

WAT DOET MTX IN JE LIJF?

Methotrexaat wordt veel gebruikt in de reumatologie, toch is er weinig bekend over wat het medicijn precies doet. Wat voor processen spelen zich bij MTX-gebruik af in de cellen? Apotheker Renske Hebing kwam de 'MTX-staarten' op het spoor.

Methotrexaat (of MTX) is bij reumatoïde artritis (RA) een veelgebruikt medicijn. Vrijwel iedereen met de diagnose RA krijgt het al snel voorgeschreven. Bij veel mensen is het effectief, en verhoudingsgewijs is het zeer goedkoop, zeker vergeleken met de dure 'biologicals'.

Neemt niet weg dat er rond MTX nog veel vragen leven. Bij de één werkt het middel beter dan bij de ander; de één heeft meer last van bijwerkingen dan de ander. Is dat te voorspellen en te beïnvloeden?

Daarop aansluitend zijn er vragen rond de dosis. Momenteel krijgt bijna elke RA-patiënt bij aanvang dezelfde dosis, en in de loop van de behandeling wordt dat op dezelfde manier opgebouwd. Maar voor de een is dat te veel of te snel en voor de ander te weinig of te langzaam. De één ondervindt te weinig positief effect en moet naar een hogere dosis, de ander ondervindt veel bijwerkingen en moet naar een lagere dosis.

Ideaal gesproken zou je dit alles vooraf of na een paar toedieningen willen weten. Want werkt de stof niet of onvoldoende, dan zijn er zo een paar maanden voorbij en hebben de ontstekingen en beschadigingen zich verder ontwikkeld. Bovendien heb je mogelijk onnodig last gehad van vervelende bijwerkingen. Ongeveer 30 à 40 procent van de MTX-gebruikers stopt er binnen een jaar mee. Wat betreft efficiëntie valt er dus nog veel te winnen.

Alle reden dus om eens preciezer te kijken naar wat methotrexaat nou in het lichaam doet. Hoe gedraagt de stof zich in de cellen en hoe kunnen we die kennis inzetten om de behandeling te personaliseren? Dat is wat apotheker Renske Hebing heeft gedaan. De afgelopen jaren werkte zij bij Reade, het expertisecentrum voor reumatologie in

Amsterdam, en momenteel bij het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis te Nijmegen. Over enkele maanden hoop zij op haar onderzoek te promoveren.

MTX-effect

"Methotrexaat wordt opgenomen in de bloedcellen", legt Hebing uit, "en in die cellen worden er een soort staarten aan vastgeplakt. We noemen zo'n staart een glutamaat-keten. De effectiviteit van het middel hangt onder meer af van het aantal staarten dat een MTX-molecuul ontwikkelt. Als er weinig staarten aan het MTX-molecuul komen, dan werkt het minder sterk; als er veel staarten zijn, dan is het effect groter. Tevens heeft de één simpelweg meer MTX in z'n cellen, een hogere MTX-spiegel, dan de ander."

Dit is een begin om de behandeling en de dosering zo nodig bij te stellen: wordt er helemaal geen MTX gemeten of alleen lage spiegels met korte staarten, dan heeft MTX blijkbaar waarschijnlijk weinig nut. Wordt er veel MTX met lange staarten geproduceerd én heeft de patiënt last van bijwerkingen, dan kun je de dosis eventueel verlagen.

"We zijn niet de eersten die dit hebben onderzocht", zegt Hebing. "Wel zijn we de eersten die dit in witte bloedcellen hebben uitgezocht. Immers bij een auto-immuunziekte zoals RA staan witte bloedcellen centraal."

"We zijn nog niet waar we wezen willen. We weten nu meer over de processen in de witte bloedcellen, maar we kunnen de hoeveelheden in deze cellen nog onvoldoende linken met de ziekteactiviteit. Voor de hoeveelheden in rode bloedcellen is er al

.....

ONGEVEER 30 À 40 PROCENT VAN DE MTX-GEBRUIKERS STOPT ER BINNEN EEN JAAR MEE



Apotheker Renske Hebing: "Vaar leg je de grens tussen wel doorgaan of de dosis aanpassen en niet doorgaan met MTX?"

wel een relatie met de ziekteactiviteit aangetoond. Ook moeten we, wat betreft de hoeveelheden in de rode bloedcellen, nader kijken naar de afkappunten: waar leg je de grens tussen wel doorgaan of de dosis aanpassen en niet doorgaan met MTX?"

Therapietrouw

Voor haar promotieonderzoek keek apotheker Hebing behalve naar MTX ook naar terapietrouw. Binnen de zorg is dit altijd een gevoelig punt: nemen mensen de middelen ook in die de arts hen adviseert? En gebruiken ze deze op de juiste manier? Een goede zorgverlener heeft meerdere redenen om te willen weten hoe zijn patiënt de middelen gebruikt. Ten eerste, onder andere: als iemand een voorgeschreven middel niet gebruikt, dan valt ook niet te zeggen of het effect heeft. Ten tweede: als het dure medicijnen betreft, zoals biologicals, en iemand gebruikt ze niet of volgens een afwijkend patroon, dan kan sprake zijn van een

onnodige kostenpost. Binnen de zorg zijn verschillende meetinstrumenten ontwikkeld om de terapietrouw te bepalen. Renske Hebing: "Je kunt de mensen gewoonweg een vragenlijst voorleggen. Dit noemen we de subjectieve methode. Je kunt ook kijken hoe vaak mensen hun pillen komen ophalen bij de apotheker, de pill count. Is die periode langer dan verwacht, dan is de kans groot dat ze niet altijd hun medicatie hebben gebruikt. Ten derde kun je de bloedspiegel meten, om te zien of je het medicijn daarin kunt terugvinden. Tenslotte zijn er de MEMS-doosjes: medicatiepotjes met 'slimme' doppen." MEMS staat voor: *Medication Event Monitoring System*: iedere keer als de patiënt een MEMS-potje opent – en een tablet inneemt – wordt dit elektronisch geregistreerd. Bij injecties zoals biologicals, kan de dop op een naaldencontainer worden gedaan, die dan meet wanneer de injectie wordt weggegooid. De zorgverlener of een

onderzoeker kan de dop uitlezen. Dit lijkt een betrouwbare meetmethode te zijn om toediening van onder andere methotrexaat en 'biologicals' te meten. De andere drie methoden geven vaak daarvan afwijkende resultaten.

Hebing gebruikte de bloedspiegelmethode om iets te zeggen over terapietrouw bij de biological etanercept en MEMS-methode bij biologicals in het algemeen. "De terapietrouw bij gebruikers van biologicals blijkt zeer hoog, en dat vind ik een mooi resultaat. Het is ook heel begrijpelijk: een biological heeft vaak onmiddellijk een positief effect, je voelt dat het werkt. Voor MTX ligt dat anders: het werkt trager en heeft een ander bijwerkingenprofiel. Bij MTX is de terapietrouw dan ook lager."

JOS OVERBEEKE

