

Terápiás protokoll - Metotrexát

SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Érvényesség kezdete: 2013. július

Készítette: Dr. Kui Róbert, Prof. Kemény Lajos

Bevezetés/általános információ

A metotrexátot 1958 óta használják a psoriasis kezelésében, leggyakrabban közepes-súlyos plakkos psoriasis kezelésére, különösen ha a betegség ízületekre is kiterjedt. A metotrexátot más, krónikus gyulladással járó betegségek kezelésében is széleskörűen alkalmazzák, például rheumatoid arthritis esetében. A másik fő indikáció az antineoplasticus kemoterápia, ahol lényegesen magasabb dózisban alkalmazzák a szert.

Hatásmechanizmus

A metotrexát (4-amino-10-metil-folsav, MTX), olyan folsavanalóg, mely kompetitíven gátolja a dihidrofolát-reduktáz enzimet és néhány más folátfüggő enzimet is. A metotrexát fő hatása a timidilát- és purinszintézis gátlása, ami csökkenti DNS- és RNS-szintézist eredményez. Jelenlegi ismereteink szerint a nukleinsav-szintézis gátlása az aktivált T-sejtekben és a keratinocitákban okozza a metotrexát antiproliferatív és immunmoduláló hatásait, melyek a psoriasis vulgaris kezelése esetén a metotrexát terápiás hatásának legfőbb mechanizmusai. A metotrexát a sejtekbe a redukált folát carrier segítségével jut be, ahol legfeljebb hat glutamátmolekula megkötésével farmakológiailag aktív MTX-Glun képződik. Az átlagos orális biológiai hasznosulás 70%, ám ez az érték 25% és 70% között mozoghat. A metotrexátnak csak kis része metabolizálódik, és főként a vesén keresztül választódik ki.

Alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Súlyos fertőzések
- Súlyos májbetegség
- Veseelégtelenség
- Gyermekvállalás (férfiaknál és nőknél is)/szoptatás
- Túlzott alkoholfogyasztás
- Csontvelő-dysfunctio/haematologiai változások
- Immunhiányos állapot
- Akut peptikus fekély
- Jelentősen csökkent tüdőfunkció, restriktív tüdőbetegség

Relatív kontraindikációk

- Vese- vagy májrendellenességek
- Időskor
- Colitis ulcerosa
- Kórtörténetben szereplő hepatitis
- Orvosi utasítások betartásának hiánya
- Aktív gyermekvállalási vágy fogamzóképes korú nőknél illetve férfiaknál
- Gastritis
- Korábbi malignitások

Terhesség és szoptatás alatt szigorúan tilos az alkalmazása. Gyermekvállalás esetén a kimosódási időszak mindkét nem esetében 3 hónap.

Adagolás módja és gyakorisága

A psoriasis vulgaris kezelésében a metotrexátot **hetente egyszer**, orálisan vagy parenterálisan (subcutan) adagolják. Orális alkalmazás esetén a heti adagot egy dózisban (legfeljebb 30 mg) vagy ezt az adagot három külön dózissra szétosztva (12 óránként egy 24 órás időszak alatt) is lehet adni. Az utóbbi adagolási gyakoriságot a toxicitás és a mellékhatások csökkentése érdekében alakították ki, bár nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ezen adagolási gyakoriság toleranciája jobb lenne. Az első alkalommal 5 mg teszt dózis adása javasolt, majd, amennyiben a vérképben nincs myelosuppressiora utaló eltérés, a dózis 15 mg-ra emelhető. A későbbiekben a terápiás válasz függvényében a dózis növelése lehetséges. Az ajánlások szerint a psoriasis vulgaris kezelésében a maximális dózis nem haladhatja meg a heti 30 mg-ot. A metotrexát egy lassan ható szer, bármely dózisonál a teljes klinikai válasz jelentkezése több hetet is igénybe vehet.

Forgalomban lévő, ajánlott készítmények:

Per os: Trexan® 2,5 mg tbl., 100x

Subcutan: Metoject® 50mg/ml előretöltött inj. (0,3ml/15mg; 0,4ml/20mg; 0,5ml/25mg)

Adagolási javaslat Trexan 2,5 mg tbl. esetén:

	heti 15 mg	heti 20 mg	heti 25 mg	heti 30 mg
adott nap reggel	3 tbl. (7,5 mg)	4 tbl. (10,0 mg)	4 tbl. (10,0 mg)	4 tbl. (10,0 mg)
adott nap este	3 tbl. (7,5 mg)	4 tbl. (10,0 mg)	4 tbl. (10,0 mg)	4 tbl. (10,0 mg)
következő nap reggel			2 tbl. (5 mg)	4 tbl. (10,0 mg)

Folsavpótlás

Léteznek bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a metotrexát folsavval való kombinálása csökkentheti a nemkívánatos reakciókat a hatásosság csökkentése nélkül. Általánosságban javasolható, hogy folsavpótlás rutinszerűen nem szükséges, csak abban az esetben, ha hepatotoxicitás és/vagy myelotoxicitás fokozott rizikója, vagy jele észlelhető. Ebben az esetben napi 3-5 mg folsav adása javasolt kivéve a metotrexát adagolásának napját és az azt követő napot.

Forgalomban lévő, ajánlott készítmények:

Per os: Huma-Folacid® 5,0 mg tbl., 50x (vényköteles)

Folsav® 3,0 mg tbl., 50x; EUROVIT Folsav 3 mg tbl., 50x; (nem vénykötelesek)

Ajánlott vizsgálatok metotrexát kezelés előtt és a kezelés alatt:

	Kezelés előtt	A teszt dózis után 3-5 nappal	1 hónap múlva	2–3 havonta
Vérkép	X	X	X	X
Májenzimek	X		X	X
Szérumkreatinin	X		X	X
Szérumalbumin	X			X
Terhességi teszt (vizelet)	X			
HBV/HCV serologia	X			
Mellkas RTG	X			

Mellékhatások, nemkívánatos gyógyszerreakciók

Nagyon gyakori: émelygés, hányinger, fáradékonyság, rossz közérzet, hajhullás

Gyakori: emelkedett transzaminázok, csontvelő-szuppresszió, gastrointestinalis fekélyek

Alkalmanként előforduló: láz, hidegrázás, fertőzések, merevedési zavar

Ritka: nephrotoxicitás, májfibrosis és -cirrhosis

Nagyon ritka: interstitialis pneumonia, alveolitis

Általánosságban a mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága a dózistól és az adagolás gyakoriságától függ. Nemkívánatos események jelentkezése esetén csökkenteni kell a dózist, vagy fel kell függeszteni a kezelést, illetve helyreállító intézkedéseket kell foganatosítani, mint például folsav adása. A metotrexáttérápiával összefüggésbe hozott két legfontosabb mellékhatás a myelosuppressio és a hepatotoxicitás. Ha a vérben a leukociták száma $<3,0$, a neutrofileké $<1,0$, a trombocitáké <100 , vagy a májenzimek szintje $>2\times$ a bázisértékekhez viszonyítva, a dózis csökkentése vagy a gyógyszerelés leállítása szükséges. Megfelelő szűrő- és monitoring intézkedések alkalmazása esetén a májfibrosis vagy -cirrhosis kialakulásának esélye csekély. A súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél nagyon gyakori alkoholfogyasztás, obesitas, hepatitis és diabetes mellitus fokozzák a hepatotoxicitás kockázatát. A hepatotoxicitás kockázata tovább nő >3 g kumulatív metotrexátdózis és/vagy >100 g/hét alkohol fogyasztása esetén.

Túladagolás

Metotrexát-túladagolás esetén az akut toxicitás klinikai manifesztációi közé tartozik a myelosuppressio, a nyálkahártyák fekélyesedése (különösen a szájnyálkahártyáé), valamint ritkán a cutan necrolysis. A folsav egy teljesen redukált folát koenzim, mely intracelluláris metabolizmust követően részt vehet a nukleinsav-szintézisben, így semlegesíti a metotrexát hatását. A metotrexát és a folsav adása között eltelt idő növekedésével a hematológiai toxicitás ellenszereként használt folsav hatásossága csökken.

Teendők túladagolás esetén:

- Azonnali folsav-adagolás (kalcium leukovorin), 20 mg (vagy 10 mg/m^2) intravénásan vagy intramuscularisan. Az ezt követő dózisokat 6 órás időszakonként parenteralisan vagy orálisan kell adni.
- Amennyiben lehetséges, meg kell mérni a szérum metotrexátszintjét, és a folsavdózisokat a következők szerint kell alkalmazni:

Szérum MTX (M)	Parenterális folsavdózis minden 6 órában egyszer adagolva (mg)
5×10^{-7}	20
1×10^{-6}	100
2×10^{-6}	200
$>2 \times 10^{-6}$	Arányosan növelendő

- Metotrexátszint mérése minden 12-24 órában.

- Folinsav-adagolás folytatása 6 óránként, míg a szérumban a metotrexát koncentrációja $<10^{-8}$ M szintet ér el.
- Amennyiben a metotrexátszint rutinvizsgálata nem lehetséges, az alkalmazott folinsav dózis legalább ugyanakkora vagy nagyobb legyen, mint a metotrexaté, mivel a két hatóanyag a sejtekbe történő bejutás érdekében verseng a transzmembrán carrier kötőhelyekért. Ha a folinsavat orálisan adagolják, a dózisoknak 15 mg többszöröseinek kell lenniük. Mért metotrexátszintek hiányában a folinsav adagolását addig kell folytatni, míg a vérkép ismét normálértékeket mutat, és a nyálkahártyák begyógyulnak.