
Behandeling met methotrexaat: nog veel winst te behalen!

Ondanks dat glucocorticosteroiden worden beschouwd als eerstelijns behandeling bij sarcoïdose, is optimalisatie van alternatieve middelen van groot belang. Methotrexaat (MTX) wordt door veel sarcoïdose experts beschouwd als het tweedelijns middel van eerste keuze. Echter, in de dagelijkse praktijk wordt niet optimaal gebruik gemaakt van de mogelijkheden die MTX biedt, met als gevolg het sneller toepassen van dure behandeling met bijvoorbeeld biologicals. Het gebruik van MTX kan geoptimaliseerd worden door aan de hand van misvattingen aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk op te stellen.

DOOR: DR. ANNE CREMERS, ARTS-ONDERZOEKER

Van oudsher worden glucocorticosteroiden beschouwd als eerstelijns behandeloptie in geval van ernstige systemische sarcoïdose.^{1,2}

Echter, ook alternatieve tweedelijns middelen hebben een belangrijke rol. Alternatieve behandelopties zijn vooral van belang indien een glucocorticosteroidsparend effect wenselijk is of wanneer er sprake is van glucocorticosteroidresistentie dan wel glucocorticosteroidgeïnduceerde bijwerkingen.³

Bij veel immuun gemedieerde aandoeningen, zoals reumatoïde artritis, is de effectiviteit van het tweedelijns middel MTX aangetoond en wordt MTX gezien als eerste keus.¹ Hoewel dit middel sinds vele jaren wordt toe-

gepast, is het wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van MTX bij sarcoïdose beperkt. Desalniettemin geven 80% van de sarcoïdose experts aan dat hun voorkeur uitgaat naar MTX.¹ Daarom kan ook bij de behandeling van sarcoïdose MTX worden beschouwd als eerste keus tweedelijns middel.

Toch wordt van de toepassingsmogelijkheden die MTX biedt nog niet optimaal gebruik gemaakt. Onervarenheid en misvattingen onder artsen, maar ook onder patiënten, leiden tot suboptimale toepassing. Bovendien zijn artsen geneigd sneller over te stappen naar nieuwere therapeutische opties mede door de gunstige resultaten behaald bij de behandeling met biologicals bij refractaire sarcoïdose patiënten.⁴ Biologicals zijn echter niet zonder nadelen, gezien de potentiële bijwerkingen en de aan-



Drs. Anne Cremers behaalde in 2010 het artsexamen aan de Universiteit Maastricht. In 2010 is ze gestart met de opleiding tot internist in het Atrium Medisch Centrum te Heerlen. In hetzelfde jaar is ze begonnen met haar promotieonderzoek op het gebied van sarcoidose onder begeleiding van prof. dr. Marjolein Drent, hoogleraar interstitiële longziekten Universiteit Maastricht en hoofd van het ild care team Ziekenhuis de Gelderse Vallei (ZGV) te Ede. In januari 2013 startte ze als arts-onderzoeker van het ild care team in ZGV. Ze heeft zich tot nu toe vooral bezig gehouden met onderzoek naar lichaams-samenstelling, leverbetrokkenheid en het optimaliseren van therapeutische opties bij sarcoidose, waaronder methotrexaat en anti-tumor necrose factor alfa middelen. e-mail: cremersa@zgv.nl

zienlijke kosten die het gebruik met zich meebrengen.⁵ Door het optimaliseren van het gebruik van MTX hoeven patiënten niet onnodig blootgesteld te worden aan opeenvolgende behandelstrategieën. Bovendien kunnen onnodig hoge kosten voorkomen worden, aangezien MTX relatief goedkoop is. Zo wordt bijgedragen aan het beperken van de zorgkosten.

Om het gebruik van MTX in de dagelijkse sarcoidose praktijk te optimaliseren, zijn evidence-based aanbevelingen noodzakelijk. Deze ontbraken echter tot voor kort. Daarom zijn aanbevelingen opgesteld in opdracht van de World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG).¹

Werkingsmechanisme

Het anti-inflammatoire werkingsmechanisme van MTX is nog niet volledig opgehelderd. Meer inzicht in de werking kan de effectiviteit van MTX verbeteren en bijwerkingen voorkomen. De toepassing van MTX in de dagelijkse praktijk kan op deze wijze verder geoptimaliseerd worden.

Aanvankelijk werd gedacht dat het anti-inflammatoire effect van MTX gelijk is aan de werking als cytostatisch middel, namelijk inhibitie van folaatreductase.⁶ Echter, tegenwoordig is duidelijk dat de anti-inflammatoire werking anders is dan de cytostatische activiteit.⁶ De toediening van foliumzuur om het optreden van bijwerkingen te verminderen, is daarom toegestaan zonder

invloed te hebben op de anti-inflammatoire effectiviteit.^{1,6} Een ander voorgesteld werkingsmechanisme van MTX is het reduceren van de hoeveelheid intracellulair glutathion via een oxidant geassocieerd mechanisme met als gevolg verminderde macrofaag rekrutering en functie. Een derde mechanisme is de inhibitie van de productie van het toxische spermine en spermidine.⁶ De meest waarschijnlijke verklaring voor de anti-inflammatoire werking van MTX is echter het stimuleren van het vrijmaken van adenosine.⁶ Adenosine onderdrukt de inflammatoire functies van neutrofielen, macrofagen/monocyten, dendritische cellen en lymfocyten.⁶

De antiproliferatieve effecten van MTX door inhibitie van folaatreductase verklaren enkele bijwerkingen die kunnen optreden, zoals stomatitis, anemie, leucopenie en alopecia.⁶ Mogelijk dat de potentiële levertoxiciteit van MTX het resultaat is van het vrijmaken van adenosine. Adenosine werkzaam op A1 en A2B receptoren stimuleert namelijk leversteatose, en adenosine werkzaam op A2A receptoren speelt een rol in de ontwikkeling van leverfibrose.⁶

Studie

Onder wereldwijde sarcoidose experts werd een internationale studie uitgevoerd. Tevens werd een literatuurstudie gedaan naar de evidence vanuit de bestaande studies. Hieruit werden aanbevelingen voor de toepassing van MTX opgesteld.¹

Tijdens het eerste deel van het onderzoek werd een systematische review van de literatuur verricht. In totaal werden 237 artikelen geïdentificeerd, waarvan uiteindelijk 43 originele studies werden geïncludeerd. Deze bestonden uit één randomized controlled trial (RCT), 10 case series waarbij meer dan 10 patiënten werden beschreven en 32 case reports waarbij minder dan 10 patiënten werden beschreven. Samenvattend kan worden gezegd dat het RCT-bewijs voor het gebruik van MTX bij sarcoïdose beperkt is. De meeste gepubliceerde studies zijn observationele case series. Er zijn geen data beschikbaar voor meta-analyse. Wanneer data voor sarcoïdose niet beschikbaar waren, werd bewijs geëxtrapoleerd vanuit studies van hoge kwaliteit verricht bij reumatoïde artritis.¹

Het tweede deel van het onderzoek bestond uit het verzamelen van de expert opinion van wereldwijde sarcoïdose experts. Een online vragenlijst betreffende 10 klinische vragen werd via de WASOG nieuwsbrief naar 250 experts gestuurd. In totaal completeerden 113 experts (45%) de vragenlijst. In tabel 1 zijn de kenmerken van deze respondenten weergegeven. Van de experts was 55% afkomstig uit Europa, 26% uit Noord-Amerika en 12% uit Azië. Elf procent van de respondenten gaven aan MTX geheel niet voor te schrijven bij sarcoïdose patiënten. Redenen hiervoor waren 'angst voor bijwerkingen' (70%), 'te weinig ervaring' (42%) en 'geen indicatie voor MTX aangezien de sarcoïdose gevallen niet ernstig genoeg zijn' (25%). Slechts 42% van de respondenten gaven aan over te stappen op een parenterale toedieningsvorm van MTX en 54% op splitsen van de orale dosering in geval van gastro-intestinale bijwerkingen. Een subgroep van sarcoïdose experts rapporteerden in slechts 10% van de gevallen MTX te moeten staken in verband met gastro-intestinale (30% van de gevallen), lever (27% van de gevallen) of hematologische (17% van de gevallen) toxiciteit. Het betreft gerapporteerde bijwerkingen na het gebruik van de orale toedieningsvorm van MTX.¹

Tabel 1. *Samenvatting van karakteristieken van sarcoïdose experts die deelnamen aan de studie (zie ook Cremers et al.¹).*

Aantal respondenten	113/250 (45.2%)
Longartsen/reumatologen/ neurologen/overig	87.6/5.3/4.4/2.7%
Type ziekenhuis: algemeen/ universitair/sarcoïdose kliniek	21.2/56.6/22.1%
Continent: Europa/ Noord-Amerika/Azië/overig	54.9/25.7/12.4/7.1%
Werkervaring: 0-10/10-20/>20 jaar	24.8/31.0/44.2%
Gemiddelde aantal sarcoïdose patiënten die behandeld worden met methotrexaat: geen/1-5/5-25/>25 per jaar	10.6/31.0/37.2/21.2%

Vervolgens werden de gegevens afkomstig uit de literatuur gecombineerd met de verkregen expert opinion, waarna 10 aanbevelingen werden opgesteld (tabel 2). Voor iedere aanbeveling werden de 'level of evidence' en 'grade of recommendation' vastgesteld op basis van het beschikbare bewijs.¹ Verder werden de 10 aanbevelingen geëvalueerd door 17 vooraanstaande wereldwijde sarcoïdose experts. De mate van overeenstemming werd vastgesteld middels een 10-punt analoge schaal (1, geen overeenstemming tot 10, volledige overeenstemming). Hieruit bleek dat de vooraanstaande experts iedere aanbeveling waardeerden met een hoge mate van overeenstemming, hetgeen de kracht van de aanbevelingen versterkt. De toepassing van de aanbevelingen in de dagelijkse klinische praktijk, kan bijdragen aan de optimalisatie van het gebruik van MTX.¹

Misvattingen

De studie brengt een aantal misvattingen met betrekking tot behandeling met MTX aan het licht. Ten eerste blijkt dat een aanzienlijk deel van de artsen die sarcoïdose patiënten behandelen, bestaande voor het overgrote deel uit longartsen, MTX geheel niet voorschrijven.

Tabel 2. Internationale aanbevelingen voor toepassing van methotrexaat bij sarcoïdose (zie ook Cremers et al.¹).

	Aanbevelingen
1	De indicaties voor MTX bij sarcoïdose bestaan uit het gebruik als een tweedelijns middel in geval van steroidresistentie, in aanwezigheid van steroidgeassocieerde bijwerkingen of als een steroidsparend middel; of als een eerstelijns behandeloptie als een MTX/steroid combinatie therapie of monotherapie in specifieke gevallen.
2	De aanbevolen startdosering van MTX oraal is 5-15 mg per week.
3	Het voorschrijven van foliumzuur bij MTX therapie wordt aanbevolen, ten minste 5 mg per week of 1 mg per dag.
4	De work-up voorafgaande aan de start van MTX wordt aanbevolen te bestaan uit aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkalische fosfatase (AF), bilirubine, klein bloedbeeld, kreatinine, en op indicatie serologie voor HIV, hepatitis B/C en IGRA test voor mycobacterium tuberculosis infectie.
5	Voorafgaande aan de start van MTX wordt aanbevolen enkele contra-indicaties te overwegen: aanzienlijke nierinsufficiëntie, aanzienlijke leverziekte anders dan sarcoïdose, beenmergdepressie en acute of chronische infectie.
6	Wanneer MTX wordt gestart of wanneer de dosering wordt verhoogd, wordt aanbevolen ALT met of zonder AST, kreatinine en klein bloedbeeld iedere 3-6 weken te monitoren totdat een stabiele dosering wordt bereikt, en iedere 1-3 maanden daarna; na stabilisatie kan het monitoringsinterval worden verlengd naar iedere 6 maanden.
7	In geval van MTX-geïnduceerde gastro-intestinale bijwerkingen, inclusief mucositis, kan het splitsen van de orale dosering worden overwogen, met de voorwaarde de totale MTX dosering in te nemen binnen een periode van 12 uur. Overweging van parenterale toediening of een alternatief immunosuppressief middel wordt aanbevolen in geval van persisterende intolerantie.
8	Voorzichtigheid is geboden wanneer sprake is van een bevestigde stijging van ALT/AST. Indien er geen andere oorzaak kan worden vastgesteld, wordt aanbevolen de MTX dosering te verlagen of MTX te staken, een leverbiopt te verrichten om MTX toxiciteit na te gaan of de dosering foliumzuur te verhogen; overweeg een alternatief immunosuppressief middel na normalisatie.
9	Op basis van het acceptabele veiligheidsprofiel is MTX geschikt voor gebruik op lange termijn.
10	MTX mag niet worden gebruikt door mannen of vrouwen gedurende minimaal 3 maanden voorafgaande aan een geplande zwangerschap, en het mag niet worden gebruikt gedurende zwangerschap of borstvoeding (absolute contra-indicatie).

AF, alkalische fosfatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartaat aminotransferase; IGRA, interferon-gamma release assay; MTX, methotrexaat.

De belangrijkste redenen hiervoor zijn angst voor bijwerkingen en te weinig ervaring. Echter, uit de studie blijkt dat ervaren experts in slechts 10% van de gevallen MTX stoppen vanwege bijwerkingen, meestal gastro-intestinaal.¹ Bovendien laten andere studies zelfs lagere percentages (0-4%) zien.⁷ Bij reumatoïde artritis is het staken van MTX ten gevolge van bijwerkingen gewoon en wordt het minder vaak gestaakt dan andere disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).⁸

De ervaring van reumatologen met het voorschrijven van MTX is dan ook aanzienlijk groter. Er bestaat geen verhoogd risico op ernstige infecties op de korte of lange termijn.⁸ Wat betreft het ontwikkelen van een maligniteit tijdens het gebruik van lage doseringen MTX is er geen sterk bewijs voor een verhoogd risico, ofschoon de beschikbare studies, ook bij reumatoïde artritis, beperkt zijn.⁸ Met name de associatie met Epstein-Barr virus (EBV) gerelateerde lymfoproliferatieve stoornissen is

nog niet volledig opgehelderd.⁸ Concluderend mag gezegd worden dat het gebruik van MTX voldoende veilig is bewezen voor het gebruik op korte en lange termijn. De angst onder artsen voor MTX lijkt voornamelijk gebaseerd op onvoldoende ervaring.

Onder patiënten bestaat soms weerstand tegen MTX aangezien dit geneesmiddel tevens wordt toegepast als cytostaticum bij verschillende maligniteiten. Patiënten kunnen worden afgeschrikt, indien ze zonder voorlichting vooraf de bijsluiter lezen. De gebruikte doseringen in dit geval zijn echter hoger dan het gebruik bij sarcoïdose of inflammatoire gewrichtsaandoeningen. Zoals eerder beschreven zijn bovendien de beide werkingsmechanismen - het cytostatische en anti-inflammatoire - verschillend.⁶

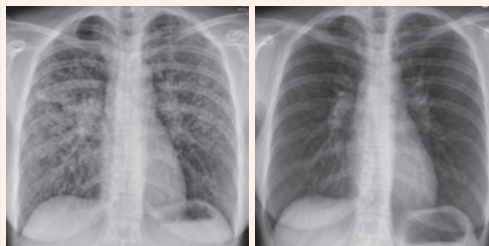
Een andere misvatting is dat, indien sprake is van gastro-intestinale bijwerkingen ten gevolge van het oraal toedienen van MTX, de enige oplossing is MTX te staken. Daarnaast bestaat soms het idee dat orale toediening van MTX even effectief is als parenterale, zoals subcutane, toediening. Slechts een minderheid van de respondenten bleek gebruik te maken van de parenterale toedieningsvorm.¹ Parenterale toediening heeft een betere biologische beschikbaarheid.⁹ Dezelfde dosering in de parenterale vorm blijkt effectiever dan orale toediening bij reumatoïde artritis.¹ Aangezien parenterale toepassing leidt tot het bypassen van het maag/darmkanaal, kan deze toedieningsvorm een oplossing vormen in het geval van gastro-intestinale bijwerkingen.¹ Bovendien kan het splitsen van de orale dosering of het verhogen van de dosering foliumzuur eveneens verlichting geven van de ervaren maag/darmklachten.¹⁰ Alvorens MTX te staken in geval van onvoldoende effectiviteit dan wel gastro-intestinale bijwerkingen, is het toepassen van de genoemde opties zinvol.

Opvallend is het doseringsverschil tussen longartsen en reumatologen. Over het algemeen schrijven longartsen een duidelijk lagere dosering MTX voor (gemiddelde onderhoudsdosering 10-15 mg met een maximum van 20 mg per week) dan reumatologen (gemiddelde onderhoudsdosering 20-30 mg per week). Onduidelijk is waar dit verschil

in voorschrijfgedrag op gebaseerd is. Is de lagere dosering die longartsen voorschrijven een weerspiegeling van een voorzichtige benadering ten gevolge van weinig ervaring met MTX in vergelijking met de meer ervaren reumatologen? Of hebben sarcoïdose patiënten over het algemeen voldoende aan een lagere dosering MTX dan de patiënten met reumatische inflammatoire gewrichtsaandoeningen?

CASUS

Een 38-jarige vrouw, sinds een jaar bekend met histologisch bewezen sarcoïdose, werd aanvankelijk behandeld met prednison (startdosis 40 mg per dag, oraal). Er was sprake van respiratoire functionele beperkingen, moeheid, verminderde inspanningstolerantie en tekenen van inflammatoire activiteit (soluble-interleukin2-receptor (sIL2R) 3117 pg/mL, normaalwaarden 0-2500 pg/mL). Vanwege het uitblijven van verbetering werd gestart met MTX 12.5 mg oraal eenmaal per week gecombineerd met foliumzuur 5 mg tweemaal per week. Tevens werd de dosering prednison afgebouwd naar 7.5 mg per dag. Vanwege gastro-intestinale bijwerkingen - vooral bestaande uit misselijkheid - na de start van MTX, werd de toedieningsvorm van 12.5 mg MTX veranderd van oraal naar subcutaan. De röntgenfoto van de thorax na behandeling laat een duidelijke afname van de afwijkingen zien (zie figuur 1). Ook klinisch is zij enorm vooruit gegaan.

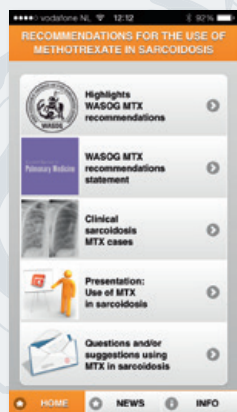


Figuur 1. Röntgenfoto van de thorax voorafgaande aan de behandeling met MTX subcutaan toont zowel lymfadenopathie als multipale parenchymateuze infiltraten (links); de foto na 5 maanden behandeling met MTX subcutaan toont een duidelijke afname van de afwijkingen (rechts).

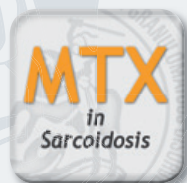
Voor de praktijk

MTX wordt gezien als eerste keus tweedelijns middel bij de behandeling van chronische sarcoïdose. Het is vooral zinvol als glucocorticosteroïdsparend middel en als alternatieve optie in geval van glucocorticosteroïdresistentie of glucocorticosteroïdgeïnduceerde bijwerkingen. Er bestaan echter misvattingen onder artsen en patiënten met betrekking tot het gebruik en bijwerkingen. De toepassing in de dagelijkse klinische praktijk is vooralsnog suboptimaal, de mogelijkheden worden nog onvoldoende benut. De nieuwe internationale evidence-based aanbevelingen zijn bedoeld om het gebruik van MTX in de klinische praktijk te optimaliseren. Zo kan MTX prima als alternatief voor glucocorticosteroïden dienen of kan adequate behandeling met MTX het inzetten van kostbare nieuwe behandelopties vooralsnog voorkomen.

Alles wat u altijd heeft willen weten over het gebruik van methotrexaat (MTX) bij sarcoïdose...



Daar is nu een handige app voor!



Uitgave van de Ild Care Foundation (www.ildcare.eu) en de WASOG (www.wasog.org). De app is gratis te downloaden via de Apple Store of Google Play Store.

Referenties

1. Cremers JP, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013; doi:10.1097/MCP.0b013e3283642a7a [in press].
2. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001114.
3. Baughman RP, et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1424–1438.
4. Baughman RP, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802.
5. Liu Y, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 2012; 29: 620–634.
6. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S21–3.
7. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 470–476.
8. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100–1104.
9. Hoekstra M, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 645–648.
10. Hoekstra M, et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 481–485.