

Μεθοτρεξάτη: Νέα μορφή, νέα δεδομένα, βελτιστοποίηση της θεραπείας

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Μεθοτρεξάτη (MTX): Νέα μορφή, νέα δεδομένα, βελτιστοποίηση της θεραπείας

Θέματα:

- Η θέση της MTX στη θεραπεία της RA
- Κλινικά δεδομένα από τη χρήση της παρεντερικής χορήγησης MTX στην RA
- Νεότερα δεδομένα στο μηχανισμό δράσης και την φαρμακοκινητική της MTX
- Συμπεράσματα

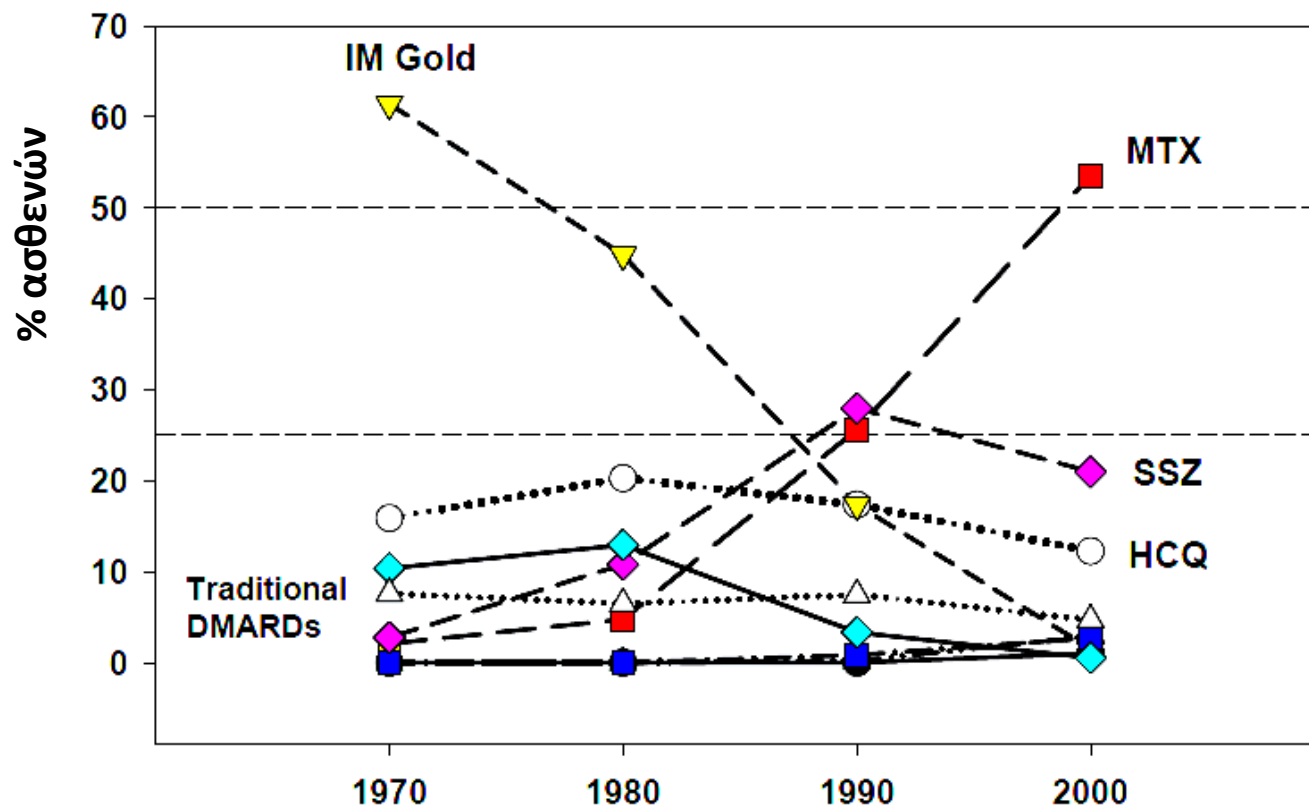
Η μελέτη QUEST-RA (Quantitative Patient Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis)

- Αναδρομική ανάλυση των αρχείων 8792 ασθενών από 90 κλινικές σε 33 χώρες με στόχο την επισκόπηση της κλινικής κατάστασης και θεραπείας των ασθενών με RA

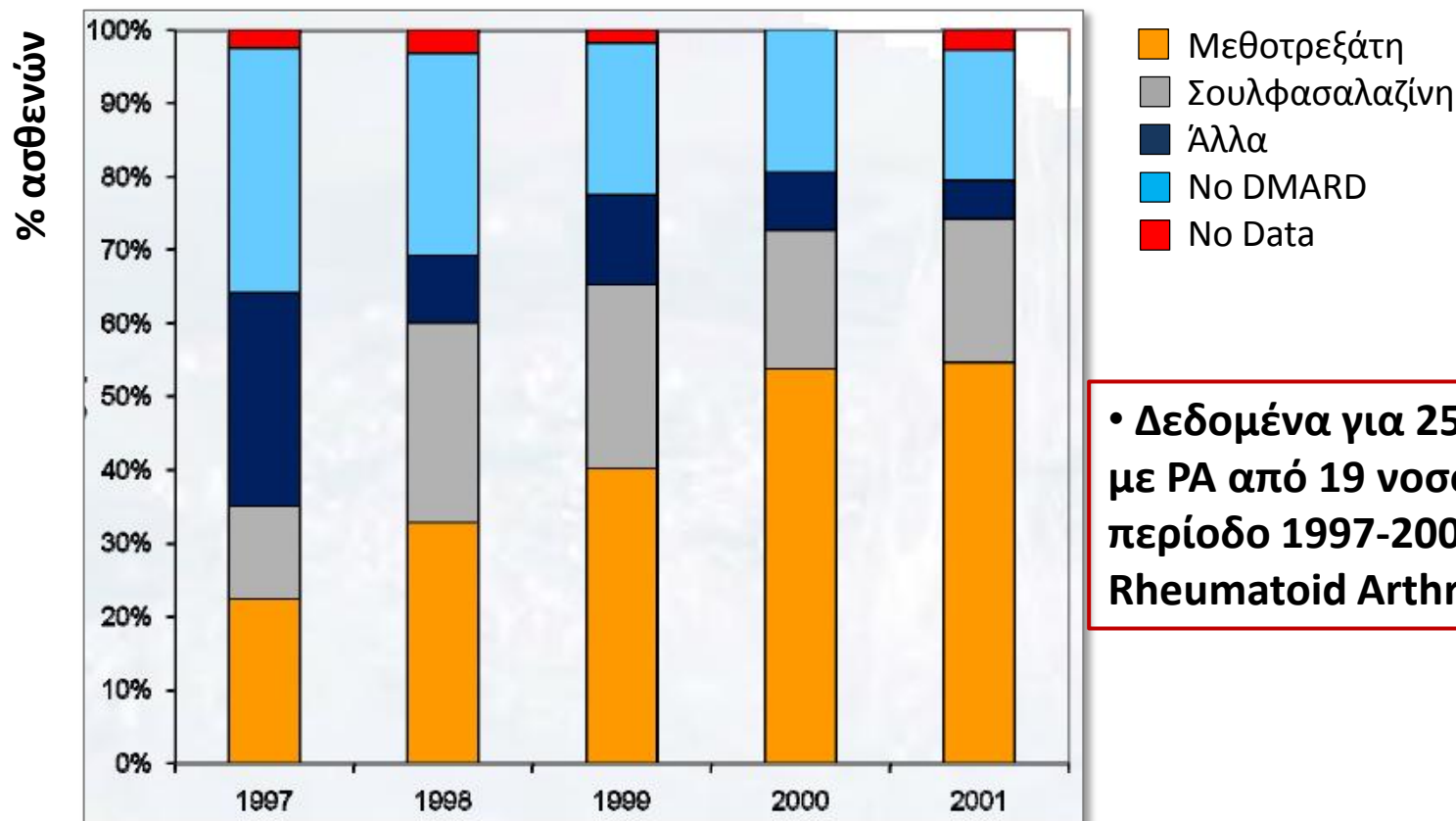


Εκτός Ευρώπης:
ΗΠΑ, Καναδάς,
Αργεντινή, Βραζιλία,
Ιαπωνία, ΗΑΕ, Ινδία,
Ν. Κορέα, Αίγυπτος,
Κένυα, Μαρόκο

Η μελέτη QUEST-RA: Η μεθοτρεξάτη γίνεται το πρώτο DMARD που συστήνεται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα



Με ποιο DMARD ξεκίνησε η θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στη Σουηδία κατά τη διάρκεια των ετών 1997-2001



• Δεδομένα για 2584 ασθενείς με ΡΑ από 19 νοσοκομεία την περίοδο 1997-2001 (Swedish Rheumatoid Arthritis Register)

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί τη βάση της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Mod Rheumatol (2008) 18:228–239
DOI 10.1007/s10165-008-0056-x

REVIEW ARTICLE

Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs

Tuulikki Sokka · Minja Envalds · Theodore Pincus

Το ποσοστό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έχουν λάβει μεθοτρεξάτη ξεπέρασε σταδιακά το 85% και συνεχώς αυξάνεται

Δεδομένα 5499 ασθενών από 61 κέντρα σε 21 χώρες (Ευρώπη και Αμερική)

DMARD	(%)
Prednisone	72
Intramuscular gold	23
Antimalarials	42
Sulfasalazine	46
Methotrexate	86
Any biological agent	24
Leflunomide	22
Cyclosporin A	9.6
Azathioprine	7.5
D-penicillamine	6.9

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί τη βάση της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

“Methotrexate is considered the anchor drug in rheumatoid
arthritis”

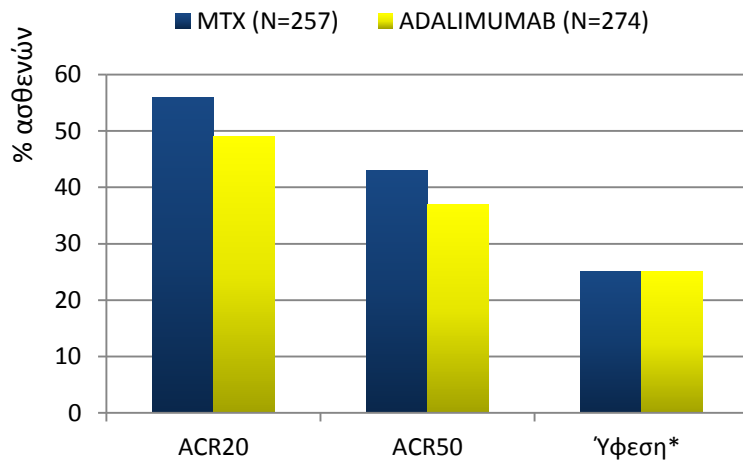
Recommendations

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

Καμία άλλη θεραπεία δεν έχει ξεπεράσει τη μεθοτρεξάτη σε αποτελεσματικότητα

Η μελέτη PREMIER

A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment

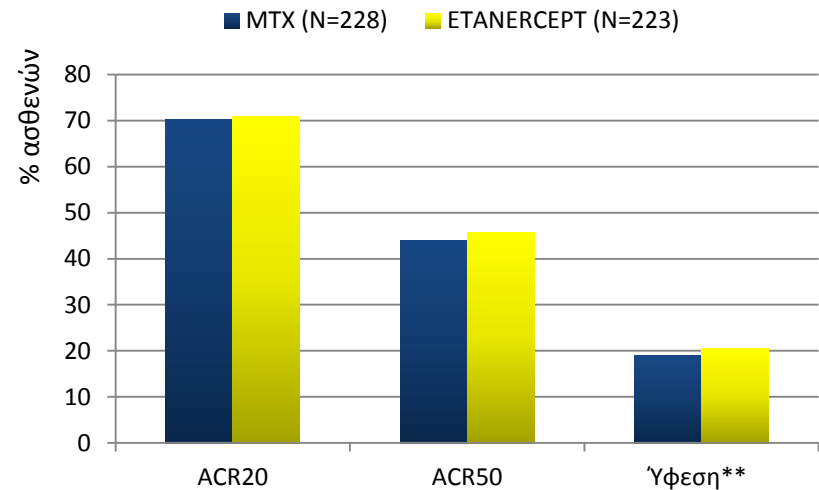


* DAS28<2.6 στους 24 μήνες θεραπείας

Breedveld et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37

Η μελέτη TEMPO

Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis



** DAS28<2.6 στους 36 μήνες θεραπείας

van der Heijde et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:3928-3939

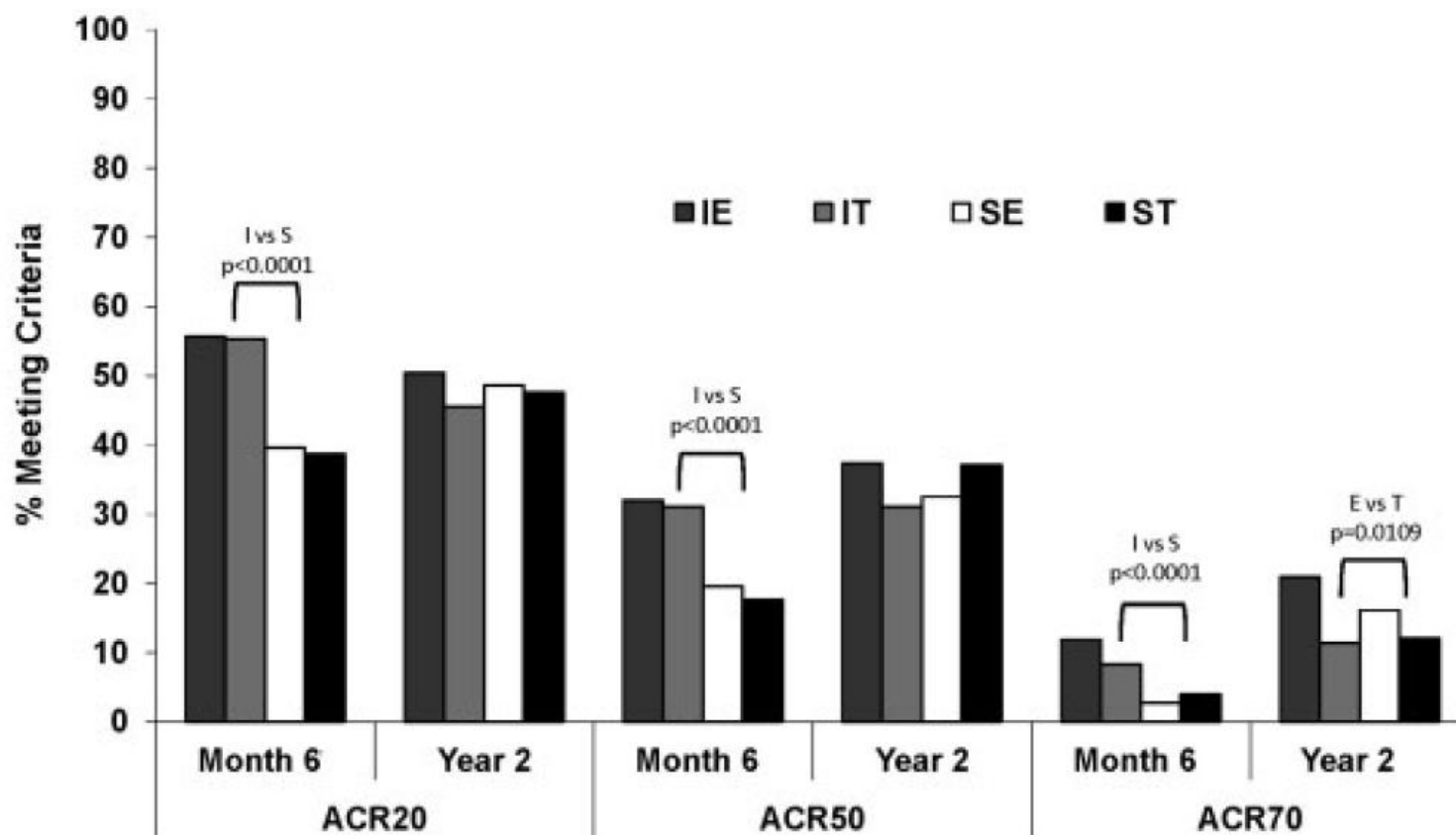
A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis

The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial

4 αρχικά σχήματα, 2 έτη παρακολούθησης:

- MTX ($\leq 20\text{mg/w}$) + σουλφασαλαζίνη (1000 - 2000mg/d) + υδροξυχλωροκίνη ($\leq 400\text{mg/w}$)
- MTX + Etanercept
- MTX μονοθεραπεία και αλλαγή σε 6 μήνες εάν ο DAS28 είναι ≥ 3.2

Δεν υπάρχει κλινική υπεροχή της Anti-TNF αγωγής σε κανένα χρονικό σημείο έναντι της τριπλής θεραπείας



Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis

Katrina E. Donahue, MD, MPH; Gerald Gartlehner, MD, MPH;
Daniel E. Jonas, MD, MPH; Linda J. Lux, MPA; Patricia Thieda, MA;
Beth L. Jonas, MD; Richard A. Hansen, PhD; Laura C. Morgan, MA; and
Kathleen N. Lohr, PhD

- Δεδομένα από 23 συγκριτικές μελέτες με τουλάχιστον 100 ασθενείς και 12 εβδομάδες παρακολούθηση η καθεμία
- Η μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη και σουλφασαλαζίνη εμφανίζει παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα η οποία δεν διαφέρει από τη μονοθεραπεία με βιολογικούς παράγοντες
- Ο συνδυασμός των βιολογικών παραγόντων με τη μεθοτρεξάτη συνοδεύεται από μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα έναντι της μονοθεραπείας είτε με μεθοτρεξάτη είτε με βιολογικό παράγοντα

Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis

Kalle J. Aaltonen¹, Liisa M. Virkki², Antti Malmivaara³, Yrjö T. Konttinen^{2,4*}, Dan C. Nordström⁵, Marja Blom⁶

¹ Faculties of Pharmacy and Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland, ² Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland, ³ Centre for Health and Social Economics, National Institute for Health and Welfare (THL), Helsinki, Finland, ⁴ COXA Hospital for Joint Replacement, Tampere, Finland, ⁵ Helsinki University Central Hospital (HUCH), Helsinki, Finland, ⁶ Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Helsinki, Finland

- Μετα-ανάλυση 26 διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών
- Η μονοθεραπεία με MTX δεν διαφέρει σε κλινική αποτελεσματικότητα (ACR20, ACR50, ACR70) από τη μονοθεραπεία με βιολογικούς παράγοντες
- “MTX performs nearly identically considering both efficacy and safety aspects with a margin of costs”

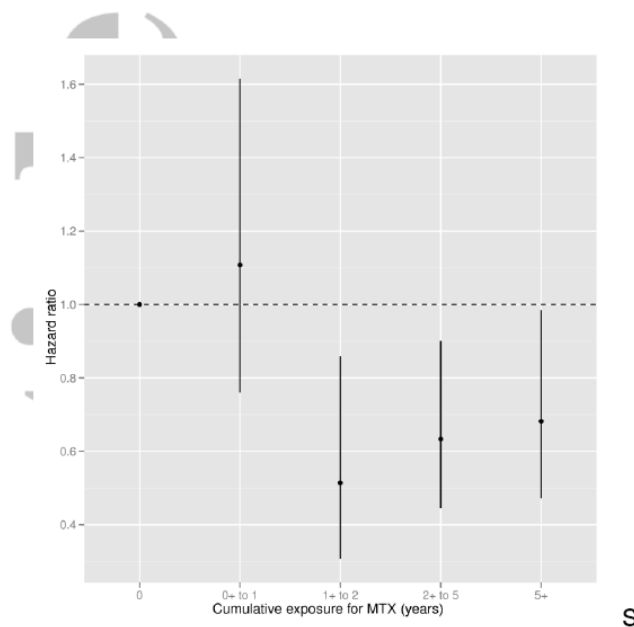
«It can be truly said that the use of methotrexate to treat RA has transformed rheumatology as a specialty and raised therapeutic expectations for our patients and, for pharmaceutical companies developing new therapeutic agents, raised the bar for registration of new drugs»

**OLD DRUGS CAN LEARN NEW TRICKS
METHOTREXATE AND ITS MECHANISM OF ACTION
*BY BRUCE N. CRONSTEIN, MD***

RHEUMATOLOGIST 2011

MTX και επιβίωση στην RA

- 5626 ασθενείς με RA παρακολούθηση για 25 έτη, 666 θάνατοι στο διάστημα αυτό
- Η χρήση της MTX για διάστημα μεγαλύτερο του έτους διαπιστώθηκε ότι συνδυάζεται με μείωση της θνητότητας κατά 70%



Σε τι δόσεις, ποια μορφή της MTX και γιατί;

Efficacy of methotrexate in comparison to biologics in rheumatoid arthritis

R. Rau

- Η μονοθεραπεία με MTX δεν διαφέρει σε άμεση σύγκριση με ACR και EULAR κριτήρια σε κλινική αποτελεσματικότητα από τη μονοθεραπεία με βιολογικούς παράγοντες
- Η έναρξη της MTX από πολύ χαμηλές δόσεις (7.5-10 mg/εβδομάδα) και η βραδεία άνοδός της σε υψηλότερες δόσεις καθυστερούν την εμφάνιση της κλινικής της αποτελεσματικότητας

“η αποτελεσματικότητα της MTX ίσως έχει υποεκτιμηθεί λόγω της πολύ χαμηλής αρχικής της δόσης”

Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative

- 751 ρευματολόγοι από 17 χώρες (Ευρώπη, Αμερική, Αυστραλία) κατέθεσαν τις απόψεις τους σχετικά με τη χρήση της MTX στη ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά από διεξοδική έρευνα της βιβλιογραφίας
- Κατέληξαν σε κοινά αποδεκτές συστάσεις μετά από μεταξύ τους συζήτηση

Συμπεράσματα

- Υψηλότερες αρχικές δόσεις MTX (12.5-20 mg/εβδομάδα) έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικές από μικρότερες δόσεις (5-10 mg/εβδομάδα) χωρίς πρόσθετη τοξικότητα
- Η κλινική αποτελεσματικότητα της MTX είναι δοσο-εξαρτώμενη

Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature

K Visser, D van der Heijde

- Συστηματική ανασκόπηση όλης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας (38 τυχαιοποιημένες μελέτες)
- με στόχο τον καθορισμό της βέλτιστης δόσης χορήγησης της MTX σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

- Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 15 mg/εβδομάδα
- Η δόση αυτή θα πρέπει να ανεβαίνει κατά 5 mg/μήνα
- Η δόση συντήρησης θα πρέπει να φτάνει τα 25-30 mg/εβδομάδα

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

Η άμεση και επιθετική θεραπεία με *υψηλές δόσεις MTX (20-30 mg/εβδομάδα)* εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα συγκριτικά με *μικρότερες δόσεις (7.5-15 mg/εβδομάδα)*

Prospective study of methotrexate treatment for rheumatoid arthritis treated legitimately according to the government recommended 8 mg/week dose

- 176 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έλαβαν 8 mg/εβδομάδα MTX για 24 μήνες
- 63.5% των ασθενών δεν παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια της EULAR
- Ο ακτινογραφικός έλεγχος έδειξε ότι η καταστροφή των αρθρώσεων προχώρησε σημαντικά
- Οι μικρές δόσεις MTX είναι σαφώς αναποτελεσματικές και απομακρύνουν τη θεραπεία από το στόχο της

Η per os χορήγηση της MTX χαρακτηρίζεται από μέτρια βιοδιαθεσιμότητα

- Η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση είναι περίπου 70% για δόσεις έως 10 mg/m²
- Σε υψηλότερες δόσεις η βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται δραματικά εξαιτίας του κορεσμού του μηχανισμού απορρόφησης της MTX
- Έχει αποδειχθεί ότι μετά από per os χορήγηση σε δόσεις ≥ 12 mg/m², η MTX δεν απορροφάται ικανοποιητικά

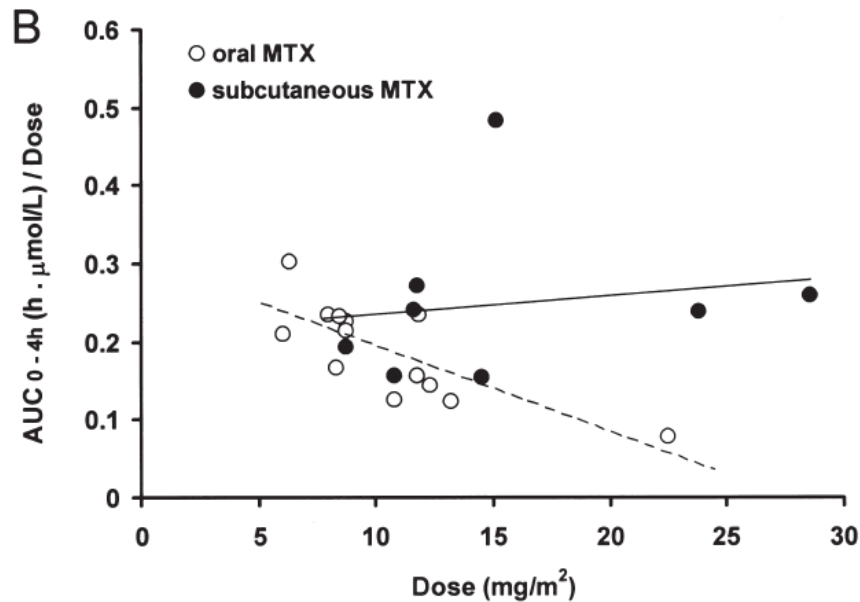
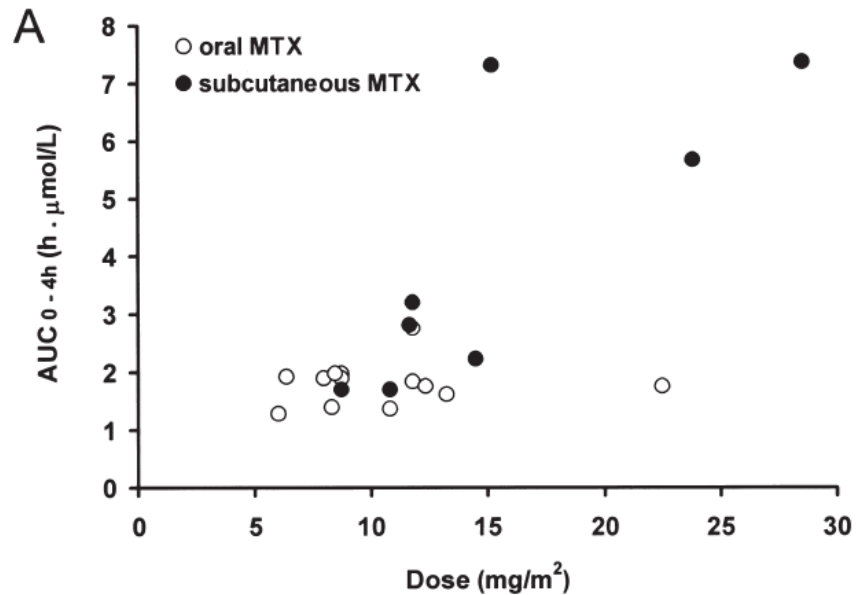
Η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση είναι απρόβλεπτη

- Στους ενήλικες η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση κυμαίνεται μεταξύ

■ **21-96%**

- Σε παιδιά, η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση κυμαίνεται μεταξύ

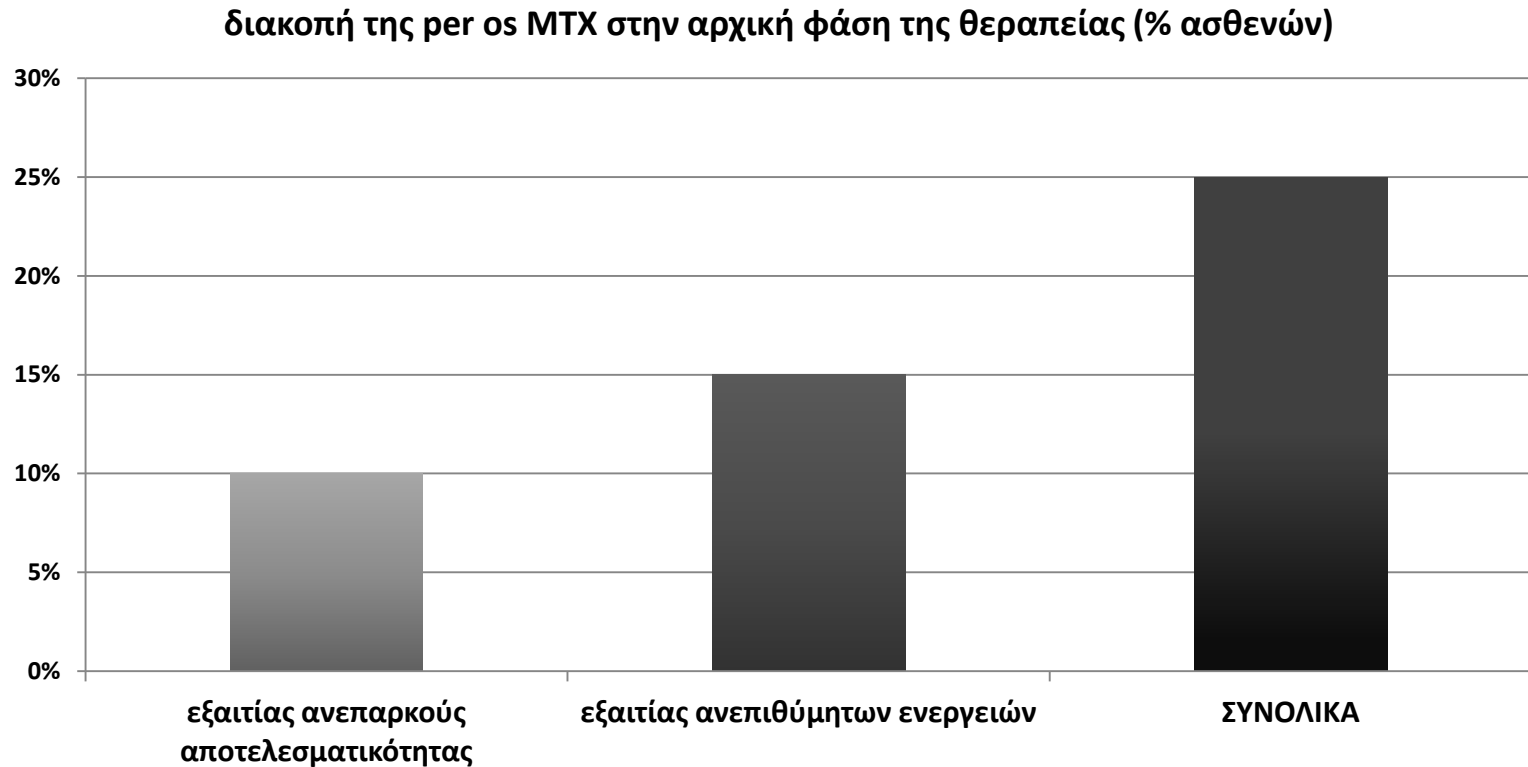
■ **23-95%**



Βιοδιαθεσιμότητα per os και sc MTX σε νεανική αρθρίτιδα

- Η per os χορήγηση είναι αποτελεσματική σε μικρές δόσεις MTX
- Σε χορήγηση υψηλότερων δόσεων παρουσιάζεται το φαινόμενο του κορεσμού στην εντερική απορρόφηση, επομένως η παρεντερική οδός είναι απαραίτητη όταν απαιτούνται υψηλότερες δόσεις

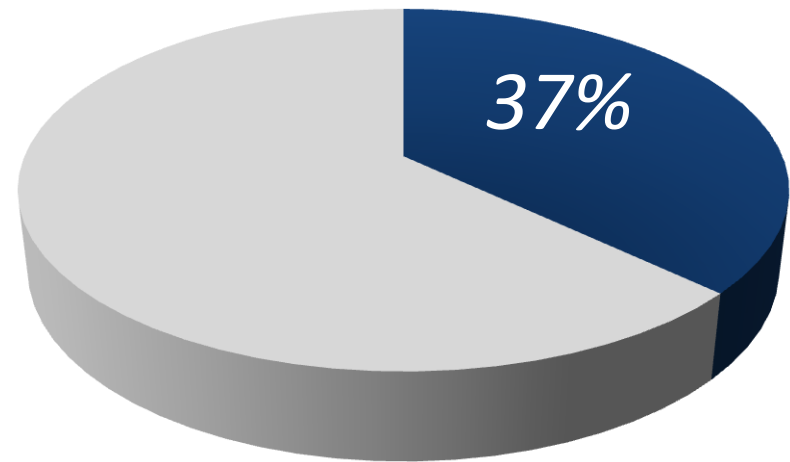
Περίπου 1 στους 4 ασθενείς διακόπτει την per os MTX ήδη από την αρχική φάση της θεραπείας



Η συμμόρφωση των ασθενών που λαμβάνουν per os MTX είναι εξαιρετικά πτωχή

Μόλις **37%** των ασθενών
συνεχίζουν την per os MTX
για 5 έτη συνεχούς
χορήγησης
εξαιτίας των πολλών
δυσκολιών στην προσπάθεια
χορήγησης των αναγκαίων
υψηλών δόσεων

■ συμμόρφωση για 5 έτη συνεχούς χορήγησης
■ μη συμμόρφωση



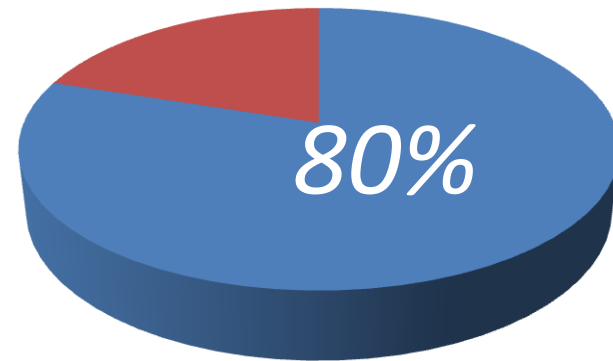
N=285 ασθενείς

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

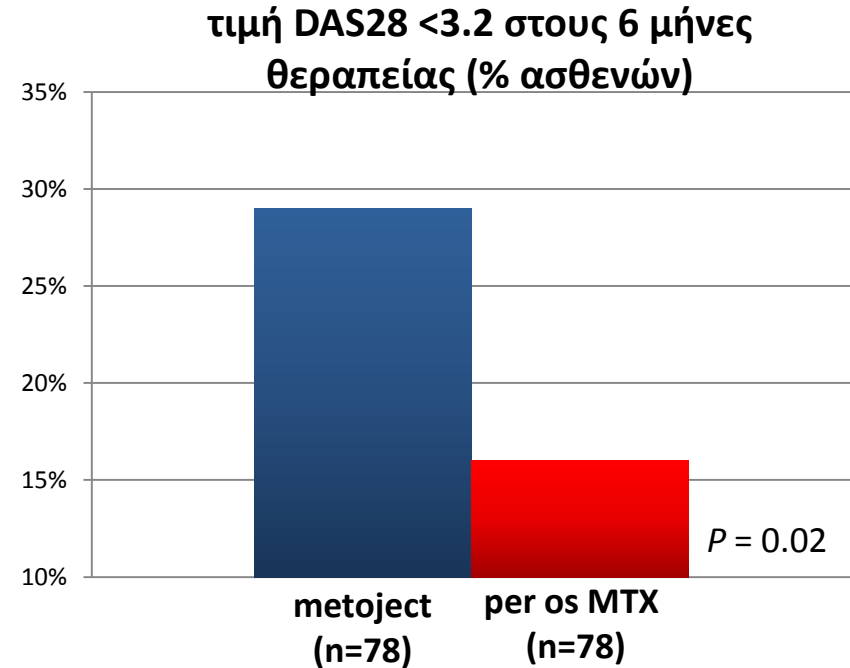
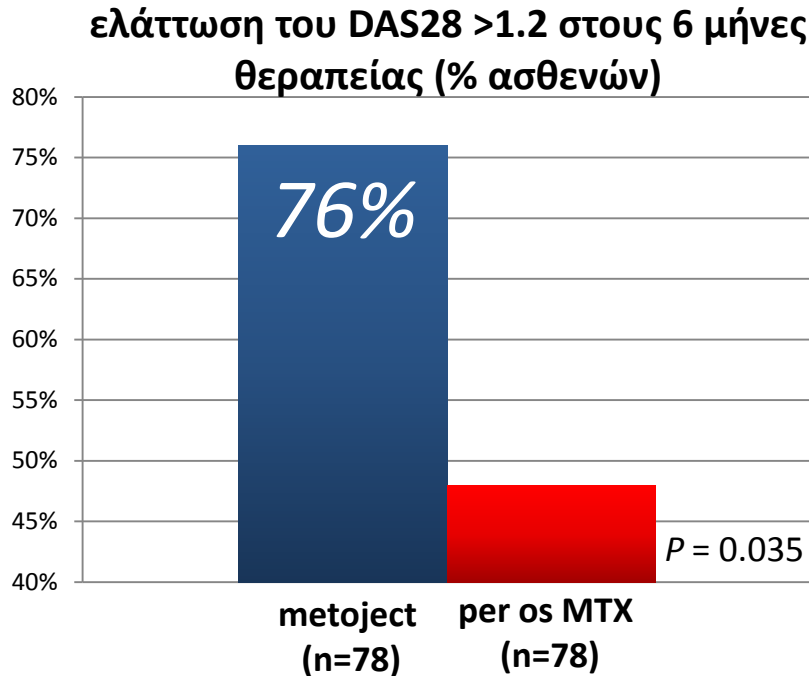
80% των ασθενών συνεχίζουν τη θεραπεία με metoject® για περισσότερα από 4 έτη συνεχούς χορήγησης εξαιτίας του εύκολου τρόπου χορήγησης, του απλού δοσολογικού σχήματος και της εξαιρετικά καλής ανοχής του

- συμμόρφωση για >4 έτη συνεχούς χορήγησης
- μη συμμόρφωση



N=150 ασθενείς

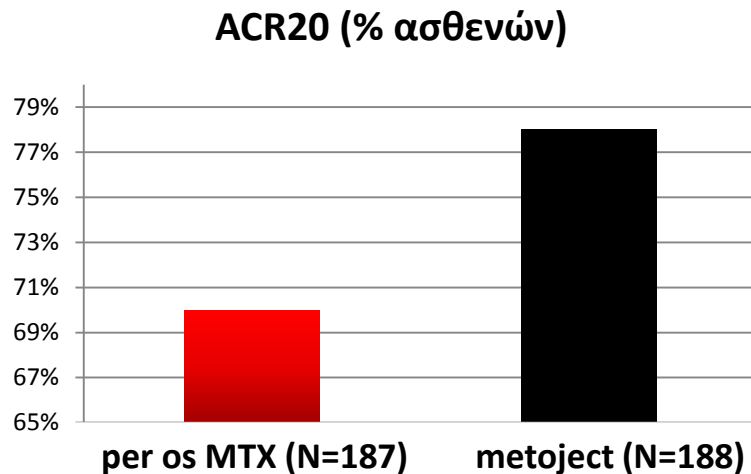
Κλινική αποτελεσματικότητα του metoject vs. της per os χορήγησης της MTX (I)



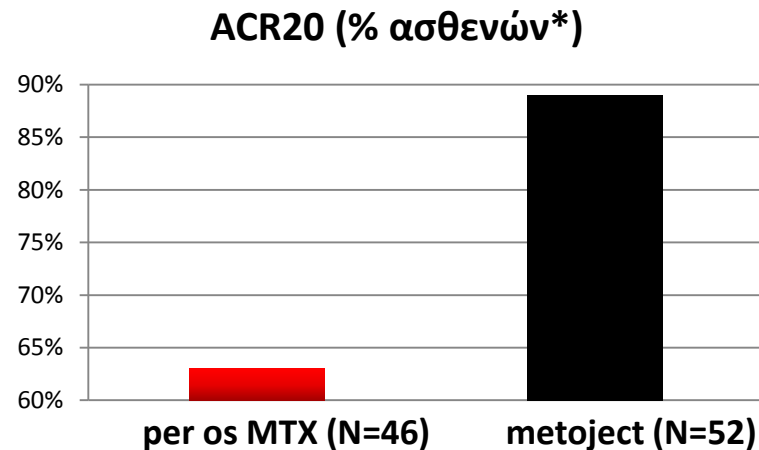
Περισσότεροι από 3 στους 4 ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται αρχικώς στην per os MTX, ανταποκρίνονται μετά από χορήγηση metoject

Κλινική αποτελεσματικότητα του metoject vs. της per os χορήγησης της MTX (II)

- Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη
- 375 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (DAS28 ≥ 4) τυχαιοποιήθηκαν είτε σε metoject είτε σε per os χορήγηση της ίδιας δόσης MTX



$P < 0.05$ (24 εβδομάδες θεραπείας)



$P < 0.05$ (24 εβδομάδες θεραπείας)

* Ασθενείς με διάρκεια νόσου > 1 έτος

Κλινική αποτελεσματικότητα του metoject vs. της per os χορήγησης της MTX (III)

- 33 ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε 17.5 mg/εβδομάδα per os MTX συνέχισαν με metoject
- Η αρχική δόση των 7.5 mg/εβδομάδα αυξήθηκε προοδευτικά κατά 2.5 mg κάθε 2^η εβδομάδα μέχρι τα 25 mg/εβδομάδα
- Μετά από 12 εβδομάδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του DAS28 ($P=0.015$)
- Ακόμα μεγαλύτερη μείωση του DAS28 παρατηρήθηκε μετά από 24 εβδομάδες ($P=0.014$)

Κλινική αποτελεσματικότητα του metoject vs. της per os χορήγησης της MTX (IV)

143 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πέρασαν από metoject σε per os χορήγηση της ίδιας δόσης MTX

Κλινική παράμετρος	Ποσοστό ασθενών με σημαντική επιδείνωση (%)
Πρωινό άλγος	49%
Πρωινή δυσκαμψία	64%
Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας	63%
Άλγος αρθρώσεων	71%
Οίδημα αρθρώσεων	59%

Η επαναφορά σε metoject οδήγησε σε σημαντική κλινική βελτίωση και ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κλινική αποτελεσματικότητα του metoject vs. της per os χορήγησης της MTX (V)

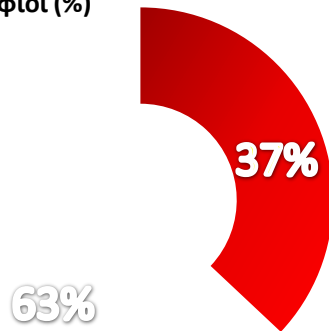
- 8 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που βρίσκονταν σε ύφεση για τουλάχιστον 3 έτη πέρασαν από metoject σε per os χορήγηση της ίδιας δόσης MTX
- 3-10 εβδομάδες μετά παρουσίασαν υποτροπή: αύξηση του DAS28 κατά 3.1 μονάδες (από 1.8 σε 4.9)
- Εντός 2 μηνών από την επαναφορά του metoject παρουσίασαν σημαντική κλινική βελτίωση: ελάττωση του DAS28 κατά 1.5 μονάδες (από 4.9 σε 3.4)

USE OF PARENTERAL METHOTREXATE SIGNIFICANTLY REDUCES THE NEED FOR BIOLOGICAL THERAPY

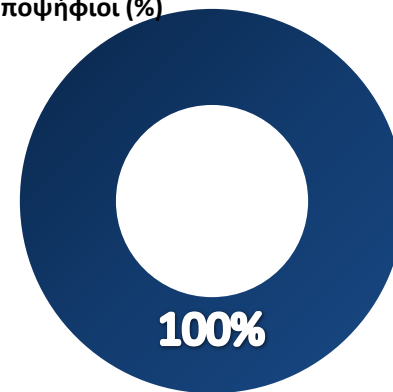
Ασθενείς που αποτυγχάνουν αρχικώς στην per os MTX εξαιτίας είτε ανεπαρκούς κλινικής αποτελεσματικότητας είτε ανεπιθύμητων ενεργειών και κρίνονται υποψήφιοι για συγχορήγηση βιολογικού DMARD...

Προοπτική μελέτη 30 ασθενών με μέση διάρκεια νόσου 15.3 έτη που διέκοψαν την per os MTX εξαιτίας είτε ανεπαρκούς ανταπόκρισης (N=23) είτε ανεπιθύμητων ενεργειών (N=7) προ metoject μετά από 6 μήνες σε metoject

■ ασθενείς υποψήφιοι για βιολογικό DMARD* (%)
■ όχι υποψήφιοι (%)



■ ασθενείς υποψήφιοι για βιολογικό DMARD* (%)
■ όχι υποψήφιοι (%)



* σύμφωνα με τα κριτήρια της BSR (British Society for Rheumatology)

...απαλλάσσονται από τη συγχορήγηση βιολογικού DMARD μετά τη χορήγηση του metoject® σε υψηλές δόσεις (έως και 25 mg/εβδομάδα)

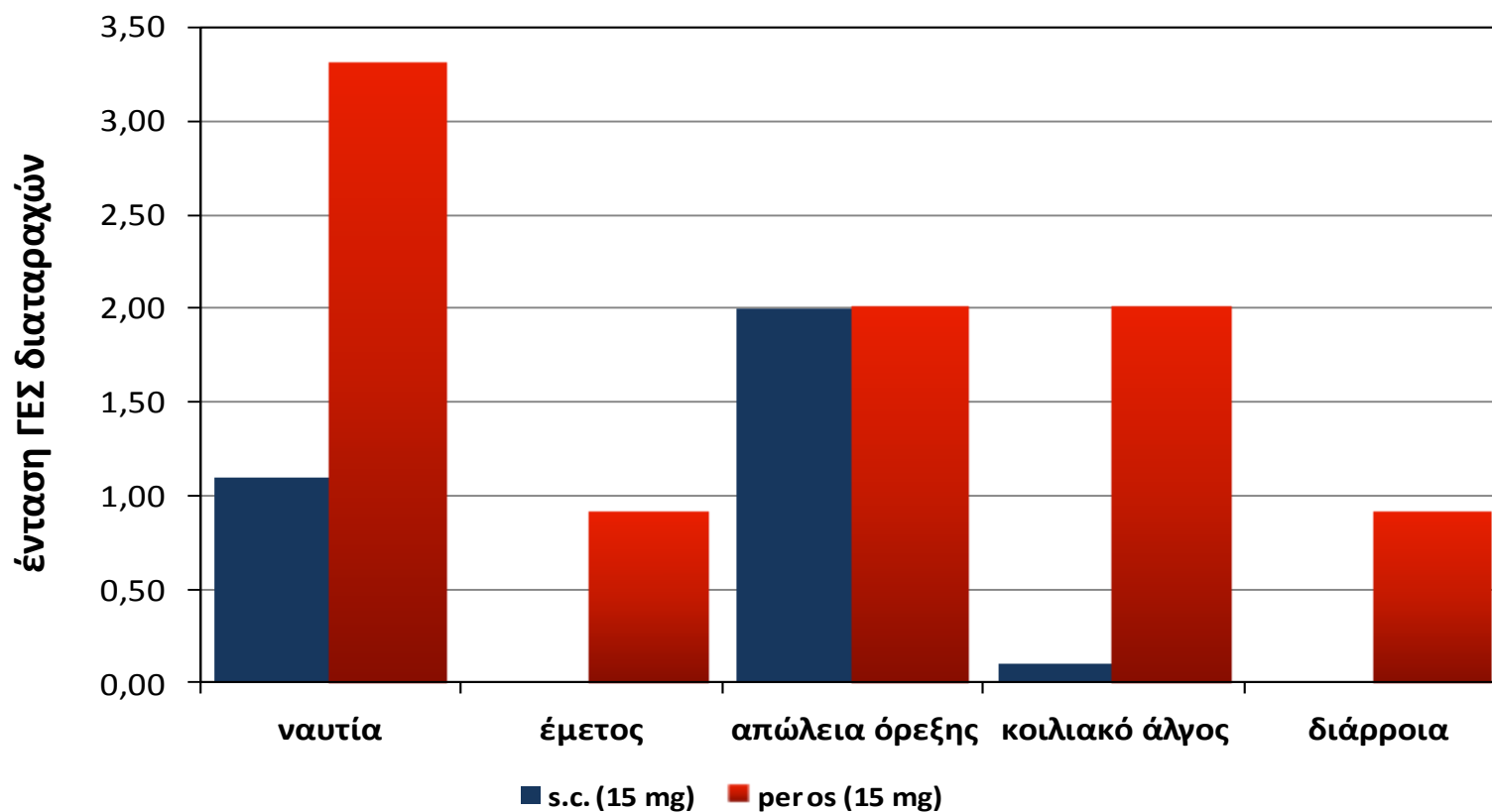
Η παρεντερική MTX μειώνει την ανάγκη αντι-TNF αγωγής μετά αποτυχία της MTX per os

32 ασθενείς με αδυναμία λήψης ή ανεπαρκή απάντηση στην MTX per os έλαβαν υποδόριο σχήμα. 16 ήταν αρχικά υποψήφιοι για αντι-TNF αγωγή, αλλά κανένας μετά 12 μήνες.

TABLE 1. Distribution of DAS28 scores before and after parenteral MTX treatment

Initial DAS	No. of patients	Final DAS <5.1 (n)	Final DAS <3.2 (n)	DAS improved by >1.2 (n)	P-value
All	32	28	12	23	<0.005
>5.1	16	14	5	15	<0.005
3.2–5.1	16	14	7	8	0.278

Γαστρεντερικές διαταραχές της per os MTX vs. metoject



Γαστρική δυσανεξία στην MTX

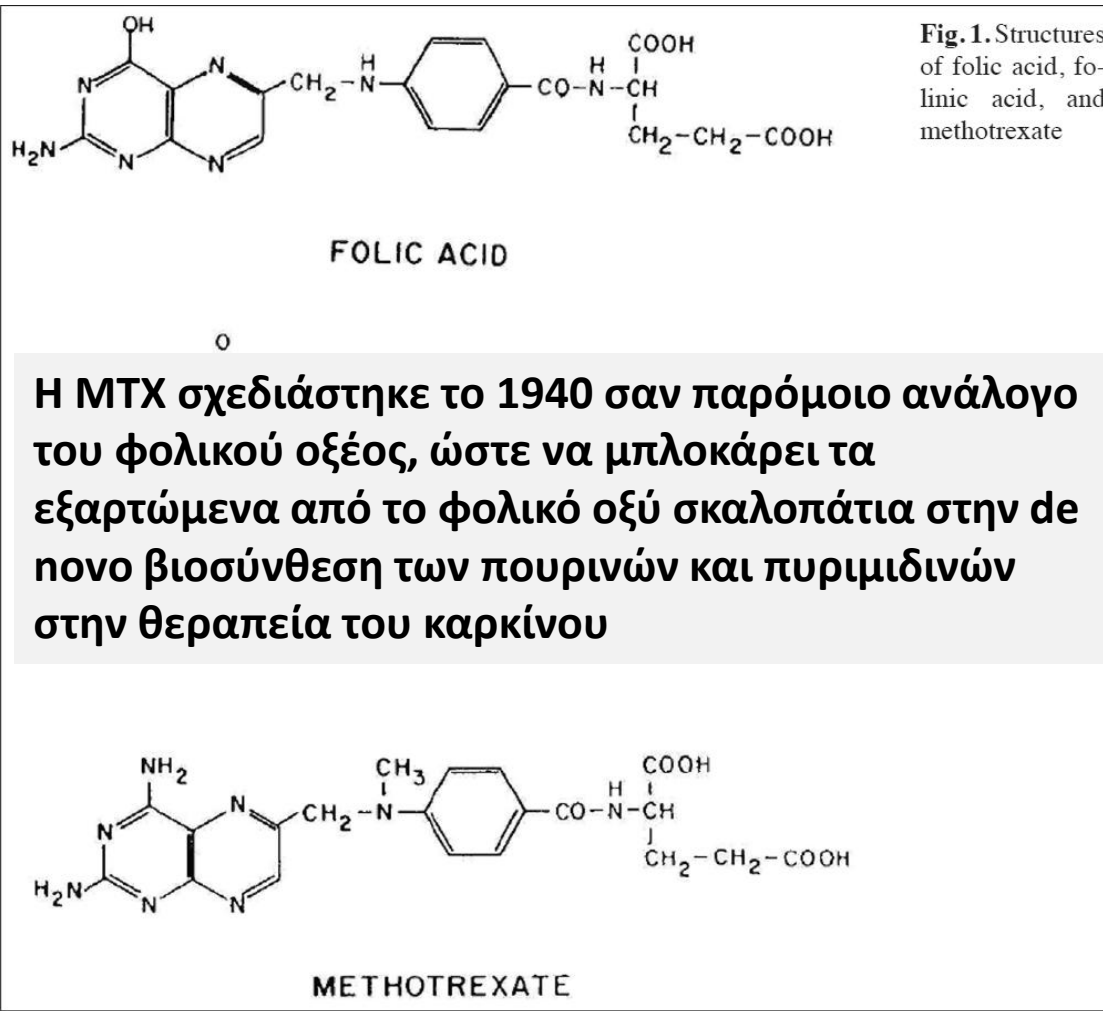
- 420 ασθενείς έλαβαν MTX per os για ΡΑ ή ΨΑ
- 28.6 % διέκοψαν την αγωγή λόγω γαστρικής δυσανεξίας
- Ο μέσος χρόνος διακοπής της MTX λόγω της γαστρικής δυσανεξίας ήταν 8.1 ± 11.5 μήνες από την έναρξη, με την πλειονότητα το πρώτο τρίμηνο
- Ποσοστό 52.6 % των ασθενών που άλλαξε σε παρεντερική χορήγηση συνέχισε την θεραπεία

Σύνοψη: per os MTX vs. metoject

	per os MTX	metoject
Επίτευξη υψηλών δόσεων για αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής	πρακτικά πολύ δύσκολη	Εφικτή λόγω υψηλής συγκέντρωσης και απορρόφησης
Βιοδιαθεσιμότητα	πτωχή, απρόβλεπτη (21-96%)	σταθερά >97%
Έλεγχος της δοσολογίας	?	επακριβής
Γαστρεντερικές διαταραχές	συχνές	σπάνιες
Συμμόρφωση ασθενών	πτωχή μόλις 37% στα 5 έτη	υψηλή >80% για περισσότερα από 4 έτη
Κλινική αποτελεσματικότητα	υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητα του metoject έναντι της per os MTX	

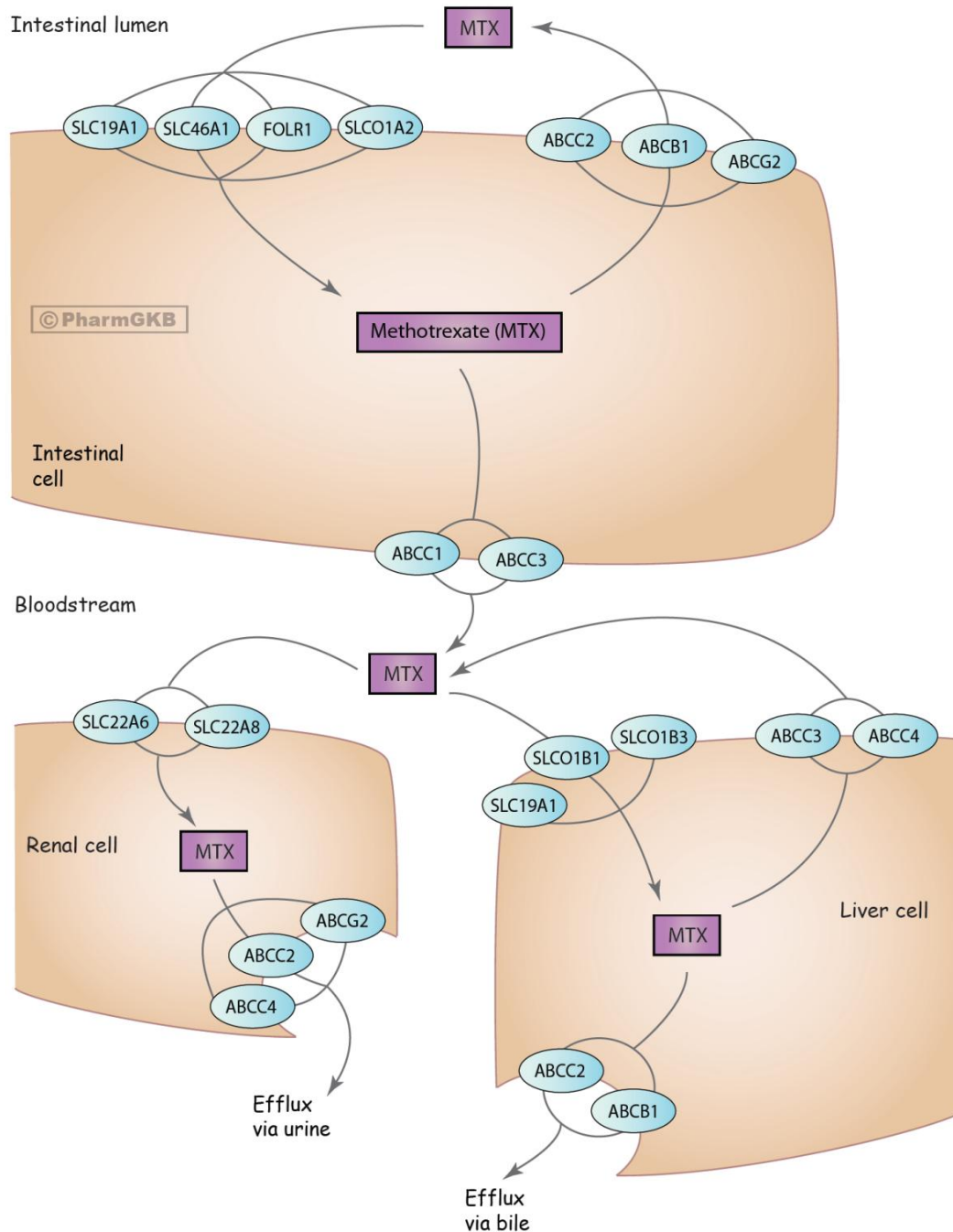
Η ΜΤΧ σε μοριακό επίπεδο

Η MTX είναι ανταγωνιστής του φολικού οξέος



Η MTX σχεδιάστηκε το 1940 σαν παρόμοιο ανάλογο του φολικού οξέος, ώστε να μπλοκάρει τα εξαρτώμενα από το φολικό οξύ σκαλοπάτια στην de novo βιοσύνθεση των πουρινών και πυριμιδινών στην θεραπεία του καρκίνου

- Η συγχορήγηση ΦΟ έχει σαν αποτέλεσμα μείωση κατά 80% των βλεννοδερματικών και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών της MTX
- Το όφελος στην αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι της τάξης του 35%

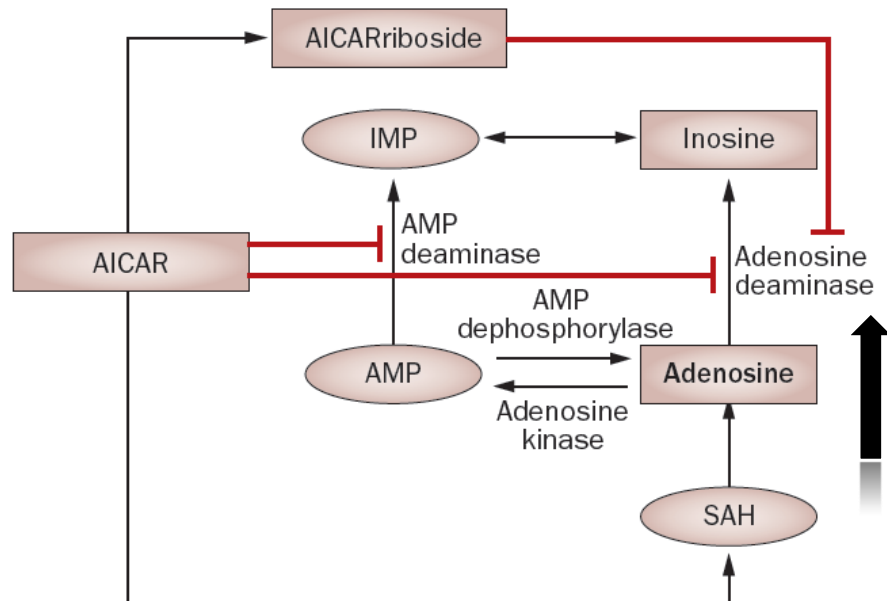


Μονοπάτια μεταφοράς και φαρμακοκινητική της MTX

- SLC19A1 solute carrier family 19 (folate transporter), member 1
- ABCC1 (ATP-binding cassette, subfamily C, member 1)

Μηχανισμός δράσης της MTX

Πιθανότερος μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσης της MTX είναι η αύξηση της αδενοσίνης



Η καφεΐνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αδενοσίνης, επομένως θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση στην MTX να διακόπτουν την καφεΐνη για αρκετές εβδομάδες πριν αλλάξουν θεραπεία

Φαρμακοκινητική της MTX

- Η MTX μεταβολίζεται ενδοκυττάρια από την πολυγλουταμολυσυνθετάση σε πολυγλουταμινικά παράγωγα (MTXPGs)
- Ως εκ τούτου 2-7 γλουταμινικά παράγωγα προστίθενται στο αρχικό φάρμακο
- Ανάλογα με τον αριθμό των παραγώγων χαρακτηρίζονται σαν MTXPGs βραχείας αλύσου (1-2), μακράς αλύσου (3) και πολύ μακράς αλύσου (4-5)
- Η δραστηριότητα της MTX εξαρτάται από την συγκέντρωση των MTXPGs στο εσωτερικό του κυττάρου αλλά και από το μέγεθος της αλύσου
- Ο χρόνος παραμονής των MTXPGs στο εσωτερικό του κυττάρου εξαρτάται από το μέγεθος της αλύσου. Όσο μεγαλύτερο το μέγεθός της τόσο αυξάνεται ο χρόνος παραμονής της μέσα σε αυτό

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα πολυγλουταμικά κλάσματα σαν δείκτης απάντησης στην MTX;

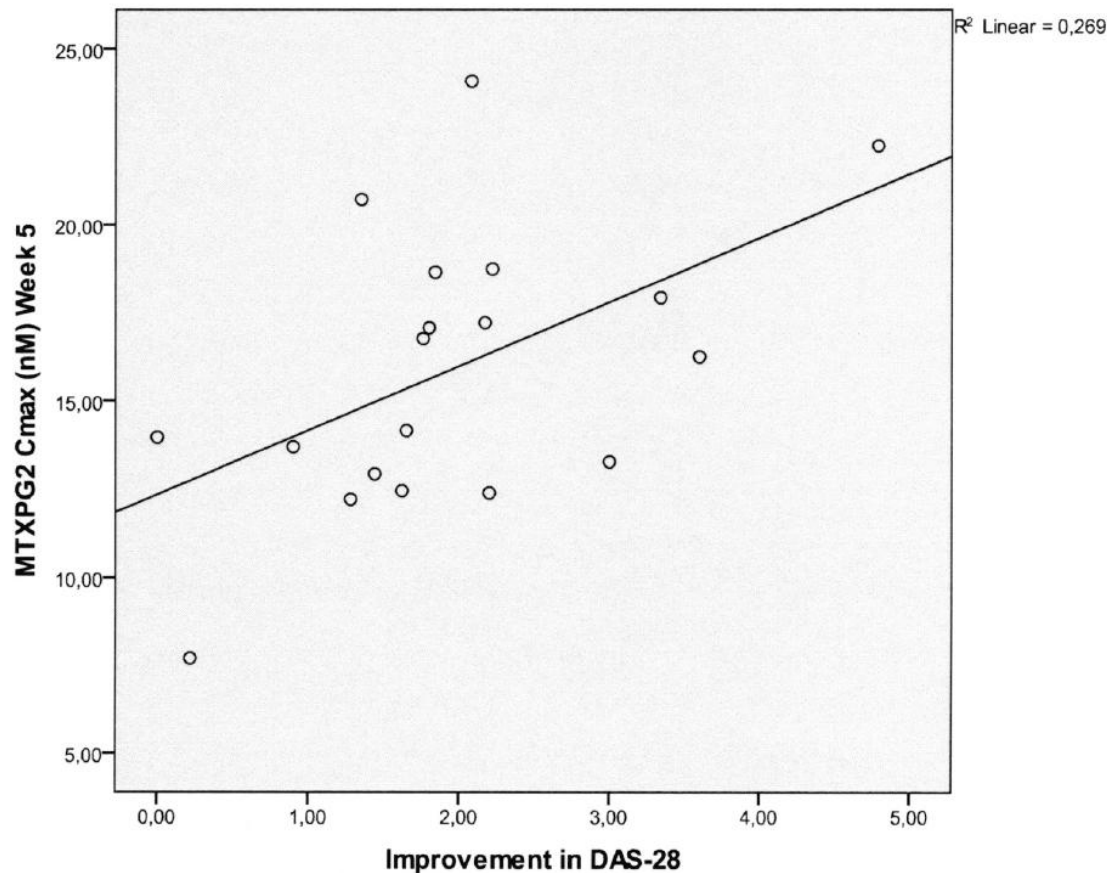


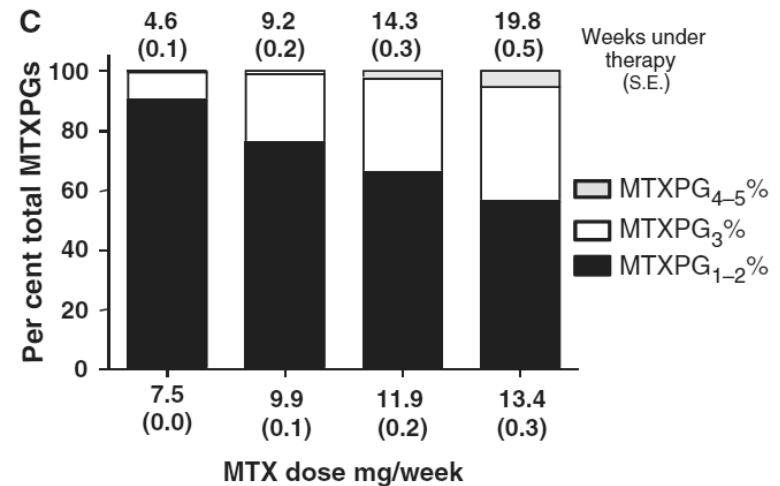
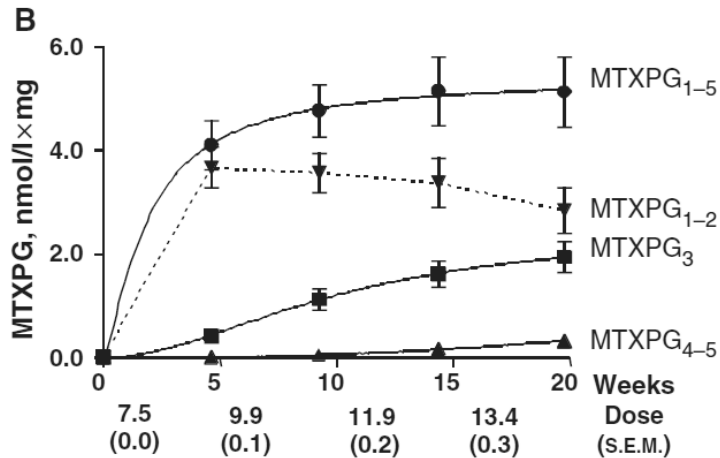
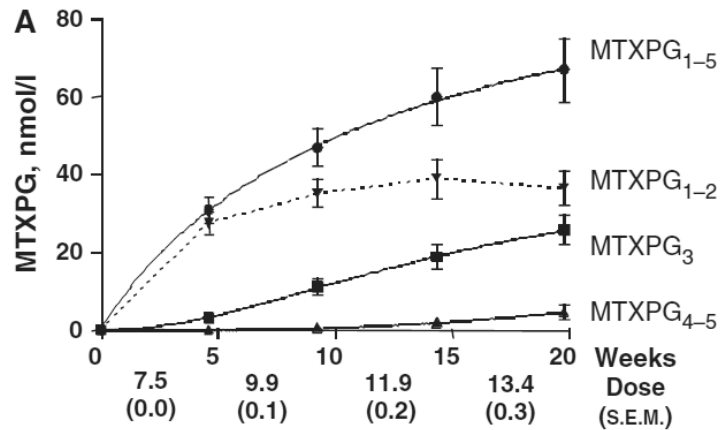
Fig. 3. Correlation of MTXPG2 (C_{max}, nM) at week 5 and improvement in DAS-28 over 16 weeks.

Original article

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

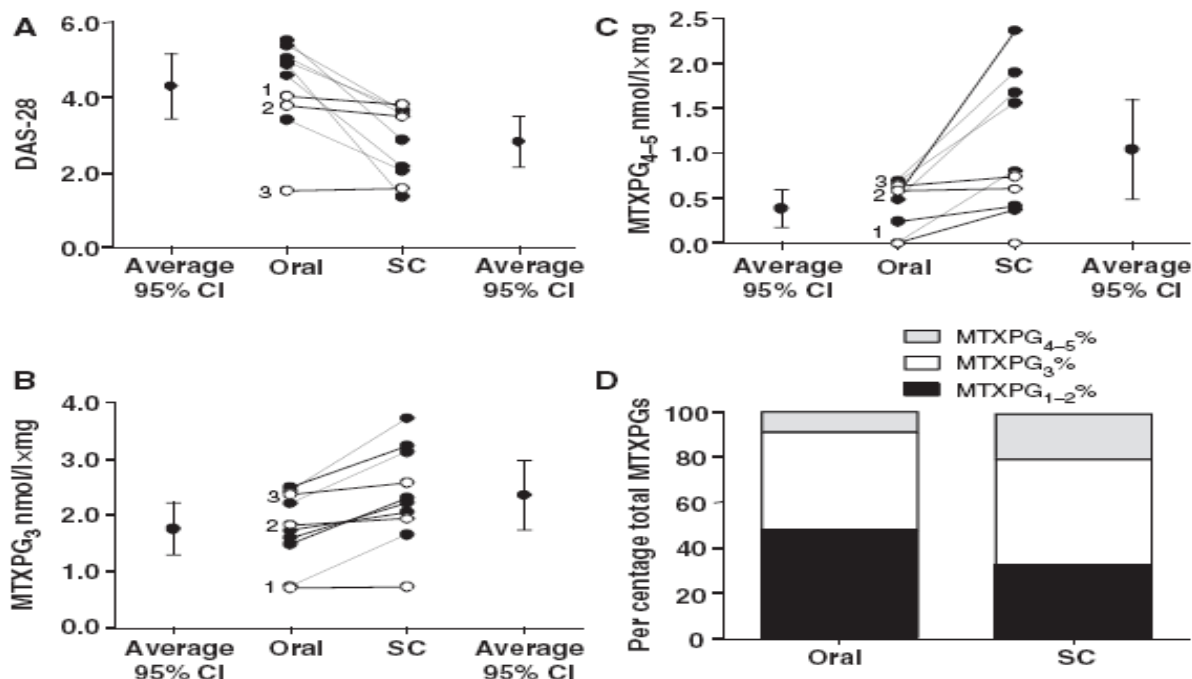
Thierry Dervieux¹, Rong Zablocki¹ and Joel Kremer²

Η MTX είναι προφάρμακο και η δράση της επιτελείται μέσω πολυγλουταμινικών κλασμάτων



Ο σχηματισμός MTXPGs μακράς και πολύ μακράς αλύσου εξαρτάται από την δόση χορήγησης αλλά και από τον χρόνο έκθεσης

Αλλαγή από per os σε sc MTX



- Μείωση του DAS28 κατά 31%
- Αύξηση του ποσοστού MTXPG3 κατά 37%
- Αύξηση του ποσοστού MTXPG4-5 κατά 132%
- Η μείωση στο DAS28 σχετίζεται με την αύξηση του ποσοστού των MTXPG3 και MTXPG4-5

Effects of Changing from Oral to Subcutaneous Methotrexate on Red Blood Cell Methotrexate Polyglutamate Concentrations and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

LISA K. STAMP, MURRAY L. BARCLAY, JOHN L. O'DONNELL, MEI ZHANG, JILL DRAKE, CHRISTOPHER FRAMPTON, and PETER T. CHAPMAN

Journal of Rheumatology 2011

- Η αλλαγή της οδού χορήγησης από per os σε SC MTX συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των MTXPGs μακράς και πολύ μακράς αλύσου, οι συγκεντρώσεις αυτές συσχετίζονται με σημαντική μείωση της ενεργότητας της νόσου
- Ο χρόνος σταθεροποίησης των γλουταμιτών μακράς αλύσου είναι πολύ μικρότερος σε σχέση με την per os, κάτι που εξηγεί το γιατί οι ασθενείς που ξεκινούν με sc MTX, έχουν πιο άμεση ανταπόκριση σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν per os

Σχετική βιοδιαθεσιμότητα της MTX σε per os και παρεντερική χορήγηση

Table I. Studies on the relative bioavailability of MTX after oral and parenteral administration.

Ref	Indication, Population	Group size	Comparison	Dose range	Result
(3)	RA, adults	10	PO vs IV MTX	15 mg single dose	BA PO/BA IV 0.67
(6)	RA, adults	15	PO vs SC MTX	25-40 mg weekly	BA PO/BA SC 0.64; higher coefficient of variation of BA PO vs BA SC: 32% vs 23%
(8)	RA, adults	9	PO vs SC, IM MTX	15 mg single dose	No difference in AUC _{0-170h} for PO, SC and IM administration
(11)	RA, adults	41	PO vs IV MTX	10 mg/m ²	BA PO/BA IV 0.70
(23)	JIA, children	17	PO vs SC MTX	0.19-0.94 mg/kg	Non-linear pharmacokinetics (C _{max} , AUC _{0-4h} vs dose and C _{max} /dose, AUC _{0-4h} /dose vs dose)
(24)	RA, adults	21	PO vs IM MTX; 7.5 mg start dose vs full dose	7.5 mg start dose Full dose (mean [SD]17 [3.8] mg MTX weekly)	Difference AUC start dose PO vs IM: 0% (NS) Difference AUC full dose PO vs IM: -11% (NS)
(25)	RA, adults	12	PO vs IM MTX		BA PO/BA IM 0.85 (oral solution) and 0.87 (tablet)

AUC: area under the plasma concentration versus time curve; BA: bioavailability; c_{max}: maximal plasma concentration; IM: intramuscular; JIA: juvenile idiopathic arthritis; PO: per os/oral; RA: rheumatoid arthritis; SC: subcutaneous.

Συμπεράσματα

Έναρξη με SC ή per os MTX



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



Προσθήκη βιολογικού παράγοντα



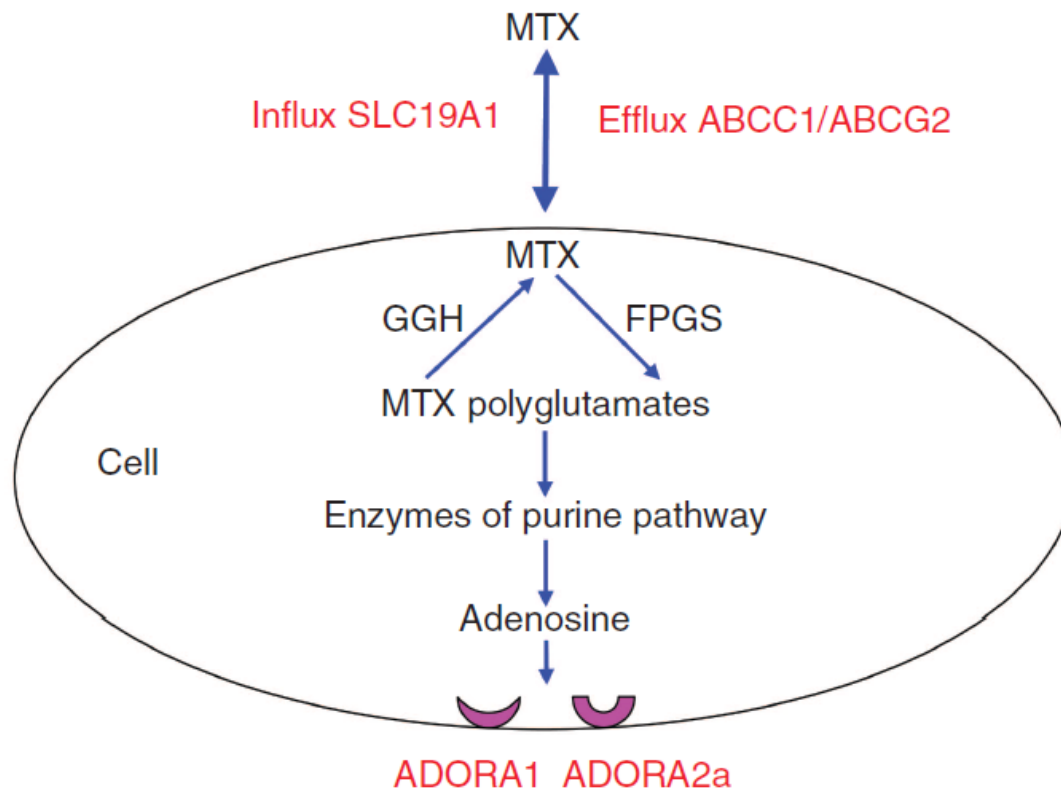


Figure 1. Methotrexate metabolic pathway. Methotrexate is transported into the cell via the folate carrier (SLC19A1). It can be actively transported out of the cell by the ATP-binding cassette transporters, ABCC1 and ABCG2. Within the cell, it undergoes polyglutamation (activation) before directly and indirectly inhibiting enzymes of the folate, purine, and pyrimidine pathways. Its final mechanism in psoriasis is likely to be mediated via adenosine receptors. The key transporters and receptors selected for study are highlighted in red. ABCC1, ATP-binding cassette, subfamily C, member 1; ABCG2, ATP-binding cassette, subfamily G, member 2; SLC19A1, solute carrier family 19, member 1; GGH, γ -glutamyl hydrolase; FPGS, folylpolyglutamate synthase; ADORA1, adenosine receptor A1; ADORA2a, adenosine receptor A2a.

Voraxaze

- The US Food and Drug Administration (FDA) has approved glucarpidase (*Voraxaze*, BTG International Inc) for the rapid and sustained reduction of toxic methotrexate levels because of impaired renal function.
- Methotrexate, a common chemotherapeutic agent, is often given in high doses to treat or prevent the recurrence of a number of malignant diseases, including leukemia, lymphoma, and osteosarcoma. Normally excreted by the kidneys, patients may be at risk for methotrexate toxicity if their renal function is impaired or if they have evidence of delayed methotrexate elimination.
- "Prolonged exposure to high levels of methotrexate can result in kidney and liver damage, severe mouth sores, damage to the lining of the intestine, skin rashes, and death due to low blood counts," said Richard Pazdur, MD, director of the Office of Hematology and Oncology Products in the FDA's Center for Drug Evaluation and Research, in a statement. "Voraxaze is an important new treatment option for cancer patients aimed at preventing these toxicities associated with sustained high levels of methotrexate."
- Glucarpidase is a recombinant enzyme that is able to rapidly decrease serum levels of methotrexate and thus reduce its concentration in most patients to below the threshold for serious toxicity. It lowers systemic methotrexate levels by rapidly causing methotrexate to convert to glutamate and DAMPA. Compared with methotrexate, DAMPA is 25 to 100 times less potent an inhibitor of dihydrofolate reductase (DHFR) and is significantly less cytotoxic.

Φαρμακοκινητική της MTX

A review of methotrexate pharmacokinetics / E.N. van Roon & M.A.F.J. van de Laar

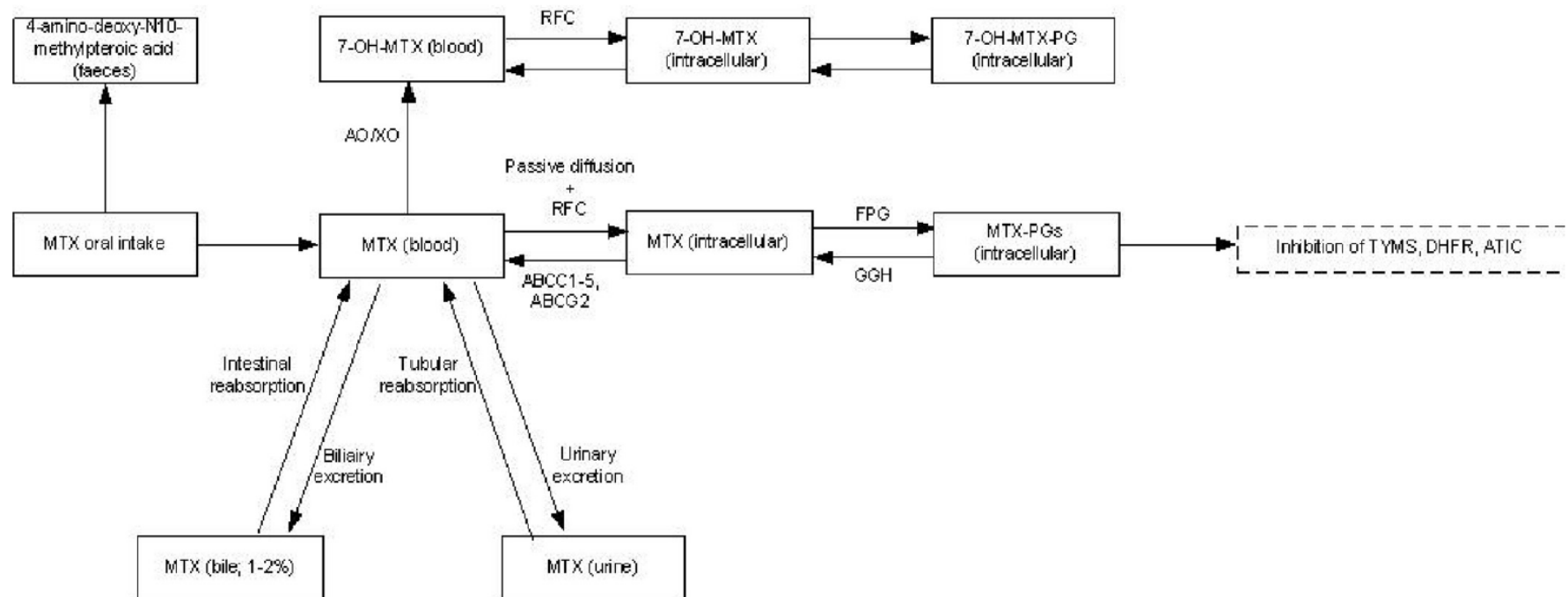


Fig. 1. Metabolic pathways of methotrexate.

ABCC /G: ATP-binding cassette (ABC) transporters; AO: aldehyde oxidase; ATIC: 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase; DHFR: dihydrofolate reductase; FPG: folylpolyglutamate synthase; GGH: gamma-glutamyl hydrolase; MTX: methotrexate; MTX-PG: polyglutamated form of methotrexate; RFC: reduced folate carrier; TYMS: thymidylate synthetase; XO: xanthine oxidase.