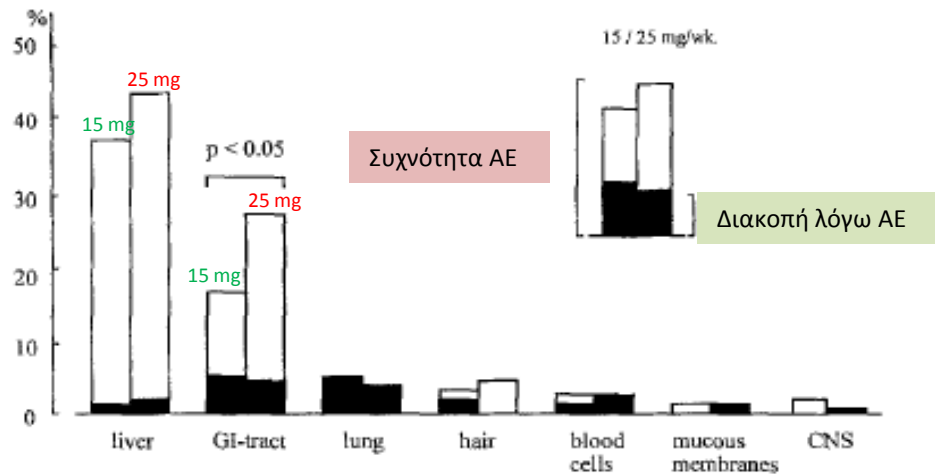
Δόση έναρξης 5-10 vs 12.5-20 mg
Effect size

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

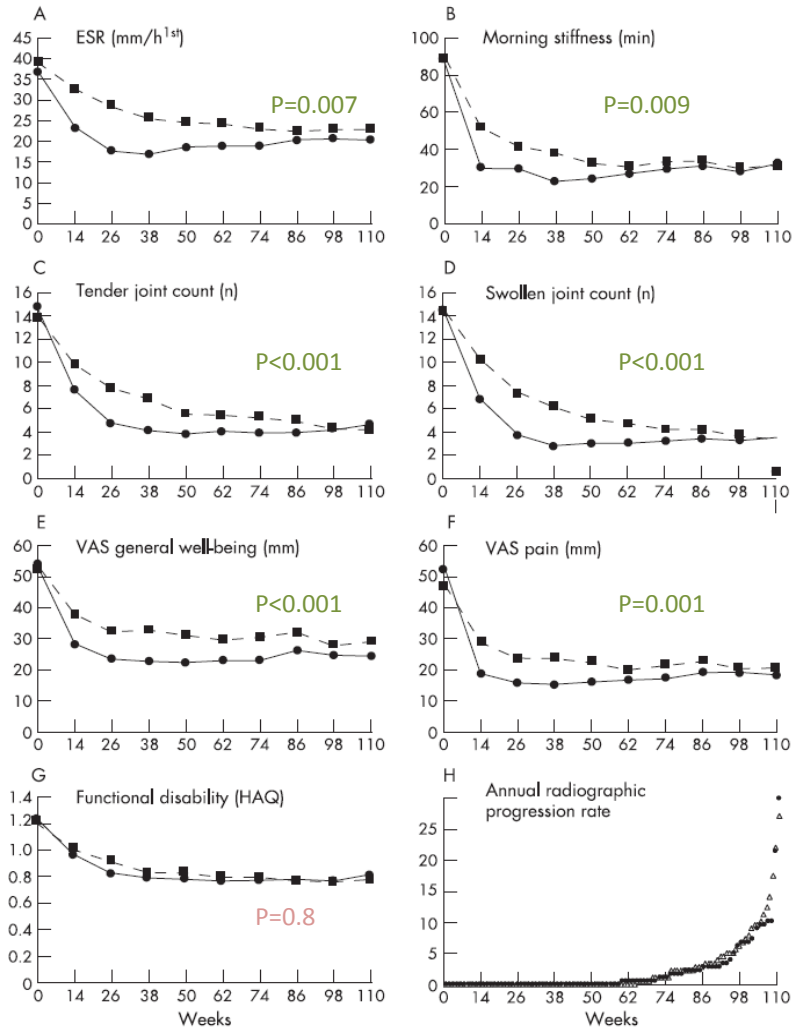
Διεθνής επιτροπή 3^E (2009): 10-15mg/εβδομάδα

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

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
Αιματολογικές	7,1	4,2
Πνευμονικές	2	5,3
Άλλες	5,2	4,8
Διακοπή λόγω ΑΕ	11	6

Αύξηση δόσης: Συστάσεις

2.5-5mg/2-6 εβδομάδες

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

Οδός χορήγησης

Σύσταση: Ρο στην έναρξη της αγωγής

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

Θεραπευτικό πρωτόκολλο ΕΟΦ: Παρεντερική χορήγηση MTX σε υψηλές δόσεις

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

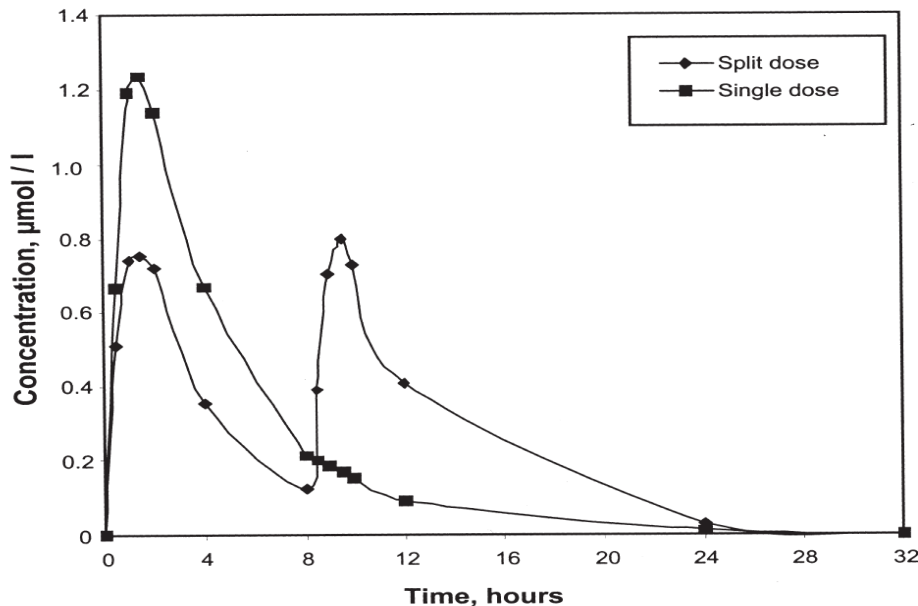


Figure 2. Plasma concentration-time curve of MTX administered in single dose and split dose. Values are means (n = 10).

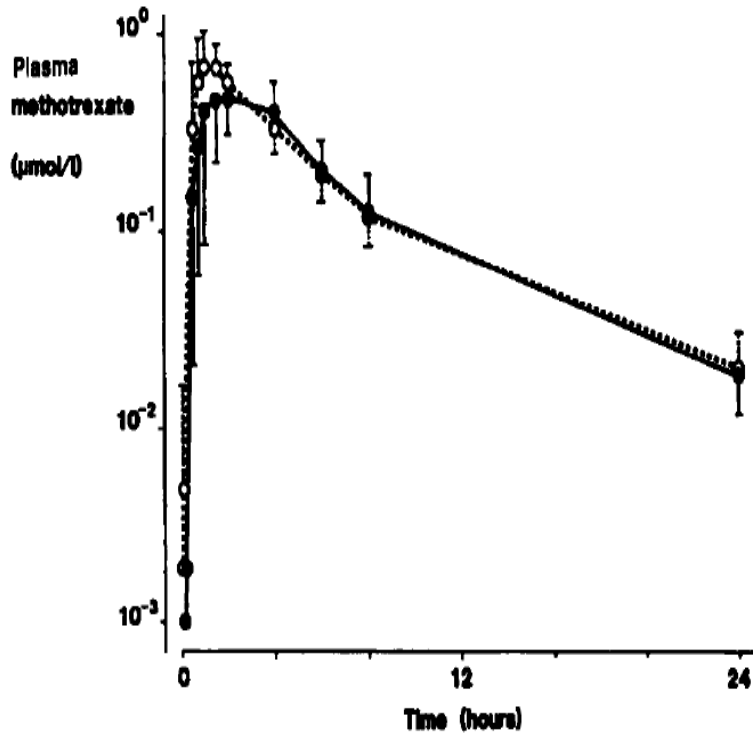
Ασθενείς με ΡΑ, δόση MTX 25-35 mg/ εβδομάδα
Εφάπαξ δόση vs 2 δόσεις (/8ώρες)

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

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

Νηστεία ή μετά από γεύμα;

Η τροφή δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της MTX

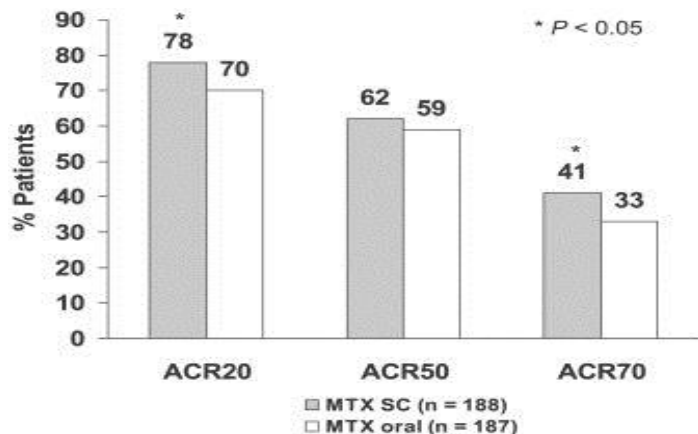


patients who had fasted (○)
patients who had eaten (●)

	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/l)	0.71(0.34)	0.49(0.22)	<0.02

Πότε αλλάζουμε την οδό χορήγησης σε παρεντερική;

Σύσταση: Αλλαγή της ρο 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

Πότε αλλάζουμε την οδό χορήγησης σε παρεντερική

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

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

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

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Θα δώσουμε πάντα φυλλικό
Πόσο και πότε



Συγχορήγηση φυλλικού Επίδραση στην τοξικότητα της MTX

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

Σημαντική μείωση ΑΕ 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 ομοκυστεΐνης
δε σχετίζεται όμως με ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με PA

Συγχορήγηση φυλλικού

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 Shiroky (1993) ¹⁵	Same efficacy 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 Hanrahan (1988) ¹⁹	Same efficacy Same efficacy
Psoriasis Pinarbasi (2007) ¹⁷ Salim (2006) ¹¹	Same efficacy on PASI Better PASI (12 weeks), VAS score and DLQI in the placebo group (P < 0.05)

Δεν επηρεάζεται σημαντικά η αποτελεσματικότητα της MTX

Συγχορήγηση φυλλικού- Συστάσεις

>5 mg/εβδομάδα >24 ώρες μετά τη μεθοτρεξάτη

British Society for Rheumatology,
Société Française de Rhumatologie
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
Sociedade Portuguesa 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

Κάθε 4 εβδομάδες τους πρώτους 3 μήνες και μετά κάθε 4-12 εβδομάδες

Πορτογαλία

Κάθε 4 εβδομάδες τους πρώτους 3 μήνες και μετά κάθε 12-16 εβδομάδες

Μ.Βρετανία

Κάθε 2 εβδομάδες έως ότου η δόση παραμείνει σταθερή για 6 εβδομάδες
Μετά, κάθε 4 εβδομάδες έως ότου η δόση παραμείνει σταθερή για 12 μήνες
Μετά, ανά διαστήματα > 4 εβδομάδων

Γερμανία

Κάθε εβδομάδα τον 1^ο μήνα
Κάθε 2 εβδομάδες το 2^ο και 3^ο μήνα
Κάθε 4 εβδομάδες μετά τον 3^ο μήνα

Ιταλία

Κάθε 2 εβδομάδες τον 1^ο μήνα
Κάθε 4-12 εβδομάδες μετά

ΗΠΑ

Κάθε 4 εβδομάδες τους πρώτους 12 μήνες και μετά κάθε 4-8 εβδομάδες

Αυστραλία

Κάθε 2 εβδομάδες τους πρώτους 3 μήνες
Κάθε 4 εβδομάδες τους μήνες 3-6
Κάθε 6 εβδομάδες τους μήνες 6-12
Κάθε 6-12 εβδομάδες > 12 μήνες

Διεθνείς Συστάσεις (International 3E Initiative)

Κάθε 4-6 εβδομάδες έως τη σταθεροποίηση της δόσης και μετά κάθε 4-12 εβδομάδες

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Τι φοβόμαστε
Πώς θα το αντιμετωπίσουμε



Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Διαταραχή	Σύσταση
Γαστρεντερικό	Ναυτία, δυσπεψία, έμετος	Λήψη με τροφή (όχι γάλα) Πριν τη νυχτερινή κατάκλιση Διαιρεμένες δόσεις Φυλλικό Βρώμη Αντιόξινα-αντιεμετικά-H2 αναστολείς Παρεντερική χορήγηση
	Διάρροια Επίμονη διάρροια	Φυλλικό, παρεντερική χορήγηση Διακοπή αγωγής
Ηπατικές	Αύξηση ηπατικών ενζύμων Ήπια (<2 UNI) Μέτρια (>2 και <3) Μεγάλη (>3UNI)	Φυλλικό Αποφυγή αλκοόλ Επανελέγχος >2-4 εβδομάδες Μείωση της δόσης Επανελέγχος >2-4 εβδομάδες Διακοπή της MTX Επανελέγχος >2-4 εβδομάδες Πιθανή επαναχορήγηση σε < δόση
	Χρόνια ηπατική βλάβη Λιπώδης διήθηση Ίνωση Κίρρωση (<1/1000) Επίμονη αύξηση AST/ALT ή υποαλβουμιναιμία (5/9 ή 6/12 μετρήσεις σε 1 χρόνο ή μετά τη διακοπή) Επίμονη αύξηση PIIINP (>4.2 μg/L σε 3 μετρήσεις εντός 12 μηνών) ή >8.0 μg/L σε 2 διαδοχικές μετρήσεις (Ψωρίαση) Αθροιστική δόση MTX >3,5-4 g (Ψωρίαση)	Φυλλικό Αποφυγή αλκοόλ Βιοψία Βιοψία Βιοψία

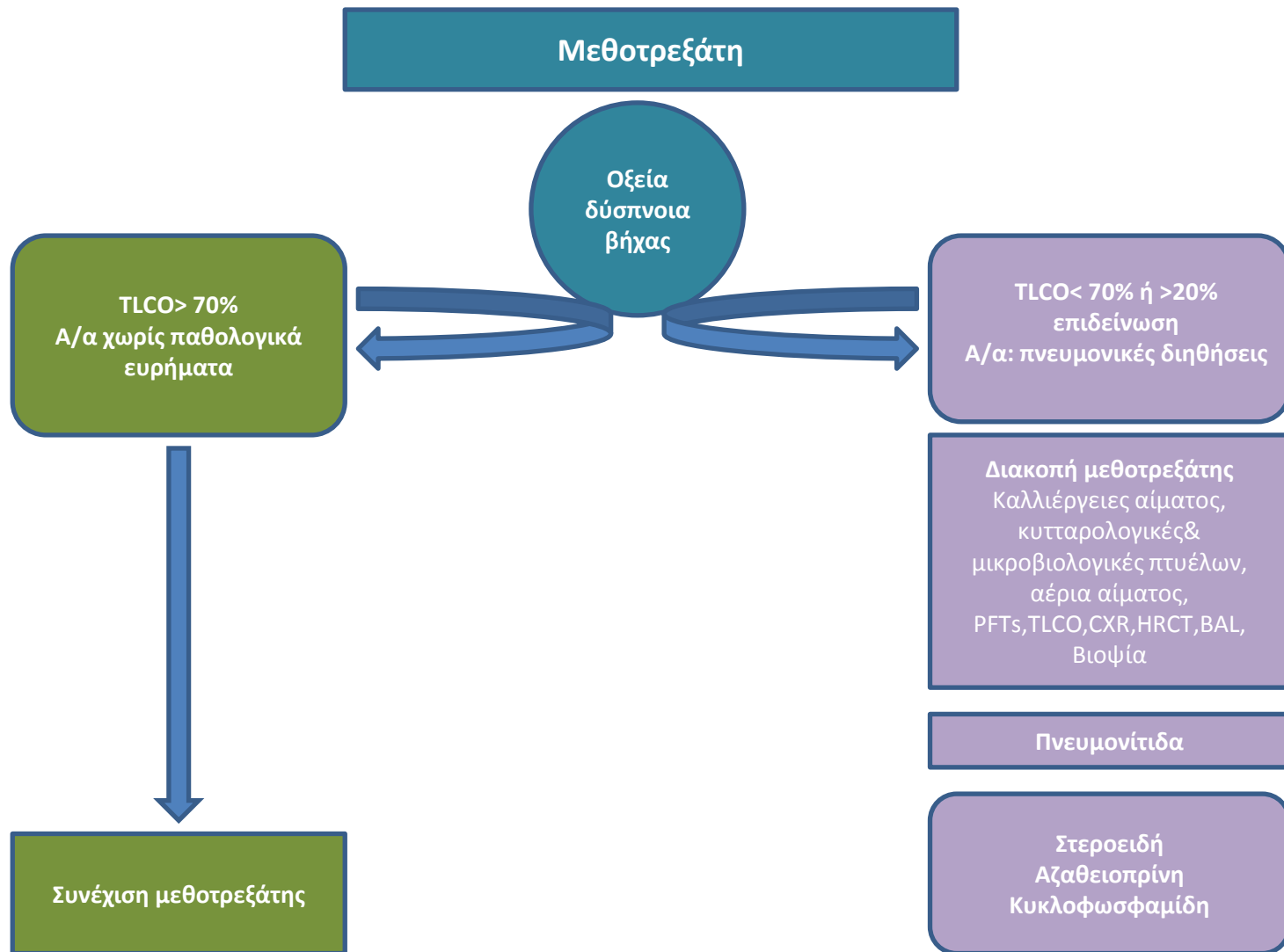
Australian Rheumatology Association 2013; <http://www.rheumatology.org.au/> Arthritis Rheum 1994;37(5):777-8, Pharmacotherapy 2002;22(9):1157-62, Clin Exp Rheumatol 2004;22(5 Suppl 35):83-94.

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες



Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Και αν η ασθενής χρειαστεί προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση



Περι-εγχειρητική περίοδος

Ορθοπαιδικές εκλεκτικές επεμβάσεις

Συνέχιση MTX

Σύσταση βασισμένη σε RCT

Δεν επηρεάζεται η επούλωση, δεν αυξάνουν οι επιπλοκές/λοιμώξεις

Πιθανή διακοπή σε ηλικιωμένους, ΝΑ, λευκοπενία, ΣΔ

Άλλα χειρουργεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα

Πιθανή μείωση της δόσης ή διακοπή MTX > 10mg πριν από σοβαρές, μη ορθοπαιδικές επεμβάσεις (expert's opinion)

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Αν η ασθενής εμφανίσει κάποια λοίμωξη



Λοιμώξεις

Πρόληψη

Αντιγριπικός εμβολιασμός , εμβολιασμός κατά του πνευμονιοκόκκου

Χειρισμός MTX κατά τη διάρκεια λοίμωξης

Κοινές αναπνευστικές λοιμώξεις κοινό κρυολόγημα γρίπη influenza	Συνέχιση MTX
Άλλες λοιμώξεις Παραρρινοκολπίτιδα Βρογχίτιδα Λοιμώξεις δέρματος Πνευμονία	Μη σοβαρή λοίμωξη της κοινότητας: Συνέχιση της MTX Μελέτες παρατήρησης Δεν επηρεάζονται η βαρύτητα/ διάρκεια της λοίμωξης Δεν αυξάνουν οι επιπλοκές και τα ποσοστά εισαγωγών Σοβαρές λοιμώξεις: Διακοπή MTX Expert's opinion

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Η ασθενής έλαβε κάθε ημέρα
την εβδομαδιαία δόση



Υπερδοσολογία

Προδιαθεσικοί παράγοντες: Ηλικιωμένοι, ΝΑ, TMP-SMZ, Καθημερινή χορήγηση
Εκδηλώσεις: ΓΕ διαταραχές, μυελοκαταστολή, έλκη βλεννογόνων, επιδερμική νεκρόλυση

Διακοπή MTX

Folinic acid (Leucovorin) 20 mg **IV**

Στη συνέχεια, 15 mg (po ή im) ανά 6 ώρες,
έως ότου βελτιωθούν οι αιματολογικές εξετάσεις (συνήθως 2-8 δόσεις)
ή MTX:< 0.05 micromoles/l

IV ενυδάτωση, αλκαλοποίηση των ούρων (sodium bicarbonate)

G-CSF, παράγωγα αίματος

Glucarpidase 50 Units/kg (έγκριση FDA 2012)

Οξεία τοξικότητα από MTX (MTX>1micromoles/l) και Νεφρική Ανεπάρκεια

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Μέχρι πότε μπορεί να συνεχίζεται



Μακροχρόνια χορήγηση

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

