

A photograph of two hands, palms facing each other, against a green background. The hands show significant swelling, particularly in the metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) joints, which is characteristic of rheumatoid arthritis. The fingers are slightly curled, and the overall appearance is one of inflammation and joint enlargement.

# Metoject

Dr. Lővei Csilla  
Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórház NKft.

Reumatológia és rehabilitáció határterületei  
2010. 10. 16.

# MTX – „arany standard”

- **citotoxikus** anyagok csoportjába tartozó fólsav antagonistá. A dihidrofolát-reduktáz enzim kompetitív gátlásával a DNS-szintézist gátolja.
- csökkenti a nemző-, illetve fogamzóképeséget, embrio- és foetotoxikus, valamint teratogén hatású.

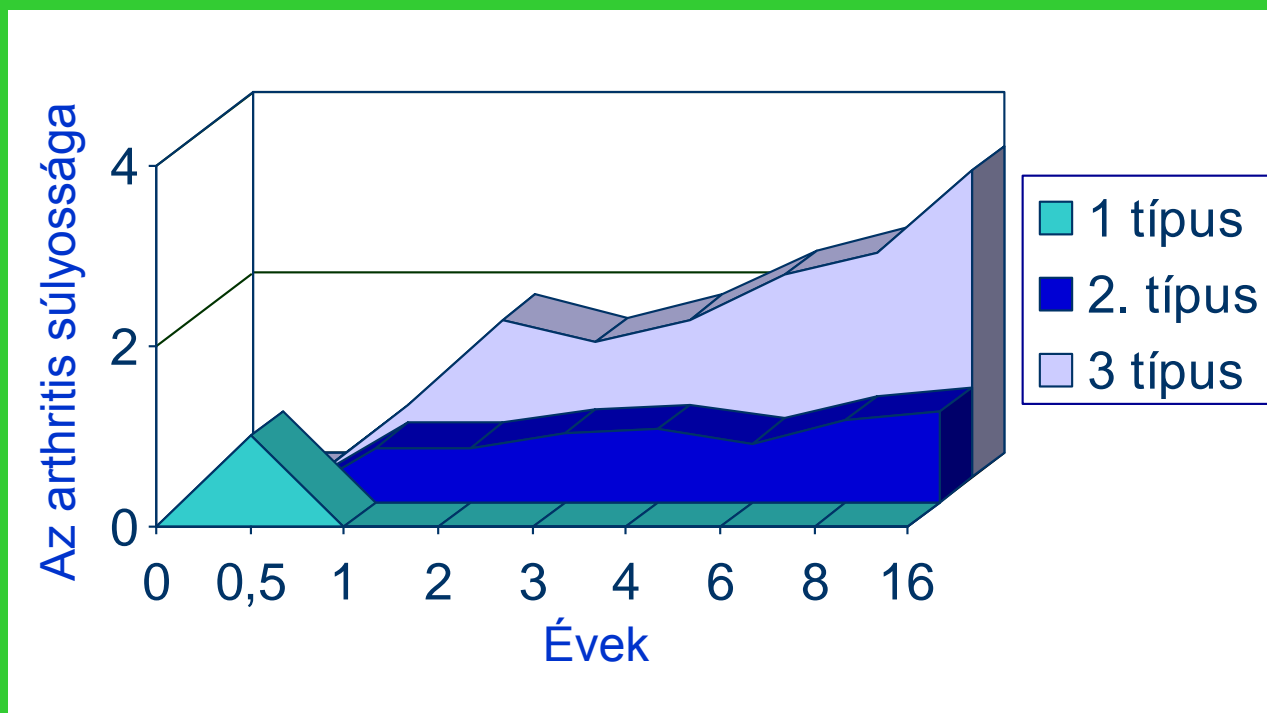
# RA betegségmódosító gyógyszerei

- A nem tüneti gyógyszeres kezelés:
  - „bázisterápia”.....DMARD (disease modifying antirheumatic drug)- betegségmódosítás, progresszió lassítása, kis molekulájú, hagyományos kémiai úton előállított gyógyszer
  - BMRD (biological response modifying drug)- kulcsmolekula (Ig, receptor) hatását spec. közömbösíti, nagy molekulájú bioproteinek géntechnológiával előállítva

# A korai agresszív kezelés konceptiója

- Mi a korai RA?
- Az RA korai szakaszában megkezdett DMARD jobban csökkenti az aktivitást és fékezi a radiológiai progressziót
- A teljes remisszió MTX és kombinációk (steroid és biológikumok is), korai kezdés és fokozatosan növelt agresszivitás mellett gyorsabban érhető el
- Az aktivitás (DAS 28), funkció (HAQ), radiológiai progresszió rendszeres monitorozása szükséges
- Szoros kontroll ( havonta)
- **CÉL: DAS 28 2,6 alatt**

# RA - klinikai lefolyás



1 típus = spontán remisszió — 5% - 20%

2 típus = mérsékelten progresszív — 5% - 20%

3 típus = progresszív — 60% - 90%

# Leiden-modell

( kezdődő RA 5 pont vagy felette )

- **Életkor** x 0,02 ....pont
- **Női nem** 1 pont
- **Érintett ízületek**
  1. Kéz, láb kisiz. 0,5
  2. Szimmetrikus 0,5
  3. Alsó végtagi 1
  4. Ha alsó+felső vgtg. 1,5 pont
- **RIM**
  1. 30-60 perc 0,5 pont
  2. 60 perc felett 1 pont
- **Nyomásérz. ízület**
  1. 4-10 0,5 pont
  2. 11 vagy több 1 pont
- **Duzzadt ízület**
  1. 4-10 0,5 pont
  2. 11 vagy több 1 pont
- **CRP**
  1. 5-50 0,5 pont
  2. 51 vagy több 1,5 pont
- **RF pozitivitás** 1 pont
- **aCCP pozitivitás** 2 pont

# MTX standardizálása utólag: 3E kezdeményezés

- 3E:
  - Evidence (bizonyíték)
  - Expertise (szakértői vélemény)
  - Exchange (véleménycsre, szemléletváltozás)

alapján nemzetközi ajánlás kidolgozása. (2009.)  
(26 szakértő által jegyzett tanulmány: 17 nemzet  
751 reumatológusának véleménye alapján)

# 3E

1. Előszűrés (kötelező: alkohol, iskolázottság, GOT, GPT, albumin, vérkép, creat., mrtg.-, ajánlott: HIV, HBV, HCV, vérc., vérzsír, terhességi teszt)
2. Per os 10-15mg/hét, 5mg/hét emelés 20-30mg/hét adagig- hatástalanság vagy intol. esetén parenteralis MTX
3. 5mg/hét folsavpótlás ajánlott
4. Vérkép, GOT, GPT, creat. az adagnövelés alatt 4-6 hetente, később 1-3 havonta ellenőrizni, rizikófaktorokat kérdezni minden viziten!

# 3E

5. GOT, GPT norm.értékének 3x emelkedése esetén szüneteltetés, értékek normalizálódásakor kisebb adag. Ha nem csökken a GOT, GPT érték- a máj részletes vizsgálata szükséges
- 6.MTX tartósan adható
- 7.DMARD naív betegeknek MTX monoth. javasolt. Ha ez nem hatásos, kombináció jön szóba, de MTX mindig legyen benne!
- 8.MTX steroid dózisának csökkentésére adható GCA, PMR, SLE, JIA-ban is.
9. Ortop. műtétek előtt adását nem kell felfüggeszteni, és utána is folytatható.
10. A tervezett fogantatás előtt 3 hónappal (nő, ffi egyaránt) abba kell hagyni.  
Terhesség, szoptatás alatt nem adható.

# Terápiás javallatok

- felnőtt betegek aktív rheumatoid arthritise,
- súlyos, makacs, rokkantságot okozó psoriasis, amely nem reagál megfelelően más típusú gyógymódokra (fényterápia, PUVA-kezelés, retinoidok)
- súlyos arthritis psoriatica felnőtt betegek esetében.

# Ellenjavallatok

- túlérzékenység esetén,
- májműködési zavar
- alkoholizmus
- súlyos veseelégtelenség esetén
- már fennálló vérdyscrasia, például csontvelő hypoplasia, leukopenia, thrombocytopenia vagy jelentős anaemia
- súlyos, akut vagy krónikus fertőzések (tuberculosis, HIV-fertőzés vagy egyéb immunhiányos tünetegyüttesek)
- szájfekély vagy ismert, aktív gastrointestinalis fekélybetegség esetén,
- terhesség és szoptatás ideje alatt
- élő kórokozókkal történő oltás mellett.

# Adagolás rheumatooid arthritises felnőtt betegek esetében:

- A javasolt kezdő adag 7,5 mg metotrexát **hetente egyszer**, subcutan, intramuscularis vagy intravénás úton alkalmazva. A kezdő adag fokozatosan heti 2,5 mg-mal emelhető attól függően, hogy milyen mértékű az adott egyén esetében a betegség aktivitása, és mennyire tolerálja a beteg a gyógyszert. A heti adag nem haladhatja meg a 25 mg-ot. Heti 20 mg-os dózist meghaladó adagban végzett kezelés azonban jelentősen nagyobb mértékű toxicitással jár, különösen a csontvelő szuppresszió tekintetében. Terápiás válasz körülbelül 4-8 hét elteltével várható a kezelésre. A kívánt terápiás hatás elérése után a dózist fokozatosan kell a legalacsonyabb, de még éppen hatékony fenntartó adagra csökkenteni.

# Adagolás psoriasis vulgarisban és arthritis psoriaticában

- Az idioszinkráziás mellékhatások kimutatása érdekében javasolt a terápia megkezdése előtt egy héttel parenterálisan beadni egy 5-10 mg-os próbaadagot. A javasolt kezdő adag 7,5 mg metotrexát hetente egyszer, subcutan, intramuscularis vagy intravénás úton alkalmazva. A dózist fokozatosan kell emelni, a metotrexát heti adagja azonban általában nem haladhatja meg a 25 mg-ot. A heti 20 mg-os dózist meghaladó adagban végzett kezelés jelentősen nagyobb mértékű toxicitással járhat, különösen a csontvelő szuppresszió tekintetében. Terápiás válasz általában körülbelül 2-6 hét elteltével várható a kezelésre. A kívánt terápiás hatás elérése után a dózist fokozatosan kell a legalacsonyabb, de még éppen hatékony fenntartó adagra csökkenteni.

# Vesekárosodásban szenvedő betegek

Kreatinin-clearance (ml/perc)	Dózis
> 50	100 %
20-50	50 %
< 20	a Metoject 50 mg/ml oldatos injekciót tilos alkalmazni

- Májkárosodásban szenvedő betegek:

Aktuálisan fennálló vagy korábbi súlyos májbetegség - különösen alkohol okozta májkárosodás - esetén a metotrexát csak nagyfokú körültekintéssel, vagy egyáltalán nem alkalmazható. Ha a bilirubin koncentráció meghaladja az 5 mg/dl-t (85,5  $\mu\text{mol/l}$ ), a metotrexát alkalmazása ellenjavallt.

Alkalmazás idős betegek esetében:

Idős betegeknél a kor előrehaladtával beszűkülő máj- és vesefunkcióra, valamint a csökkent folsavtartalékokra tekintettel mérlegelni kell az adag csökkentését.

Ki kell zárni a terhességet. A kezelés időtartama alatt és az azt követő 6 hónap során a férfi- és nőbetegeknek egyaránt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

- A metotrexát kiválasztása lassabb olyan betegek esetében, akiknél harmadik folyadéktérrel (ascites, pleuralis folyadékgyülem) van jelen. Ilyen esetekben különösen gondos monitorozás szükséges a toxicitás szempontjából, és az adag csökkentése, illetve - egyes esetekben - a metotrexát-kezelés leállítása szükséges. A pleuralis folyadékgyülemet és ascitest a metotrexát-kezelés megkezdése előtt le kell csapolni
- A kezelés toxikus hatásai miatt hasmenés és stomatitis ulcerosa alakulhat ki, ami a terápia megszakítását teszi szükségessé. Amennyiben a terápia leállítása nem történik meg, haemorrhagiás enteritis, és bélperforáció okozta halálozás következhet be.

# Mellékhatás

## A légzőrendszer vizsgálata

- A metotrexát-kezelés alatt kialakuló, eozinofíliával kísért akut vagy krónikus **interstitialis pneumonitis**
- A metotrexát okozta tüdőbetegség jellemző tünetei **láz, improduktív köhögés, dyspnoe, hypoxaemia és infiltrátum** a mellkasröntgenen. A fertőzést ki kell zárni
- Tüdőérintettség esetében gyors diagnózis és a **metotrexát-kezelés leállítása** szükséges.
- Ez az elváltozás **bármilyen adagolás mellett** előfordulhat.

# Az immunrendszerre gyakorolt hatás vizsgálata/figyelése

- A metotrexát gyengítheti a vakcinák által kiváltott válaszreakciót, és módosíthatja az immunológiai tesztek eredményét. Különös óvatosság szükséges inaktív, krónikus fertőzések (például herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B vagy C) esetén is, mivel ezek aktiválódhatnak.
- Élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal tilos beoltani a betegeket metotrexát-kezelés ideje alatt.
- Kis dózisu metotrexáttal kezelt betegeknél rosszindulatú lymphomák alakulhatnak ki;

# A parenteralis MTX kezelés előnyei

- Gastrointestinalis intolerancia esetén
- A hatékonyság növelése (biohasznosulás)
- Gyorsabban kifejlődő hatás (4 hét)
- Biológiai szerekkel való kombináció, ha per os nem szedhető (infliximab, rituximab)
- Jobb compliance (idős beteg, rosszul együttműködő beteg)
- Kedvező költséghatékonyság (biol. th. megkezdésének kitolása)

# Farmakokinetikai tulajdonságok

- Per os adva a gastrointestinalis rendszerből szívódik fel, biohasznosulás körülbelül 70%
- S.c., im., iv. injekció biológiai hasznosulása hasonló, közel 100%-os.

# „Saját élmény”

J. J-né (33.03.11.)

1997. RA

Korábbi DMARD: SS- ineffektív, **MTX-hasi panaszok**, Leflunomid-hasmenés, bőrviszketés

Tünetek: j. térdizületi, kéz kisizületi duzzanat

DAS 28: 7,24 (We: 46 mm/h CRP: 51mg/l)

Metoject (15mg/hét)

4 hét elteltével DAS 28: 2,5 (We:28 mm/h

CRP:9mg/l)

# „Saját élmény”

- **S-né J.A.** (79.08.31.)
- 2010. 02. 11. RA **DAS 28: 7,9**  
(CCP 925U/ml RF 625U/ml We 80mm/h  
CRP 105mg/l)  
Metoject (15mg/hét, Medrol lökés)
- 2010. 03.04. DAS 28: 2,1  
(We: 6mm/h CRP:4mg/l)  
Medrol elhagyása: 2010. 06. 04.

# „Saját élmény”

**G.J-né** (43.01.11.)

2007. RA (RF, CCP poz.) - Delagil (- psoriasis vulg.), váltás MTX-ra

**Egyéb betegségei:** degeneratív gerincelváltozások-lumboischialgia, diab. mell.,(ulcus cruris),hypertonia, ISZB, GERD

Per os MTX-ról parenteralis adagolásra tértünk át számos per os szedett gyógyszer miatt

**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!**





















