

Ρευματοειδής αρθρίτιδα μη ανταποκρινόμενη σε per-os Μεθοτρεξάτη

ΜΑΡΚΟΣ Γ. ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΠΟΛΥΓΥΡΟΣ

No conflict of interest

- ▶ Ασθενής θήλυ 57 ετών, BMI 24,6
- ▶ Δυο τοκετοί (καισαρικές τομές)
- ▶ αφαίρεση ψυχρού όζου θυρεοειδούς (2006 ,tb T4 125 μg)
- ▶ Φλεβική ανεπάρκεια κάτω άκρων
- ▶ Κάπνισμα-αλκοόλ: οχι
- ▶ γνωστές αλλεργίες: κ.γ.
- ▶ Αδερφός με ψωρίαση

- ▶ Παραπομπή από συνάδελφο ορθοπεδικό
- ▶ Συμμετρική πολυαρθρίτιδα άκρων χείρων και ποδών (>3 μήνου)
- ▶ πρωινή δυσκαμψία >2 h
- ▶ Δεκατική πυρετική κίνηση απογευματινές ώρες
- ▶ Απώλεια βάρους
- ▶ εύκολη κόπωση

- ▶ Λοιπά συστήματα : κ.φ.
- ▶ WBC 13.781 (57/31.5), HB 11.3, HT 35.9, **ESR 76**
- ▶ PLT 448.000, **CRP 34.4mg/dl**
- ▶ **RF 445 IU/ml** (<15 IU/ml), ANA 1/320
- ▶ **AntiCCP 234 U/ml** (<5 U/ml)
- ▶ Ακτινογραφία θώρακος : κ.φ.
- ▶ Ηπατίτιδες (-) , quantiferon (-)

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

☒ **ESR:** mm/hr

☐ **CRP:** mg/l

☒ **Patient Global Health:** mm



0 - Best

Worst - 100

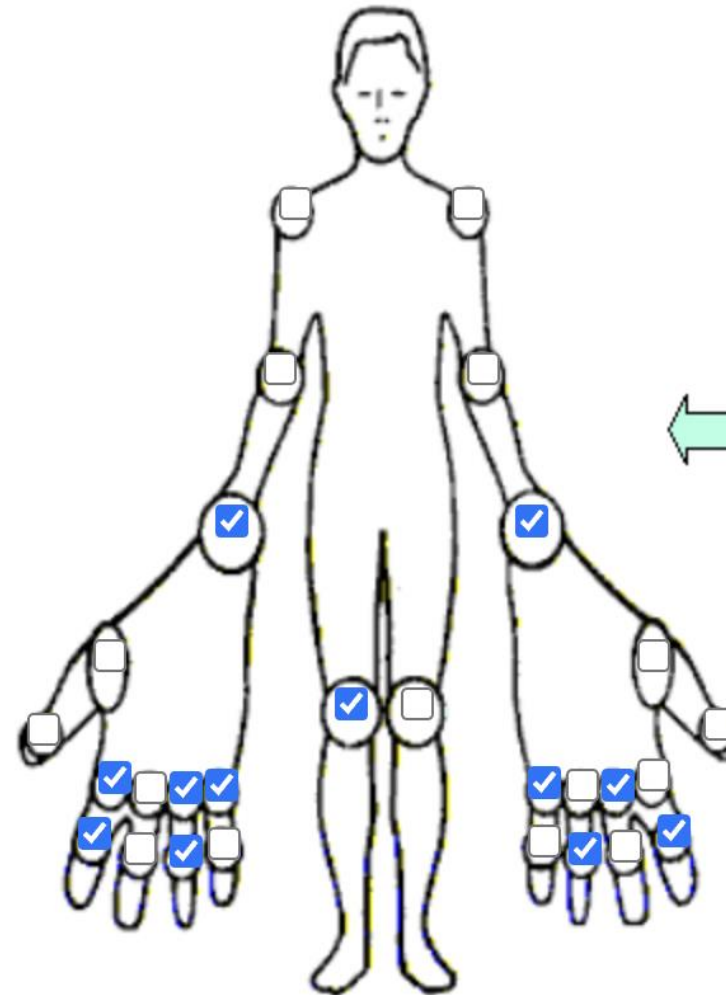
DAS28

6.98

[Calculate](#)

High disease
activity

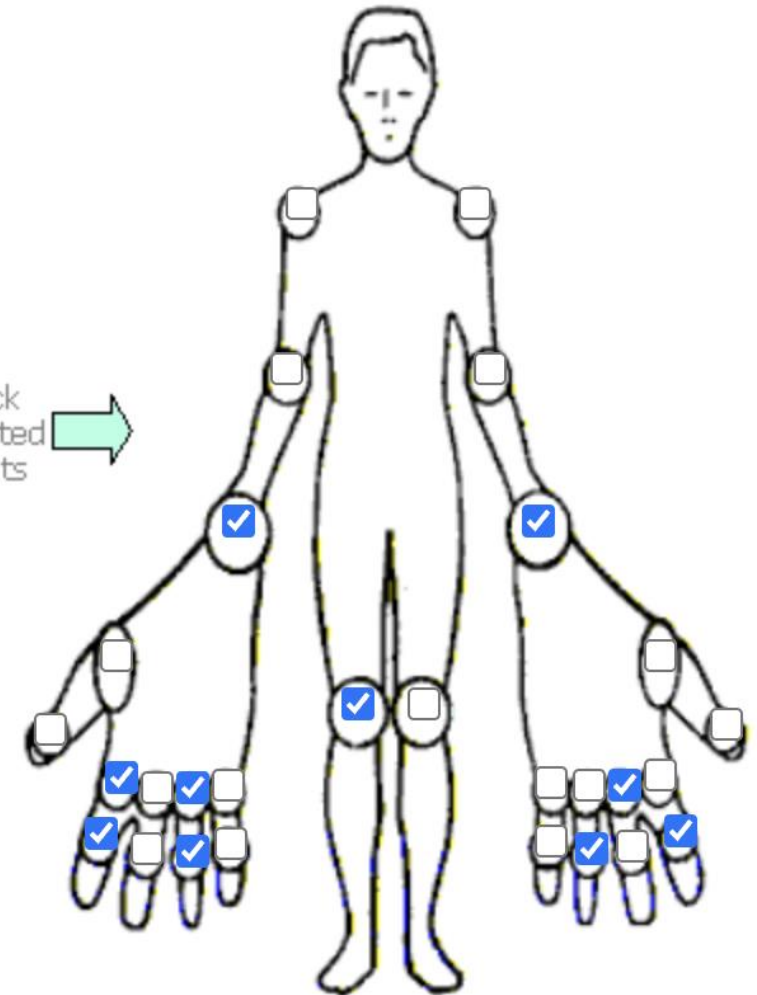
Tender Joints: 12



[Clear all](#)

Swollen Joints: 10

Click
affected
joints

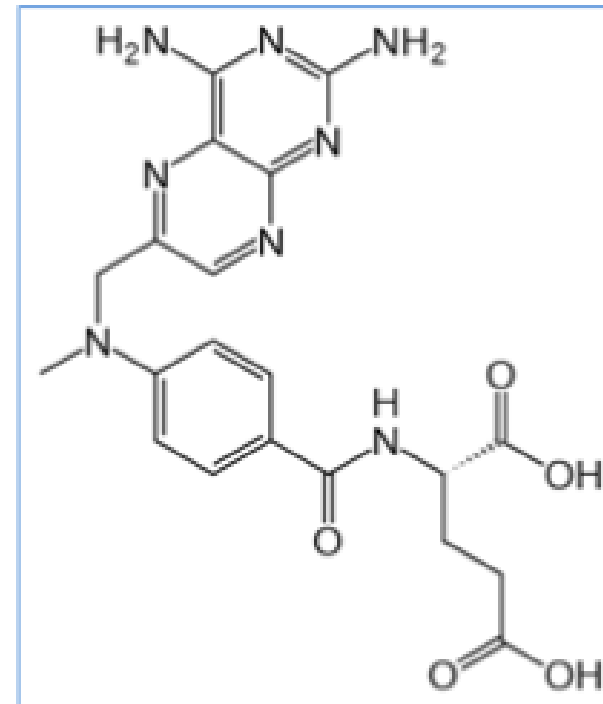


[Clear all](#)

- ▶ Hydroxychloroquine 200mg 1x2 (οφθαλμολογική εξέταση)
- ▶ Prednisolone 5mg 2x1 (tapering)
- ▶ Methotrexate per os 20mg (8 tbs) qw (folic acid)
- ▶ Επανέλεγχος σε ένα μήνα από την έναρξη θεραπείας

Μεθοτρεξάτη (MTX)

- ✓ Μεθυλιωμένο παράγωγο της αμινοπτερίνης
- ✓ Ανταγωνιστής φυλλικού οξέος
- ✓ Για την αντιμετώπιση ορισμένων μορφών καρκίνου, ρευματικών νοσημάτων & ψωρίασης
- ✓ Συνήθης εβδομαδιαία δόση: ποικίλει βάσει ένδειξης χορήγησης
 - ✓ 7.5-25 mg σε ρευματολογικά νοσήματα
 - ✓ 12 g/m² επιφάνειας σώματος σε νεοπλασία



Μεθοτρεξάτη: Ενδείξεις χορήγησης

- ✓ Νεοπλασίες:
 - ✓ χοριοκαρκίνωμα, καταστροφικό χοριοαδένωμα, υδατιδική μύλη, λευχαιμία μηνίγγων, ΟΛΛ
 - ✓ Ca μαστού, επιδερμοειδής καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, προχωρημένη σπογγοειδής μυκητίαση, Ca πνεύμονα (μικροκυτταρικό, εκ πλακωδών κυττάρων), επιθηλιακό Ca δέρματος, όγκος εγκεφάλου, ραβδομυοσάρκωμα, μη Hodgkin λέμφωμα, λέμφωμα Burkitt, μη μεταναστευτικό οστεοσάρκωμα
- ✓ Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- ✓ Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή
- ✓ Σοβαρή ψωρίαση



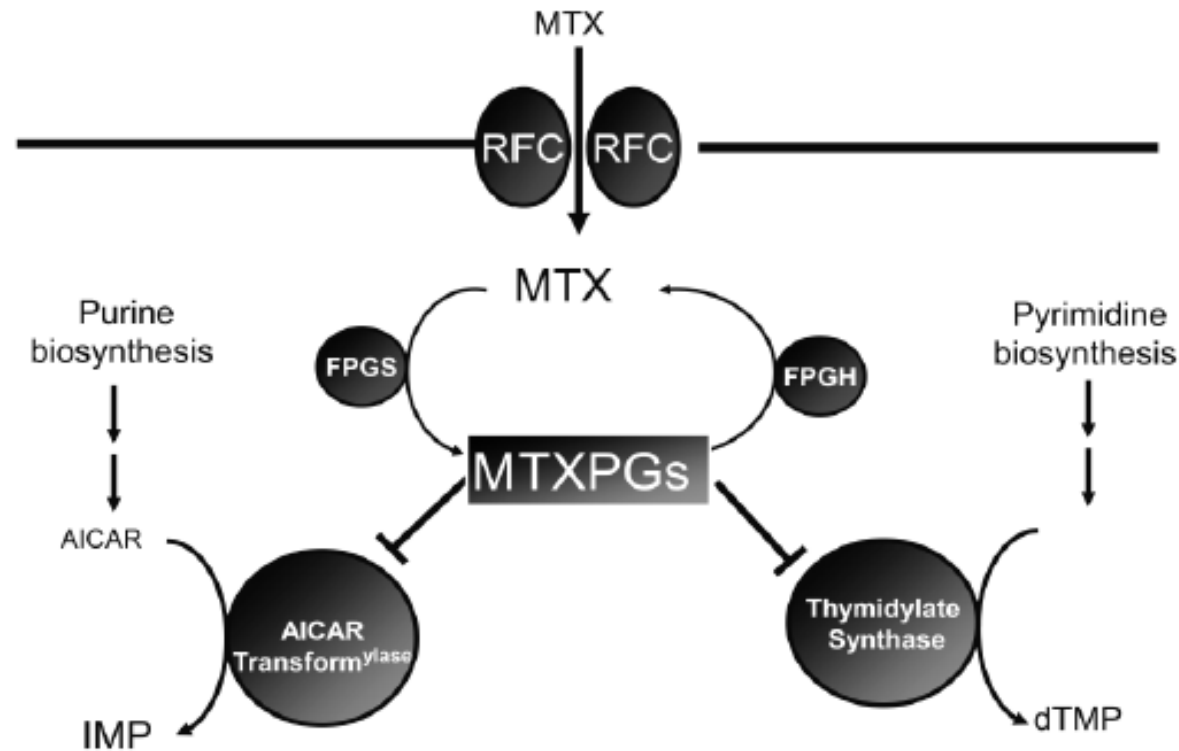
Η μεθοτρεξάτη αποτελεί τη βάση της θεραπείας της
ρευματοειδούς αρθρίτιδας

“Methotrexate is considered the anchor drug in rheumatoid
arthritis”

Recommendations

EULAR recommendations for the management of
rheumatoid arthritis with synthetic and biological
disease-modifying antirheumatic drugs

Still Trying to Understand Methotrexate



Methotrexate (MTX) enters the cell by means of an active transport mechanism at the reduced folate carrier (RFC). Once MTX has entered the cell, glutamic acid moieties accumulate and are catalyzed by the enzyme folyl polyglutamate synthetase (FPGS). Methotrexate polyglutamates are deglutamylated by folyl polyglutamate hydrolase (FPGH). It is the intracellular levels of MTX-PG that determine the efficacy of MTX. MTX-PG: methotrexate polyglutamate; AICAR: Aminoimidazole carboxamide ribonucleotide; IMP: inosine monophosphate; dTMP: thymidine-5'-phosphate

Ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

☒ **ESR:** mm/hr

☐ **CRP:** mg/l

☒ **Patient Global Health:** mm

0 - Best Worst - 100

DAS28

3.84

Moderate disease activity

Tender Joints: 3

Click affected joints

Swollen Joints: 0

- ▶ Λοιπά συστήματα : κ.φ.
- ▶ WBC 10.781 (57/31.5), HB 12.5, HT 37.9, ESR 33
- ▶ PLT 348.000, CRP 1.4mg/dl.
- ▶ Κρεατινίνη 0.98, ουρία 49, SGOT 31, SGPT 37, γ GT 31
- ▶ Γενική ούρων κ.φ.

- ▶ Καρδιολογικός έλεγχος κ.φ.
- ▶ Οφθαλμολογικός έλεγχος κ.φ.
- ▶ Prednisolone tapering
- ▶ Λοιπή αγωγή ως έχει

Τρεις μήνες μετά
την έναρξη της
θεραπείας
(χωρίς κορτιζόνη
από δεκαημέρου)

Enter Patient ID (for printing):

DAS28

3.11 Low disease activity

Joint Scores

Tender:

1

Swollen:

1

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

☒ ESR:

21

mm/hr

☐ CRP:

mg/l

☒ Patient Global Health:

10

mm

0 - Best

Worst - 100

DAS28

3.11

Calculate

Low disease activity

Tender Joints: 1

Swollen Joints: 1

Click affected joints

Clear all

Clear all

- ▶ Λοιπά συστήματα κ.φ.
- ▶ WBC 12.744 (53/33.5), HB 11.9, HT 36.1, ESR 22, PLT 398.000, CRP 2.4mg/dl.
- ▶ Κρεατινίνη 1.08, ουρία 51, SGOT 39, SGPT 47, γ GT 51
- ▶ Γενική ούρων κ.φ.
- ▶ Φαρμακευτική αγωγή ως έχει

Έξι μήνες μετά
την έναρξη της
θεραπείας

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

☒ **ESR:** mm/hr

☐ **CRP:** mg/l

☒ **Patient Global Health:** mm

0 - Best Worst - 100

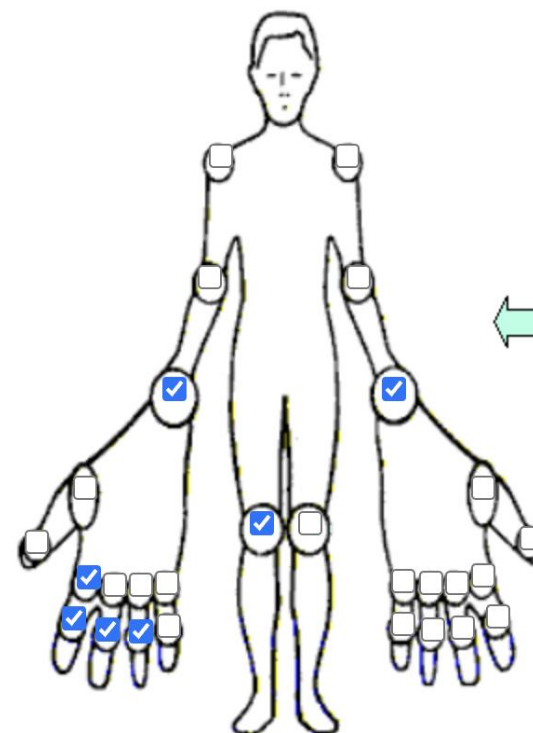
DAS28

5.64

Calculate

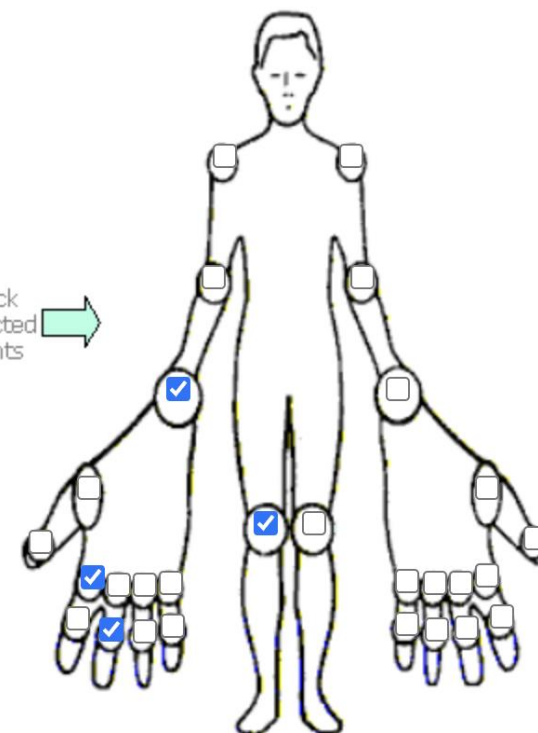
High disease
activity

Tender Joints: 7



Clear all

Swollen Joints: 4



Clear all

Click
affected
joints

- ▶ Έξαρση της νόσου (πολυαρθρίτιδα)
- ▶ Λοιπά συστήματα κ.φ.
- ▶ WBC 12.744 (53/33.5), HB 11.9, HT 36.1, **ESR 42**,
PLT 398.000, **CRP 9.4mg/dl**
- ▶ Κρεατινίνη 1.08, ουρία 51, SGOT 39, SGPT 47, γ GT 51
- ▶ Γενική ούρων κ.φ.

- ▶ Έξαρση της νόσου (πολυαρθρίτιδα)
- ▶ Σταδιακή μείωση λήψης μεθοτρεξάτης ίδια βούληση
- ▶ Λήψη πολλών χαπιών σε μια μέρα ?
- ▶ Γαστρεντερικές διαταραχές



- ▶ Αλλαγή από του στόματος σε υποδόρια χορηγήση ?
- ▶ Αντικατάσταση της μεθοτρεξάτης από άλλο sDMARD ? ?
- ▶ Έναρξη βιολογικού παράγοντα (μείωση ή διακοπή της Μεθοτρεξάτης) ? ? ?



- ▶ Έξαρση της νόσου (πολυαρθρίτιδα)
- ▶ Έναρξη υποδόριας μεθοτρεξάτης 25 mg qw
- ▶ Prednisolone 5 mg 2x1 (tapering)
- ▶ Λοιπή φαρμακευτική αγωγή ως έχει

Δύο μήνες μετά
την έναρξη της
υποδόριας
χορήγησης
(25 mg qw)

Enter Patient ID (for printing):

DAS28

2.99 Low disease activity

Joint Scores

Tender: 2

Swollen: 0

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

☒ ESR: 19 mm/hr

☐ CRP: mg/l

☒ Patient Global Health: 10 mm

0 - Best

Worst - 100

DAS28

2.99

Calculate

Low disease activity

Tender Joints: 2

Swollen Joints: 0

Click affected joints

Clear all

Clear all

- ▶ Έγερση της νόσου
- ▶ Κλινική εξέταση κ.φ.
- ▶ WBC 9.714 (45/34.5), HB 13.9, HT 39.1, ESR 19
- ▶ PLT 298.000, CRP 1.9mg/dl.
- ▶ Κρεατινίνη 1.01, ουρία 41, SGOT 33, SGPT 57, γ GT 49
- ▶ Γενική ούρων κ.φ.

Πέντε μήνες μετά
την έναρξη της
υποδόριας
χορήγησης
(25 mg qw)

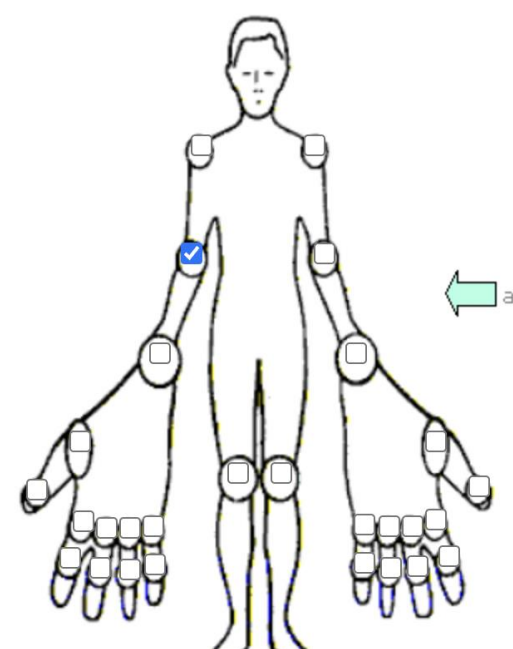
Enter Patient ID (for printing):		DAS28	
		2.38 Remission	

Joint Scores	
Tender:	1
Swollen:	0
To enter joint scores, I prefer to:	
☒ Use Mannequin	
☐ Type totals	

Additional Measures	
☒ ESR:	11 mm/hr
☐ CRP:	mg/l
☒ Patient Global Health:	10 mm
0 - Best Worst - 100	

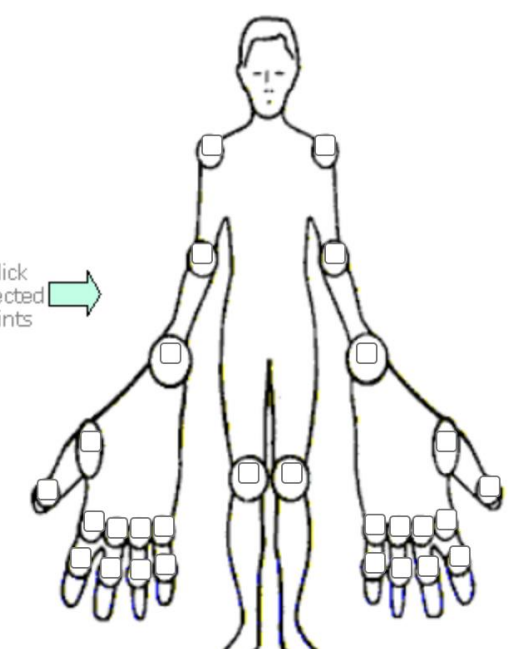
DAS28	2.38
Calculate	Remission

Tender Joints: 1



Click affected joints

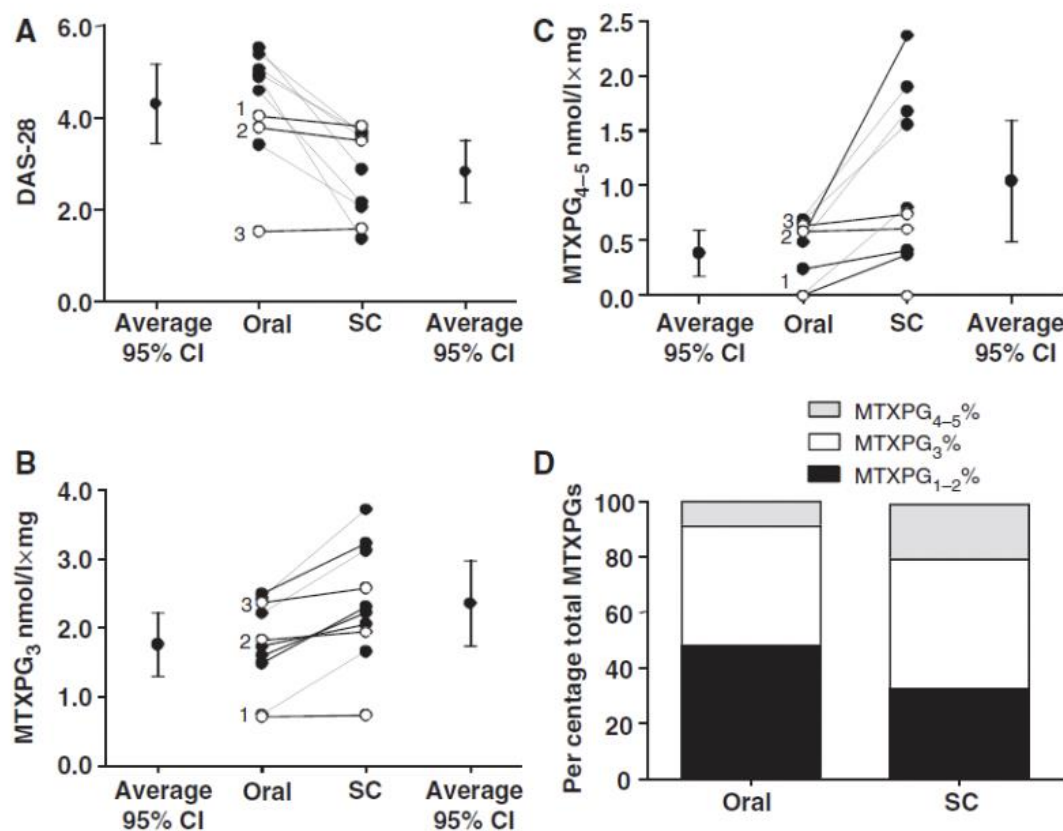
Swollen Joints



- ▶ Έγφραση της νόσου
- ▶ Κλινική εξέταση κ.φ.
- ▶ WBC 9.014 (45/34.5), HB 14.1, HT 40.3, ESR 11
- ▶ PLT 238.000, CRP 1.3mg/dl.
- ▶ Κρεατινίνη 1.04, ουρία 51, SGOT 43, SGPT 47, γ GT 51
- ▶ Γενική ούρων κ.φ.
- ▶ Συνέχιση αγωγής

Οφέλη της αλλαγής από
per os
σε υποδόρια MTX

Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis



Από po MTX:
μέση δόση 17.7mg/w
σε sc MTX:
μέση δόση 19mg/w

Βελτίωση: DAS28: 31%
MTXPG3: 37%
MTXPG4,5: 132%

[Adv Ther.](#) 2016; 33(3): 369–378.

PMCID: PMC4833794

Published online 2016 Feb 4. doi: [10.1007/s12325-016-0295-8](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0295-8)

PMID: [26846283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846283/)

Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration

[Gerolamo Bianchi](#),¹ [Roberto Caporali](#),² [Monica Todoerti](#),² and [Paolo Mattana](#)³

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

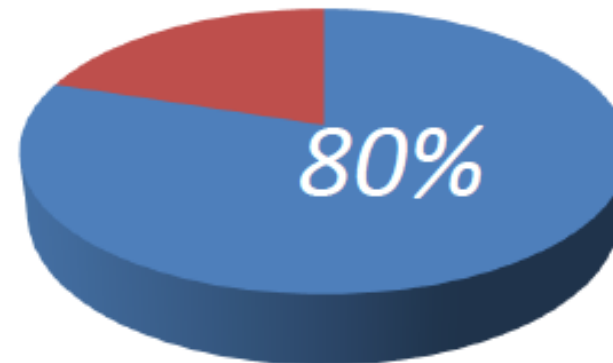
- Overall, MTX SC is characterized by higher **bioavailability**, greater **clinical efficacy**, and a better **tolerability profile** than MTX OR.

Η μελέτη MENTOR (Methotrexate SC Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA)

- Αναδρομική ανάλυση 150 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Οι ασθενείς από per os MTX πέρασαν στην ίδια δόση metoject εξαιτίας είτε ανεπιθύμητων ενεργειών (1/3) είτε ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας (2/3)
- Εκτιμήθηκε η κλινική ανταπόκριση και η συμμόρφωση των ασθενών μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης της MTX

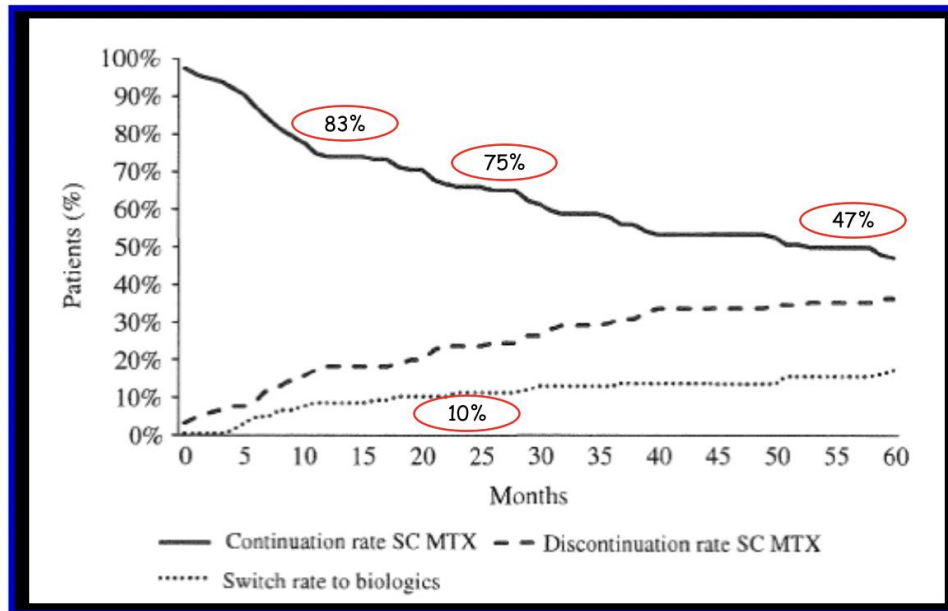
80% των ασθενών συνεχίζουν τη θεραπεία με metoject® για περισσότερα από 4 έτη συνεχούς χορήγησης εξαιτίας του εύκολου τρόπου χορήγησης, του απλού δοσολογικού σχήματος και της εξαιρετικά καλής ανοχής του

- συμμόρφωση για >4 έτη συνεχούς χορήγησης
- μη συμμόρφωση



N=150 ασθενείς

Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study



Πολύ υψηλά ποσοστά
συμμόρφωσης στην sc MTX
μέχρι και 5 έτη μετά την
αλλαγή

Ποσοστό <10% των ασθενών
χρειάστηκε να χορηγηθεί
βιολογικός παράγοντας κατά
το 1^ο + 2^ο έτος

Η sc MTX πρέπει να χορηγείται πριν τη προσθήκη βιολογικού και η αποτυχία της MTX μπορεί να οριστεί ως αποτυχία μόνο όταν έχει αποτύχει η sc MTX

Clinical Efficacy of switching from oral to subcutaneous methotrexate in management of Rheumatoid Arthritis: experience from out-patient setting of a district General Hospital in UK

Table 1. Disease activity compared at Baseline and at 6 months

Disease Activity	Baseline	At 6 months
Remission <2.6	6	26 (p<0.0001)
Mild (2.6-3.19)	11	10
Mod (3.2 - 5.09)	25	9 (p<0.01)
Severe (>5.1)	8	5

50 ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ (περισσότερα από 2 έτη μετά τη διάγνωση)

Η αλλαγή σε sc MTX έγινε στο 42% των ασθενών στα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση, στο 22% σε διάστημα 2-5 ετών και στο 36% πάνω από 5 χρόνια μετά τη διάγνωση.

Η αλλαγή σε sc MTX ακόμα και σε ασθενείς με μακροχρόνια νόσο οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μεταβολή του αριθμού των ασθενών που επιτυγχάνουν ύφεση ($P<0,001$). Αυτό ίσως μειώσει την ανάγκη για βιολογικές θεραπείες

Βιοδιαθεσιμότητα

- ▶ Per os μεθοτρεξάτη (<7,5 mg qw) έχει 100%
- ▶ Μειώνεται 30% > 15 mg qw λόγω περιορισμού εντερικής απορρόφησης
- ▶ Στην ίδια δόση η sc μεθοτρεξάτη έχει σημαντικά υψηλότερη (> 15 mg/qw)

Σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία

- Μείωση της ενεργότητας της νόσου λόγω αυξημένης συγκέντρωσης MTXPGs μακράς και πολύ μακράς αλύσου

Rheumatology 2010;49:2337–2345

- Η αλλαγή σε sc MTX ακόμα και σε ασθενείς με μακροχρόνια νόσο οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μεταβολή του αριθμού των ασθενών που επιτυγχάνουν ύφεση ($P < 0,001$)

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:1157-1158

- Η αλλαγή σε υποδόρια MTX αύξησε το ποσοστό των ασθενών που ήταν σε ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα από 22,8% σε 52,9%

Senbel et al. Patient Preference and Adherence 2021;15 751–760

Πολύ υψηλότερη συμμόρφωση

- Το ποσοστό συμμόρφωσης αυξήθηκε από **42%** σε **50,7%** 6 μήνες μετά την αλλαγή

Senbel et al. Patient Preference and Adherence 2021;15 751–760

- Πολύ υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης στην sc MTX μέχρι και 5 έτη μετά την αλλαγή από po MTX

Scand J Rheumatol 2014;43:470-476

Σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία

- Η sc MTX πρέπει να χορηγείται πριν τη προσθήκη βιολογικού και η αποτυχία της MTX μπορεί να οριστεί ως αποτυχία μόνο όταν έχει αποτύχει η sc MTX

Scand J Rheumatol 2014;43:470-476

Εξοικονόμηση πόρων

- Σε μελέτη από το registry των ΗΠΑ το 87% όσων δεν ανταποκρίθηκαν σε po MTX χρειάστηκαν προσθήκη ή αλλαγή σε βιολογική θεραπεία. Αντίθετα σε όσους προτιμήθηκε η μεταβολή σε sc MTX το 72% παρέμεινε σε μονοθεραπεία sc MTX για 5 χρόνια

Arthritis Care Res. 2017 Jun ;69(6):794-800

- Η μεταβολή από po MTX σε υποδόρια εξοικονομεί £19000 ανά ασθενή για το NHS

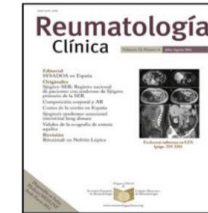
Clin. Rheumatol. 2013 Nov;32(11):1605-12



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original Article

Recommendations for the Use of Parenteral Methotrexate in Rheumatic Diseases[☆]



Jesús Tornero Molina,^{a,*} Jaime Calvo Alen,^b Javier Ballina,^c María Ángeles Belmonte,^d Francisco J. Blanco,^e Miguel Ángel Caracuel,^f Jordi Carbonell,^g Héctor Corominas,^h Eugenio Chamizo,ⁱ Cristina Hidalgo,^j José Román Ivorra,^k José Luis Marenco,^l José Vicente Moreno Muelas,^m Santiago Muñoz-Fernández,ⁿ Joan M. Nolla,^o Trinidad Pérez,^p Raimon Sanmarti,^q Pilar Trenor,^r Claudia Urrego,^s Javier Vidal,^a José Rosas Gomez de Salazar^t

^a Servicio de Reumatología, Hospital de Guadalajara, Guadalajara, Spain

^b Hospital Universitario Araba, Vitoria, Spain

^c Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

^d Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain

^e Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), La Coruña, Spain

^f Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^g Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^h Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona, Spain

ⁱ Hospital de Mérida, Badajoz, Spain

^j Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

^k Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain

^l Hospital Virgen de Valme, Sevilla, Spain

^m Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

ⁿ Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, Madrid, Spain

^o Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

^p Hospital de León, León, Spain

^q Hospital Universitari Clínic, Barcelona, Spain

^r Hospital Clínico de Valencia, Valencia, Spain

^s Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, Spain

^t Hospital Marina Alta de la Villajoyosa, Alicante, Spain

Table 2

Recommendations With Level of Evidence, Grade of Recommendation and Level of Agreement.

Number	Recommendation	LE; GR; LA
1	The bioavailability of parenteral MTX is superior to that of orally administered MTX, especially at doses ≥ 15 mg/week	LE 2b; GR B-C; LA 100%
2	In MTX-naive patients the clinical efficacy of parenteral MTX is superior to that delivered orally (at doses of 15 mg/week)	LE 1b; GR A; LA 94%
3	In patients with an inadequate response to oral MTX (15 mg/week), escalating the dose utilizing the parenteral route is clinically more effective	LE 2a; GR B; LA 94%
4	The safety and tolerability profile of MTX when delivered by the parenteral route is similar to that observed when it is administered orally	LE 1b; GR B; LA 100%
5	It is recommended that the use of parenteral MTX be considered in patients with highly active disease and in those who showed poor adherence to oral treatment, were taking multiple drugs or were obese, and to prevent dosing errors, always taking into account the preferences of the patient	LE 4; GR D; LA 100%

6	The recommendation is to follow the indications for the starting dose and increases and reductions applicable to the oral formulation	LE 5; GR D; LA 81%
7	The panel recommends a dose of up to 25–30 mg/week of parenteral MTX	LE 5; GR D; LA 88%
8	In accordance with the available pharmacokinetic data, the equivalences of the doses would be the same up to 15 mg; for 20 mg of oral MTX, the equivalent dose of parenteral MTX would be 15 mg and for 25 mg of oral MTX, 20 mg of parenteral MTX	LE 2b; GR B; LA 100%
9	<u>Subcutaneous MTX can be cost-effective in early RA in MTX-naïve patients</u>	LE 2a; GR B; LA 94%
10	Parenteral administration can increase adherence to MTX	LE 2b; GR B; LA 94%
11	<u>Education in self-administration results in a high rate of adherence to treatment, satisfaction, autonomy and favors correct administration</u>	LE 2b; GR B; LA 100%

GR, grade of recommendation; LA, level of agreement; LE, level of evidence; mg, milligram; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis.

Συμπεράσματα

Έναρξη με SC ή per os MTX



Αύξηση της δόσης (20-30 mg/εβδομάδα) ανά μήνα και υποχρεωτική sc χορήγηση



Προσθήκη βιολογικού παράγοντα



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

