



Hepatotoxicitás kis dózisú methotrexatterápia mellett, avagy különbözőképpen gondozzuk-e a rheumatoid arthritises és az arthritis psoriaticás betegeinket?

Dr. Korda Judit

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A methotrexatot (MTX) psoriasisban az ötvenes, a rheumatoid arthritis (RA) terápiájában a hetvenes évektől alkalmazzák elterjedten. A kis dózisú MTX a gyulladásos ízületi betegségekben leggyakrabban alkalmazott szer, a psoriasis kezelésében is első vonalbeli gyógyszer, az összes kezelés között a legjobb az ár/terápiás válasz aránya (1). Az MTX hosszú távú biztonságossága, a terápia optimális követése fontos közegészségügyi és gazdasági kérdés.

Az MTX biztonságosságának a megítélése, elsősorban a hepatotoxicitás vonatkozásában eltérő a reumatológiai és a bőrgyógyászati közgondolkodásban, amit a jóval agyályosabb dermatológiai ajánlások is tükröznek.

A korai vizsgálatokban psoriasisban a fibrosis/cirrhosis kialakulását MTX mellett gyakorinak [19/27% (2)] találták. Mivel májcirrhosis jó májenzimértékek mellett is kialakulhat (2, 3), a májkárosodás kimutatására a májbiopsziát tartják arany standardnak.

A bőrgyógyászati ajánlások korábban az MTX-terápia megkezdése előtt, majd minden 1-1,5 g (3), illetve a 2009-es ACR-ajánlás 3,5-4 g kezdő kumulatív dózis után, majd 1,5 g-onként (4) májbiopsziát javasolnak.

RA-ban kevesebb mint 0-3%-ban észlelték májfibrosis kialakulását (5).

Egy amerikai vizsgálatban 94 RA-s beteg ötéves MTX-terápiája mellett sorozatos laboratóriumi vizsgálat mellett összesen 354 májbiopszia történt. A biopsziát megelőző évben a havonta mért SGOT-szint emelkedése korrelált a hisztológiai elváltozás súlyosságával. Az esetek kevesebb mint 50%-ában kóros SGOT 97%-os specificitással mutatta a normál májbiopsziát, de a sorozatosan magas májenzimértékek pozitív prediktív értéke alacsonynak bizonyult (6). A reumatológiai irányelvek rendszeres májenzimkontrollt ajánlanak a hepatotoxicitás kiszűrésére (7).

Psoriasisban a májkárosodás fokozott kockázatát azzal magyarázták, hogy psoriasisos betegeknél az alkoholizmus, az elhízás és a diabetes gyakoribb, mint az átlagpopulációban. Mindezek zsírmáj kialakulásához vezetnek, ami a fibrosis prekurzora (8).

Egy 1991-es metaanalízisben RA-hoz hasonlítva psoriasisban magasabb arányban igazoltak súlyos májkárosodást (psoriasis: 7%, RA: 2,7%) (9).

Tilling (10) psoriasisban a májenzim-emelkedést gyakoribbnak találta, mint RA-ban (psoriasis: 14,5%, RA: 7,5%), *Curtis* (11) 2,78-szer nagyobbknak találta a májenzim-emelkedés kockázatát arthritis psoriaticában, mint RA-ban (11), míg *Amital* nem észlelt különbséget azonos kumulatív MTX-dózis esetén az RA-s és psoriasisos betegek májenzim-emelkedésében (12).

Zacharie psoriasisos betegeket vizsgálva az MTX okozta cirrhosist klinikailag benignus lefolyásúnak, a terápia megtartása mellett 10 évi követéssel is gyakran tünetmentesnek és esetenként reverzibilisnek találta (13). *Berend* vizsgálatai alapján is megtartott MTX-terápia mellett a májelváltozás 3%-ban javult, 72%-ban változatlan maradt, 25%-ban enyhén progrediált (14).

2009-ben *Visser* metaanalízisében 23 tanulmányban szereplő 2199 RA-s, MTX-et szedő beteg adatait dolgozta fel. Magasabb májenzimérték 31%-ban volt kimutatható, a májenzim-emelkedés gyakran átmenetinek bizonyult, és csak az ismételt magas értékek korreláltak a hisztológiai elváltozásokkal (15). Májbiopsziával 1154 beteg adatainak elemzése alapján a terápia előtt és után 9/15,3%-ban enyhe, 0,3/1,3%-ban súlyos fibrosis és 0,3/0,5%-ban cirrhosis volt igazolható (15). Megtartott MTX-terápia mellett a szövettani elváltozás 6,2%-ban progrediált. Három, az MTX hepatotoxicitásával foglalkozó hisztológiai vizsgálaton alapuló psoriasisos tanulmányban szereplő 71 beteg esetében májbiopsziás vizsgálattal RA-l közel azonos arányban, enyhe fibrosis 9,9%-ban, közepesen súlyos fibrosis 1,4%-ban, cirrhosis 1,4%-ban volt kimutatható (15).

Több vizsgálat szerint a hepatotoxicitás korrelál az MTX kumulatív dózisával (2, 6, 15, 16).

Egy 2014-es metaanalízisben (8) nyolc, statisztikai feldolgozásra alkalmas tanulmányt találtak, ahol psoriasisos, MTX-et szedő betegek esetében vizsgálták a májfibrosis előfordulását ismételt májbiopsziával. Összesen 1821 beteg adatait feldolgozva azt találta, hogy bármilyen súlyos-

ságú fibrosis kockázata 22%-kal emelkedett MTX szedése mellett. Az MTX kumulatív adagja és a hisztológiai elváltozás között nem volt korreláció, de MTX-szedés mellett, bár nem szignifikáns mértékben, a fibrosis progrediált. A hisztológiai elváltozás dózisfüggetlenségét a szerző részben azzal magyarázza, hogy az MTX-től független kockázati tényezők következménye a hepatopathia. Fő következtetésként levonta, hogy MTX-terápia mellett valószínűleg nő a fibrosis kockázata, de hogy milyen mértékben, és milyen tényezők következtében, arról a rendelkezésre álló vizsgálatok alapján nem lehet nyilatkozni.

A kezeléstől független májbetegséget, az egyéb hepatotoxikus gyógyszerek szedését, a magas MTX-adagot, az alkoholizmust, az obesitast, a cukorbetegséget, az idős kort (8) és a naponta történő MTX-adagolást (17) (mely sohasem javasolt), a psoriasis súlyosságát (18) találták többen kockázati tényezőnek.

MTX-terápia mellett a folsavpótlás 35,8%-kal csökkentette a májenzim-emelkedés kockázatát (19), ennek ellenére a reumatológusok MTX-terápia mellett mindössze 30–60%-ban javasolják folsav szedését (19).

Noninvazív vizsgálati lehetőségek

A 3-as típusú prokollagén aminosav (P3NP) a kollagén-turnover markere, a szérumban sorozatosan mérve a fibrinogenesis mérésére szolgál. Nem szervspecifikus, arthritisekben is megemelkedhet a P3NP-szint.

Nem jelzi a korábban kialakult fibrosist, de MTX-terápia mellett sorozatos normálértéke azt bizonyítja, hogy a fibrosis nem progrediál. *Zacharie* (20) 70, MTX-et szedő psoriasisos beteg tízéves követésekor ismételt májbiopsziát és sorozatos P3NP-mérést végzett. Összesen négy esetben alakult ki fibrosis, mindegyikben magasabbak voltak a P3NP-értékek. Következtetése szerint sorozatosan normál P3NP-szint esetén minimális a májkárosodás esélye (20).

Az európai bőrgyógyászati ajánlás háromhavonta P3NP-vizsgálatot javasol, és csak annak ismételt kóros értéke esetén tartja szükségesnek a májbiopsziát (21).

A fibroteszt öt szérummarkerből (α -2-makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, bilirubin, GGT, GOT) képzett összetett pontszám, a májkárosodás mértékéről ad felvilágosítást.

Az ELF-teszt (Enhanced Liver Fibrosis assay) három szérumbiomarkerből, a hialuronsavból, a prokol-

lagén 3 aminoterminalis peptidből (P3NP) és a metalloproteináz-1 szöveti inhibitorból (TIMP-1) számított paraméter. Méri a fibrosis súlyosságát és a prognózis irányában is informatív.

A Fibroscan (Transient Elastography) azon alapul, hogy a lökéshullámok terjedési sebessége arányos a máj merevségével. A fibroticus szövet keményebb, rugalmatlanabb, benne a lökéshullám terjedési sebessége gyorsabb, mint az ép májszövetben. A fibroscan készülék a steatosis mérésére is szolgál. Az ultrahangnyaláb gyengüléséből lehet következtetni a máj zsírtartalmára.

Egy friss, 2014-es, 17 tanulmányt feldolgozó metaanalízisben (22) a májenzimvizsgálat 38% és 83%, a P3NP 74% és 77%, a fibroscan 60% és 80%, az ultrahang 55% és 49% szenzitivitást és specifitást mutatott, de a szerző felhívja a figyelmet, hogy ezek az adatok még további megerősítést igényelnek. Az ELF-teszt, a P3NP és a fibroscan kombinált használata tűnik ideálisnak a májfibrosis megítélésére (22, 23). A különböző noninvazív tesztek megfelelő kombinációjának a meghatározására és a kombináció validálására irányuló vizsgálatok feltehetően a közeljövőben várhatóak.

Összefoglalás

A dermatológiai és reumatológiai álláspont az MTX-terápia mellett a hepatotoxicitás vonatkozásában különböző. Elképzelhető, hogy psoriasisban azért nagyobb a májkárosodás kockázata, mert a dermatológusok súlyosabb gyulladásos betegségben nyúlnak csak az MTX-hoz, mint a reumatológusok, félve a hepatotoxicitástól és a kötelező májbiopsziától.

Az utóbbi években számos átfogó dermatológiai vizsgálatban megkérdőjelezték a psoriasisos betegek fokozott hepatotoxicitási kockázatát és a májbiopszia szükségességét.

A terápia biztonságosságát szolgáló noninvazív vizsgálatok Magyarországon egyelőre csak nagyon korlátozottan elérhetőek, az európai ajánlás szerint elfogadott és az egész világon használt P3NP-vizsgálat OEP-finanszírozottan nem elérhető.

Kíváncsún lenne a reumatológiai, dermatológiai, gasztroenterológiai és hepatológiai szakmai kollégiumnak a magyar lehetőségeket figyelembe véve közös álláspontot kialakítania, emellett a modern diagnosztikai eljárások jobb elérhetőségét szorgalmaznia.

Irodalom

1. D'Souza LS, Payette MJ. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015; S0190-9622(14)02213-0.
2. Dahl MG, Gregory MM, Scheuer PJ. Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis. *Br Med J* 1971;1:625-30.
3. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.

5. 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;68:1100-4.
6. Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, et al. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:459-61.
7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*2008;59:762-84.
8. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, et al. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2014;171:17-29.
9. O'Keefe QEW, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711-6.
10. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig* 2006;26:55-62.
11. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:43-7.
12. Amital H, Arnon Y, Chodick G, et al. Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1107-10.
13. Zachariae H, Søgaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, histological and serological studies-a further 10-year follow-up. *Dermatology* 1996;192:343-6.
14. Berends MA1, Snoek J, de Jong EM, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:805-11.
15. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1017-25.
16. Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. *Can J Gastroenterol* 1996;10:369-75.
17. Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi ZB, et al. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Dermatol* 2011;50:1291-3.
18. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:383-91.
19. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622-8.
20. Zachariae H, Heickendorff L, Søgaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;144:100-3.
21. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et.al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
22. Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170:1237-47.
23. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et.al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:Suppl 2:12-8.