

REUMATOLOGIA

Klasyczne leczenie modyfikujące

Proste odpowiedzi na trudne pytania

– Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR dotyczącymi leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) metotreksat (MTX) powinien być częścią pierwszej strategii leczenia i pozostaje głównym lekiem w RZS – mówi prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska z Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie, konsultant krajowa w dziedzinie reumatologii. Bezpieczeństwo stosowania MTX podczas pandemii COVID-19 wywołuje jednak lawinę pytań zarówno wśród pacjentów, jak i samych lekarzy. Pora na nie odpowiedzieć.

Niestety MTX jest cały czas traktowany jako lek chemioterapeutyczny, a większość pacjentów uważa, że objawy niepożądane przewyższają korzyści z jego stosowania – przyznaje prof. Brygida Kwiatkowska. – Dlatego tak ważne jest wytłumaczenie pacjentowi, jak ten lek działa w dawkach, które stosujemy w reumatologii. Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi, podobnie jak Amerykańskie Kolegium Reumatologii, traktuje MTX jako lek pierwszego rzutu nie tylko ze względu na jego skuteczność, lecz także bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Metotreksat jest bardzo długo na rynku, a publikacje z ostatnich kilku lat udokumentowały, że to, z czym wiązano jego toksyczność i objawy niepożądane, nie sprawdziło się w długofalowych obserwacjach – przekonuje.

Optymalna terapeutyczna dawka metotreksatu wynosi 20–25 mg na tydzień (niższa dla Azjatów ze względu na inny metabolizm). Nie ma nowych dowodów na poparcie stosowania tsDMARD jako części pierwszej strategii leczenia. Podawanie MTX zaczyna się od dawki 10–15 mg, a dawka terapeutyczna, czyli 20–25 mg tygodniowo, powinna zostać osiągnięta w ciągu 6 tygodni¹.

– Należy zaznaczyć, że część dostępnych w pierwszej linii leczenia leków biologicznych, takich jak inhibitory TNF- α , ma rejestrację w monoterapii, czyli bez stosowania MTX. Późniejsze badania wykazały jednak, że bez ich połączenia z MTX nie uzyskuje się takich korzyści, jak można by się spodziewać. Jeżeli więc pacjent z jakichś powodów nie może przyjmować MTX, to tych leków nie powinno się stosować w monoterapii, bo korzyści są znikome – mówi prof. Brygida Kwiatkowska.

Czy metotreksat zwiększa ryzyko zmian w płucach?

Zmiany śródmiąższowe płuc są działaniem niepożądanym wymienionym w charakterystyce produktu leczniczego, choć publikacja z 2021 r. oparta na rejestrze DANBIO, w której przeanalizowano dane 30 512 chorych na RZS będących pod obserwacją przez 5 lat, nie wskazała, aby MTX zwiększał ryzyko wystąpienia chorób płuc i choroby śródmiąższowej płuc (HR 1,00), natomiast okazało się, że zmniejsza ryzyko niewydolności

”

prof. Brygida Kwiatkowska: Metotreksat jest bardzo długo na rynku, a publikacje z ostatnich kilku lat udokumentowały, że to, z czym wiązano jego toksyczność i objawy niepożądane, nie sprawdziło się w długofalowych obserwacjach



Fot. spartanska.pl

oddechowej ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne (HR 0,54)². Wniosek z badania jest taki, że u chorych na RZS leczonych MTX obserwuje się 3–4-krotnie częstsze występowanie choroby śródmiąższowej płuc, ale jest to taka sama częstość jak w całej populacji chorych na RZS (w tym nieleczonych MTX). Najbardziej narażeni na śródmiąższową chorobę płuc są mężczyźni powyżej 65. roku życia, byli lub aktywni palacze, z dużą aktywnością choroby.

Metotreksat a ryzyko choroby nowotworowej

Kolejną obawą związaną ze stosowaniem MTX jest to, że może on zwiększać ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej.

– Te wątpliwości rozwiewają kolejne badania, które wykazały, że u chorych na RZS stosujących MTX zarówno w średnich, jak i w dużych dawkach, bez względu na czas jego stosowania, ryzyko choroby nowotworowej jest mniejsze (HR 0,87) niż u chorych niestosujących metotreksatu – podkreśla prof. Brygida Kwiatkowska. – Jeżeli mamy więc chorego, u którego toczy się proces nowotworowy niezależny

od RZS, i chcemy wrócić do terapii MTX, to jest to dużo bezpieczniejsze niż stosowanie innych leków, które mogą doprowadzić do indukcji wznowy nowotworu – przekonuje³.

Metotreksat a szczepienie przeciw SARS-CoV-2

– Jest też bardzo dużo publikacji na temat nabytej odporności u chorych na RZS i szczepionych na SARS-CoV-2 w porównaniu z populacją osób zdrowych. Analizowano trzy grupy pacjentów: chorych na RZS, spondyloartropatię i zdrowych. Okazało się, że serokonwersja po drugim szczepieniu u chorych na RZS i spondyloartropatię nie różniła w porównaniu z osobami zdrowymi. Co więcej, okazało się, że MTX może mieć pewne działanie ochronne przed zakażeniem SARS-CoV-2 poprzez regulację w dół ekspresji wirusowego receptora ACE2. Aby jednak lepiej zdefiniować hamujący wpływ MTX na rozwój COVID-19, potrzebne są dalsze badania – zaznacza prof. Brygida Kwiatkowska⁴.

Metotreksat a powikłania sercowo-naczyniowe

– Mamy również w ostatnich latach coraz więcej badań dotyczących ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wynikającego ze stosowania MTX – mówi prof. Brygida Kwiatkowska.

Okazuje się, że podawanie MTX chorym na RZS zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności serca o 25 proc. w porównaniu z osobami bez chorób autoimmunologicznych. Zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych było zależne od dawki MTX (> 15 mg/tydzień vs < 15 mg/tydzień, HR 0,83). Poza tym stosowanie MTX u chorych na RZS powoduje zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych o 24 proc. i liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 57 proc.⁵⁻⁷.

Metotreksat a cukrzyca i otyłość

– Kolejnym udokumentowanym korzystnym działaniem metotreksatu u chorych na RZS jest możliwe zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 – podkreśla ekspertka.

Agnieszka Paculanka

w RZS w dobie COVID-19.

”

Optymalna terapeutyczna dawka metotreksatu wynosi 20–25 mg na tydzień (niższa dla Azjatów ze względu na inny metabolizm). Nie ma nowych dowodów na poparcie stosowania tsDMARD jako części pierwszej strategii leczenia. Podawanie MTX zaczyna się od dawki 10–15 mg, a dawka terapeutyczna, czyli 20–25 mg tygodniowo, powinna zostać osiągnięta w ciągu 6 tygodni



Fot. iStockphoto

W zależności od metod statystycznych to ryzyko maleje od 52 proc. aż do 87 proc.⁸. Mimo to przyczynianie się do rozwoju cukrzycy pozostaje możliwym działaniem niepożądanym wymienionym w charakterystykach produktów. Poza tym wykazano, że wcześniejsze stosowanie MTX wiązało się z niższym ryzykiem ośpienia (iloraz szans 0,71), a przyjmowanie tego leku dłużej niż 4 lata wiąże się z najniższym ryzykiem wystąpienia ośpienia (iloraz szans 0,37)⁹.

Doustnie czy podskórnie?

Metotreksat w leczeniu RZS można stosować w dwóch postaciach – doustnej lub podskórnej. Stosowanie MTX w formie podskórnej we wczesnym RZS jako terapii inicjującej powoduje szybką poprawę (w ciągu 6 tygodni vs 8 tygodni w formie doustnej), włączając w to remisję i niską aktywność choroby. Metotreksat podawany podskórnie charakteryzuje się większą biodostępnością niż podawany doustnie.

– W wielu krajach rekomenduje się podawanie MTX jako terapii inicjującej podskórnie zamiast doustnie, ponieważ dzięki temu pacjent szybciej osiąga poprawę kliniczną przy lepszej tolerancji ze strony układu pokarmowego – mówi prof. Brygida Kwiatkowska.

Poza tym MTX w formie podskórnej ma większą skuteczność, która dłużej się utrzymuje, a więc konieczność zmiany leczenia pojawia się rzadziej (po roku terapii utrzymanie skuteczności przy podaniu podskórnym 77 proc. vs 49 proc. przy podaniu doustnym). Podawanie podskórne MTX zmniejsza również liczbę pacjentów wymagających dodatkowej terapii biologicznej, co daje wymierne oszczędności dla państwa. Analizy angielskie i amerykańskie wykazały, że zastosowanie MTX w formie podskórnej opóźniło rozpoczęcie leczenia biologicznego średnio o 706 dni, 5-letnie koszty leków na pacjenta były 4–8 razy wyższe w przypadku chorych, którzy przeszli na leki biologiczne w porównaniu z kontynuującymi

leczenie MTX doustnie i podskórnie, a całkowite koszty na pacjenta były 3–4 razy wyższe po podaniu leku biologicznego. Obliczenia hipotetyczne dotyczące wprowadzenia MTX w formie podskórnej jako terapii inicjującej dla Wielkiej Brytanii wskazują oszczędności ok. 7197 funtów na pacjenta w pierwszym roku terapii i 9,3 mln funtów rocznie dla nowych pacjentów.

accord
The Evolution of Generics

Relacja została napisana na podstawie webinaru „Klasyczne leczenie modyfikujące w RZS w dobie COVID-19. Proste odpowiedzi na trudne pytania” pod przewodnictwem naukowym prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, który odbył się 23 marca 2022 r. Partnerem webinaru był ACCORD.

Zapraszamy do obejrzenia całego webinaru na: www.termedia/wydarzenia/archiwum

Piśmiennictwo

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685-699.
- Ibfeft EH, Jacobsen RK, Kopp TI i wsp. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 346-352.
- Peng WT, Hung YM, Chang R i wsp. Methotrexate at middle and high accumulative doses might be associated with lower risk of new-onset cancers in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12: 1759720X20981221.
- Simader E, Tobudic S, Mandl P i wsp. Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 416-421.
- Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E i wsp. Heart failure risk associated with rheumatoid arthritis-related chronic inflammation. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014661.
- Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2021; 48: 648-655.
- Johnson TM, Sayles HR, Baker JF i wsp. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1385-1392.
- Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0235637.
- Newby D, Prieto-Alhambra D, Duarte-Salles T i wsp. Methotrexate and relative risk of dementia amongst patients with rheumatoid arthritis: a multi-national multi-database case-control study. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12: 38.