

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

**Η μεθοτρεξάτη στο κέντρο της
θεραπευτικής στρατηγικής**

**Π. Ε. Γεωργίου
Δ/ντής Ρευματολογικού Τμήματος
Γ.Ν.Πατρών**

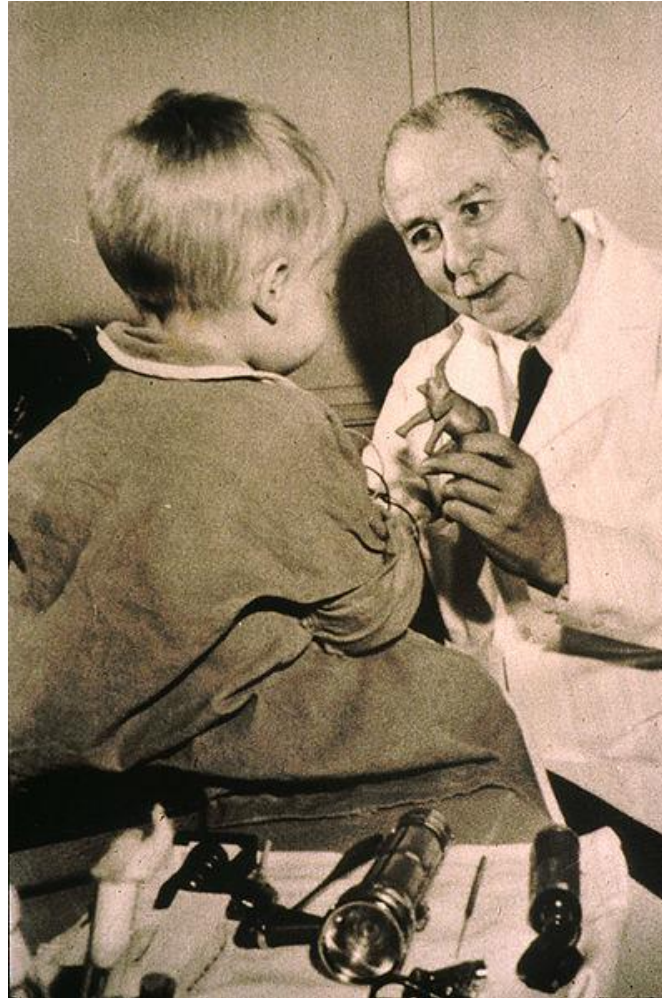
Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Hospital line για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία: Roche, UCB, Menarini, Bristol, MSD, Pfizer

1948: η αρχή

Sidney Farber (1903 – 1973)
Ο πατέρας της σύγχρονης χημειοθεραπείας



The New England Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238

JUNE 3, 1948

Number 23

TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)*

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§

ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

BOSTON

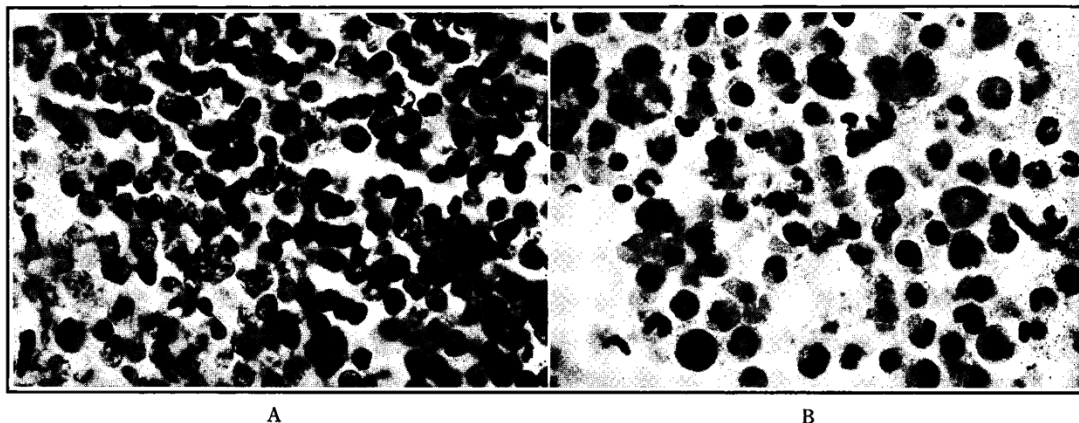


FIGURE 4. Photomicrographs of the Sternal Bone Marrow in Case 3, Showing Giemsa-Stained Section on January 29, (A) and April 3 (B), 1948 ($\times 1000$).

Note that the microscopical field is composed mainly of blast forms characteristic of leukemia (cell type undetermined) in the early section (A) and that a marked shift to mature cell forms, particularly of the polymorphonuclear series, with no leukemic cells, had occurred on the later examination (B).

American Journal of the Medical Sciences:

February 1951 - Volume 221 - Issue 2 - ppg 176-182

Original Article: PDF Only

THERAPEUTIC SUPPRESSION OF TISSUE REACTIVITY: II. Effect of Aminopterin in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis

Gubner, Richard M.D.; August, Stanley M.D.; Ginsberg, Victor M.D.

Original Contributions | September 7, 1964

Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis: Double-Blind Study on 21 Patients

Roger L. Black, MD; William M. O'Brien, MD; Eugene J. Van Scott, MD; Robert Auerbach, MD; Arthur Z. Eisen, MD; Joseph J. Bunim, MD

JAMA. 1964;189(10):743-747. doi:10.1001/jama.1964.03070100037007.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950 was awarded jointly to Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein and Philip Showalter Hench *"for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects"*.



Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein and Philip Showalter Hench(from left)

1983: η αναγνώριση

Η πρώτη μελέτη μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας της MTX στη ΡΑ

Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience.

Hoffmeister RT

Am J Med. 1983;75(6A):69.

- ✓ 78 ασθενείς
- ✓ MTX μέχρι 15mg/w IM

➤ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

- σημαντική βελτίωση: 58% των ασθενών
↓
36% πλήρης ύφεση
- ανεπαρκής απόκριση και διακοπή: 13%

➤ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

- ελάχιστες αλλοιώσεις στις βιοψίες ήπατος
ΟΧΙ ΒΙΟΨΙΑ ΑΝΑ ΕΤΟΣ
- δεν είναι καρκινογόνος

Τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου

- ❑ Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818–22.
- ❑ Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721–30.
- ❑ Thompson RN, Watts C, Edelman J, et al. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11: 760–63.
- ❑ Andersen PA, West SG, O'Dell JR, et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985;103:489–96.

1988: έγκριση από το FDA για τη θεραπεία της ΡΑ

Η καθιέρωση

Head -to-head σύγκριση (διπλές τυφλές συγκριτικές μελέτες)

- ✓ MTX vs AZ
 - ✓ MTX vs myochrisin (gold IM)
 - ✓ MTX vs auranofin (gold p.os)
- υπεροχή MTX
- ☐ κλινική αποτελεσματικότητα
 - ☐ αναστολή ακτινολογικής εξέλιξης
 - ☐ μικρή τοξικότητα

Αρχές 1990

MTX = “Standard of care” για την θεραπεία της ΡΑ

Jeurissen ME et al. *Arthritis Rheum* 1991;34:961–72.
Suarez-Almazor ME et al. *J Rheumatol* 1988;15:753–6.
Rau R et al. *J Rheumatol* 1991;18:328–33.
Weinblatt ME et al. *Arthritis Rheum* 1993;36:613–9.

Θεραπείες συνδυασμού με συνθετικά DMARDs

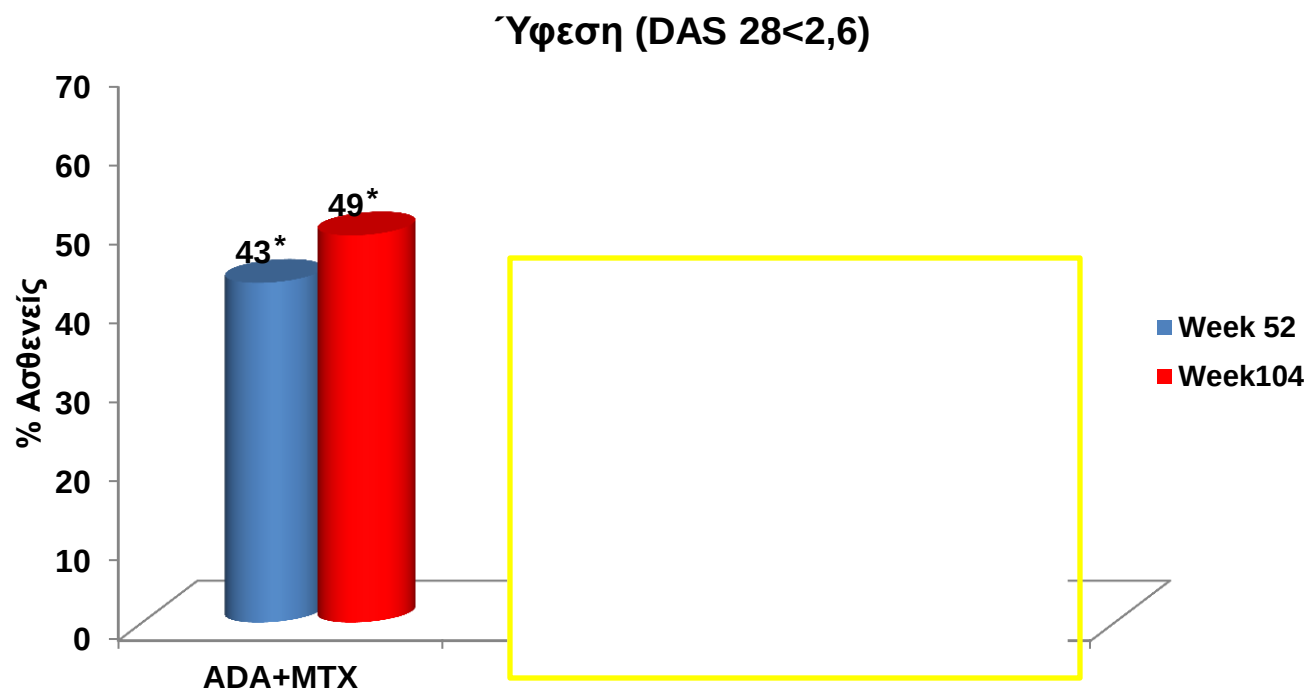
- ✓ MTX + κυκλοσπορίνη
- ✓ MTX + σουλφασαλαζίνη + υδροξυχλωροκίνη

Υπεροχή της θεραπείας συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας

Tugwell P et al. *N Engl J Med* 1995;333:137–41.
O'Dell JR et al. *N Engl J Med* 1996;334:1287–91.
Williams HJ et al. *Arthritis Rheum* 1992;35:259–69.
Willkens RF et al. *Arthritis Rheum* 1992;35:849–56.

Θεραπείες συνδυασμού με βιολογικά DMARDs

Το ADA έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την MTX και υπολείπεται του συνδυασμού των στην επαγωγή κλινικής ύφεσης



* $p < 0,001$ vs ADA and vs MTX

*η MTX στην καθημερινή κλινική
πράξη*

Η MTX στην καθημερινή κλινική πράξη

Μελέτη QUEST-RA

Αναδρομική ανάλυση των αρχείων

- 8792 ασθενών με RA
- 90 κλινικές
- 33 χώρες



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

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία 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

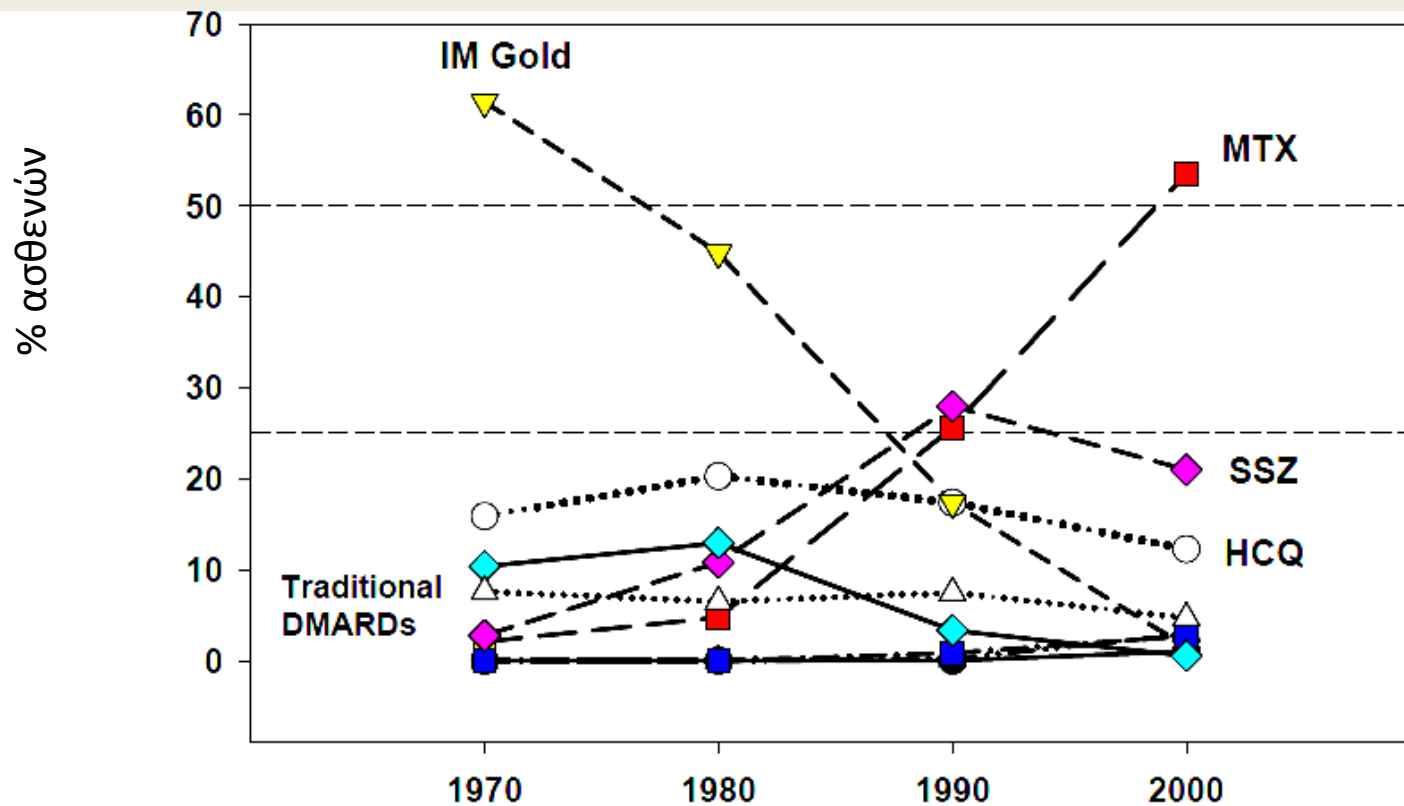
Δεδομένα 5499 ασθενών από 61
κέντρα σε 21 χώρες (Ευρώπη και
Αμερική)

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

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

Μελέτη QUEST-RA

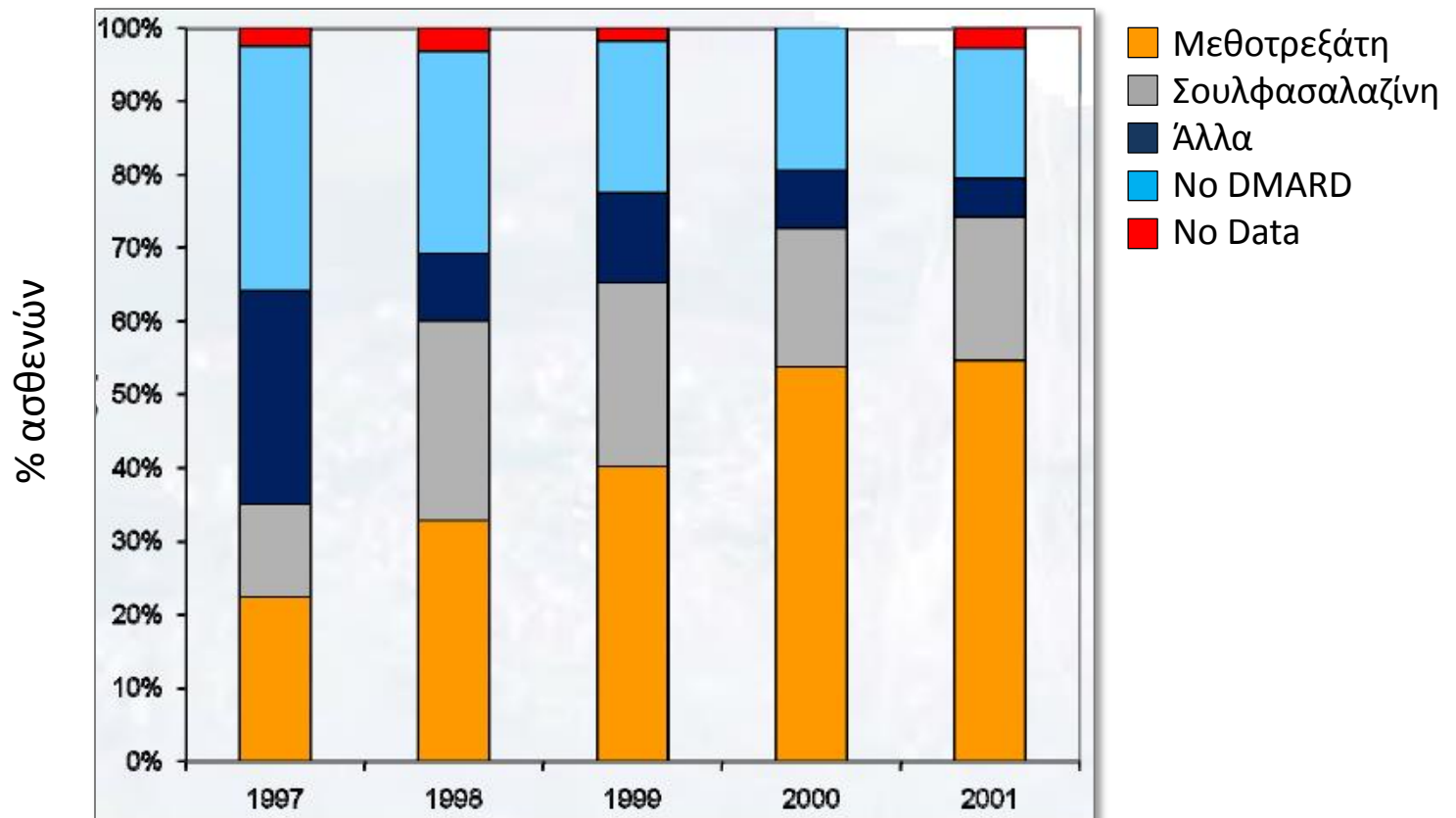
διαχρονικά σταθερή αύξηση των ασθενών με RA που λαμβάνουν MTX



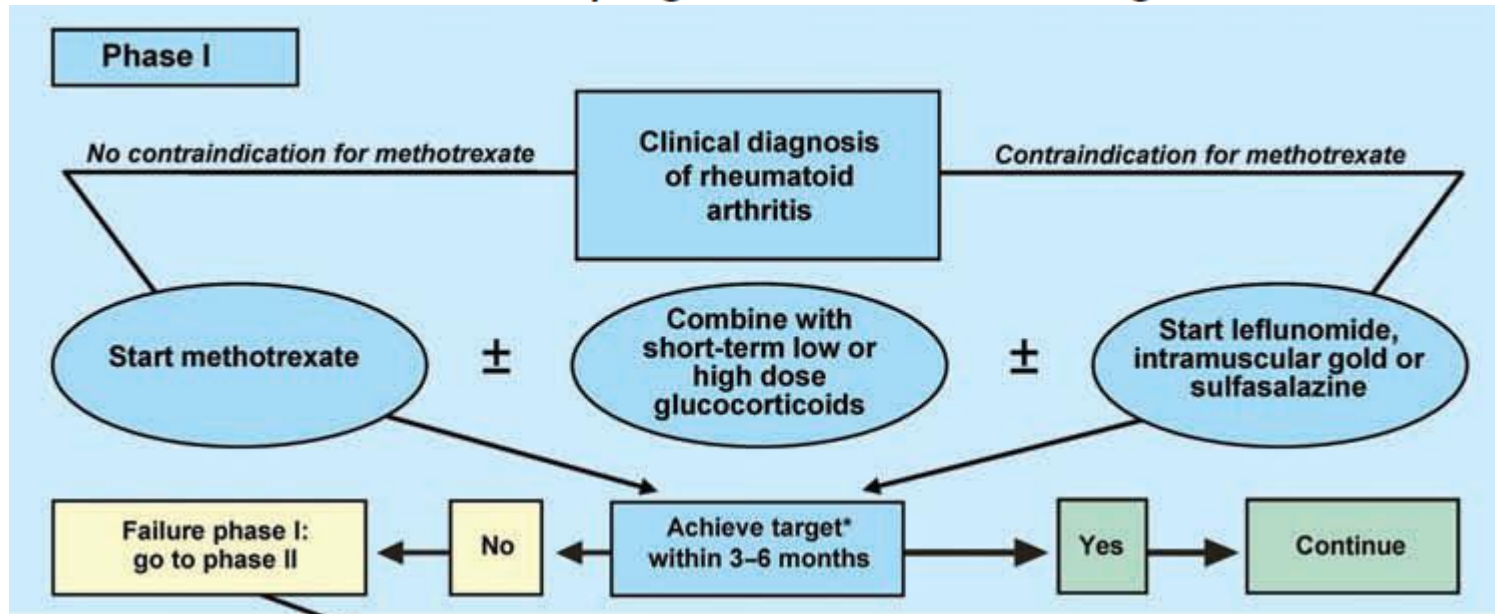
Η MTX αποτελεί την πρώτη επιλογή στην πρώιμη ΡΑ

Δεδομένα για 2584 ασθενείς με ΡΑ από 19 νοσοκομεία την περίοδο
1997-2001

(Swedish Rheumatoid Arthritis Register)



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



EULAR 2010

3 MTX should be part of the first treatment strategy in patients with active RA

EULAR 2013

4. Methotrexate should be part of the first treatment strategy.



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

K Visser,¹ W Katchamart,² E Loza,³ J A Martinez-Lopez,⁴ C Salliot,⁵ J Trudeau,⁶ C Bombardier,^{2,7} L Carmona,⁴ D van der Heijde,¹ J W J Bijlsma,⁸ D T Boumpas,⁹ H Canhao,¹⁰ C J Edwards,¹¹ V Hamuryudan,¹² T K Kvien,¹³ B F Leeb,¹⁴ E M Martín-Mola,¹⁵ H. Mielants,¹⁶ U Müller-Ladner,¹⁷ G Murphy,¹⁸ M Østergaard,¹⁹ I A Pereira,²⁰ C Ramos-Remus,²¹ G Valentini,²² J Zochling,²³ M Dougados⁵

✓751 ρευματολόγοι

✓17 χώρες (Ευρώπη, Αμερική, Αυστραλία)

Η MTX σε επαρκείς δόσεις αποτελεί την πρώτη επιλογή στη θεραπεία της ΡΑ (1)

Recommendation

Table 2 Multinational recommendations for the use of methotrexate in RA (1–7, 9–10) and other rheumatic disorders (8)

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation	Agreement mean (SD)
1 The work-up for patients starting methotrexate should include clinical assessment of risk factors for	4	C	8.2 (1.9)
2 Oral methotrexate should be started at 10–15 mg/week, with escalation of 5 mg every 2–4 weeks up to 20–30 mg/week, depending on clinical response and tolerability; parenteral administration should be considered in the case of inadequate clinical response or intolerance.			
3 Prescription of at least 0.1 mg folic acid per week with methotrexate therapy is strongly recommended.	1a	A	7.9 (2.7)
4 When starting methotrexate or increasing the dose, ALT with or without AST, creatinine and CBC should be performed every 1–1.5 months until a stable dose is reached and every 1–3 months thereafter; clinical assessment for side effects and risk factors should be performed at each visit.	4	C	8.1 (2.1)
5 Methotrexate should be stopped if there is a confirmed increase in ALT/AST greater than three times the ULN, but may be reinstituted at a lower dose following normalisation. If the ALT/AST levels are persistently elevated up to three times the ULN, the dose of methotrexate should be adjusted; diagnostic procedures should be considered in the case of persistently elevated ALT/AST more than three times the ULN after discontinuation.	2b	C	7.4 (2.3)
6 Based on its acceptable safety profile, methotrexate is appropriate for long-term use.	2b	B	8.7 (1.9)
7 In DMARD-naïve patients the balance of the efficacy/toxicity favours methotrexate monotherapy over combination with other conventional DMARD; methotrexate should be considered as the anchor for combination therapy when methotrexate monotherapy does not achieve disease control.	1a–	A	8.3 (2.1)
8 Methotrexate, as a steroid-sparing agent, is recommended in giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica and can be considered in patients with systemic lupus erythematosus or (juvenile) dermatomyositis.	1b	B	7.7 (2.1)
9 Methotrexate can be safely continued in the perioperative period in RA patients undergoing elective orthopaedic surgery.	1b	B	8.8 (1.9)
10 Methotrexate should not be used for at least 3 months before planned pregnancy for men and women and should not be used during pregnancy or breast feeding.	4	C	8.2 (2.7)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CBC, complete blood count; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; RA, rheumatoid arthritis; ULN, upper limit of normal.

Η MTX σε επαρκείς δόσεις αποτελεί την πρώτη επιλογή στη θεραπεία της ΡΑ (2)

08-001 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ (Εγκατεστημένη ΡΑ) –Συμπτώματα ≥ 12 μήνες

2. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή των DMARDs θεωρείται η θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών στις παρακάτω δόσεις - στόχους:

-Μεθοτρεξάτη: ≥ 15 mg/εβδομάδα, με δόση στόχο 20-25mg/εβδομάδα (σε υψηλές δόσεις συνιστάται και η παρεντερική χορήγηση της)

Η MTX σε επαρκείς δόσεις αποτελεί την πρώτη επιλογή στη θεραπεία της ΡΑ (3)

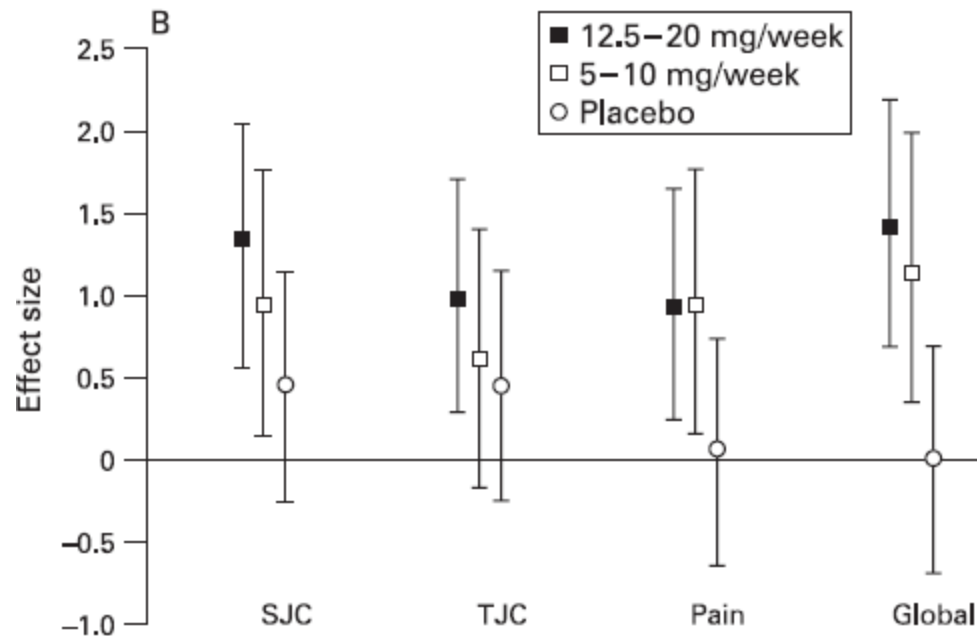
- Έναρξη με δόσεις 10-15mg/εβδ.
- Ταχεία σταδιακή αύξηση της δόσης σε 30mg/εβδ.
- Παρεντερική χορήγηση

Π. Σιδηρόπουλος, Ελληνική Ρευματολογία 2013;2:76
Visser & van der Heijde. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094-1099
Visser et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-1093

Η αποτελεσματικότητα της MTX είναι δοσοεξαρτώμενη

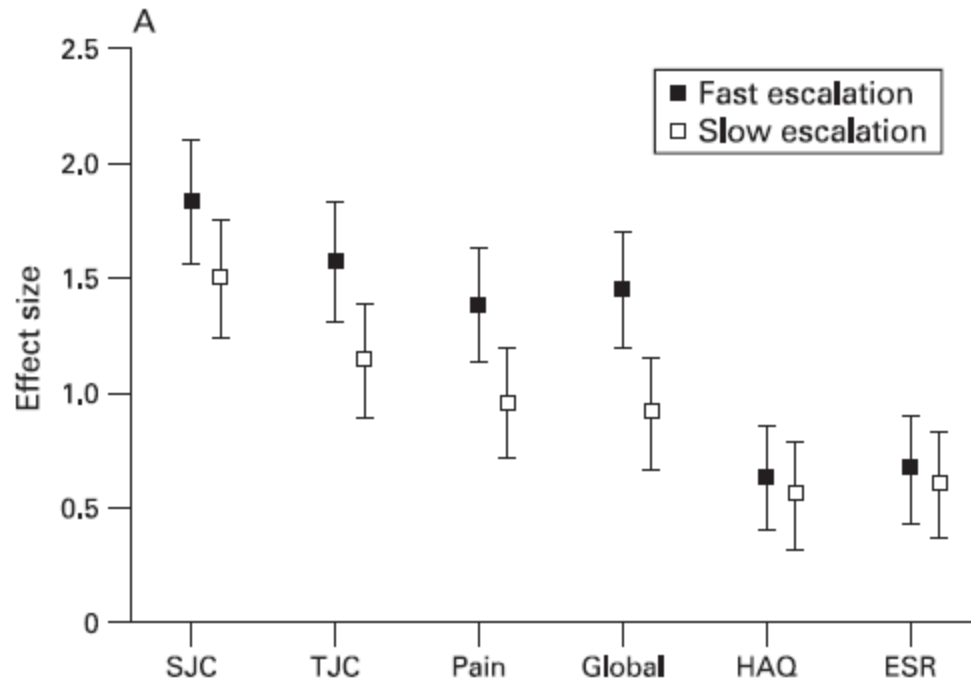
Ανασκόπηση 38 μελετών

Υψηλότερες αρχικές δόσεις MTX (12.5-20 mg/εβδομάδα) έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικές από μικρότερες δόσεις (5-10 mg/εβδομάδα)



Η ταχεία αύξηση των δόσεων της MTX βελτιώνει τα συμπτώματα και την λειτουργικότητα των ασθενών με RA

Ταχεία αύξηση της δόσης κατά 5mg/μήνα είναι περισσότερο αποτελεσματική της βραδείας αύξησης κατά 5mg/3μήνες



Η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση είναι εξαιρετικά απρόβλεπτη

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

21-96% (!)

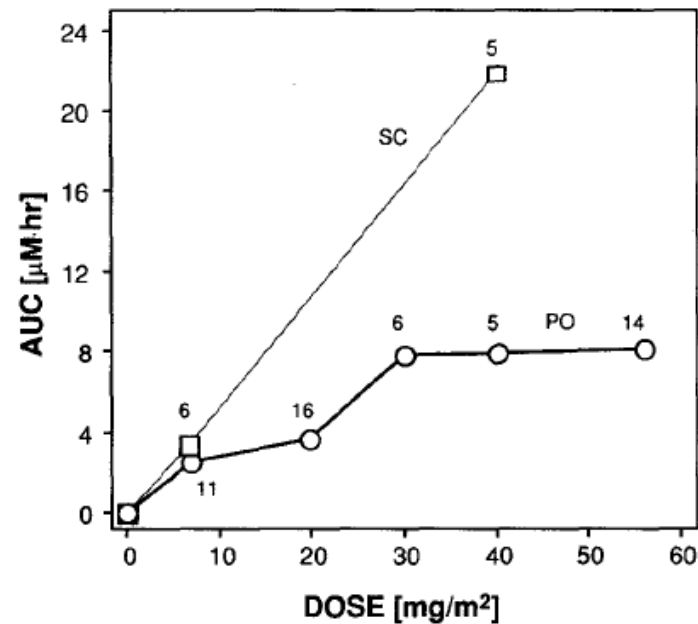
Μέση βιοδιαθεσιμότητα

64%

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

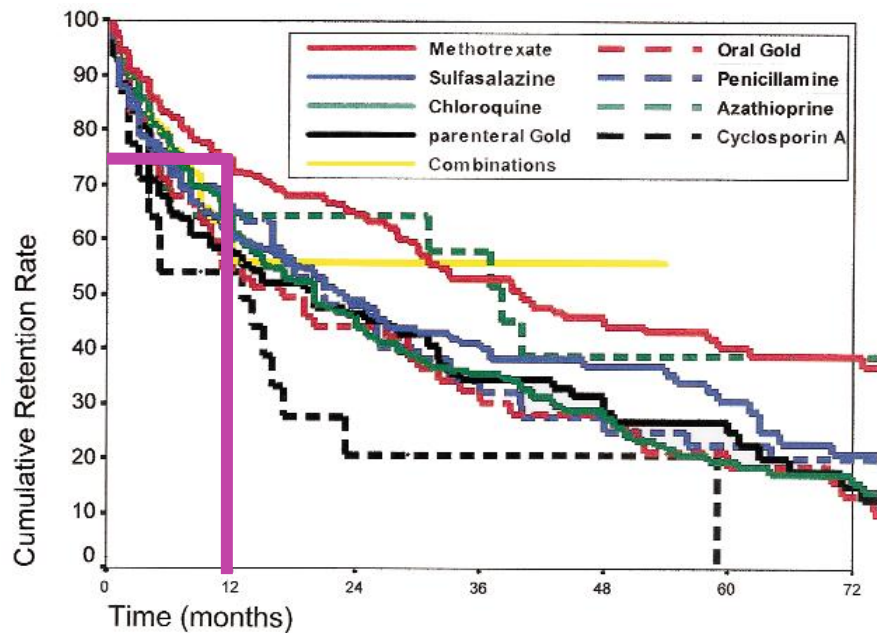
23-95% (!)

Μεγάλες δόσεις per os MTX χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά πτωχή βιοδιαθεσιμότητα λόγω κορεσμού του μηχανισμού απορρόφησης



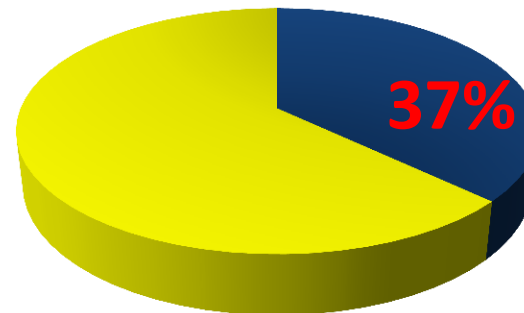
ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ MTX per os	
Δόση MTX	Βιοδιαθεσιμότητα
10mg/m ²	70%
≥12mg/m ²	μη ικανοποιητική απορρόφηση
≥30mg/m ²	κορεσμός μηχανισμού απορρόφησης

Η συμμόρφωση των ασθενών στην per os MTX είναι εξαιρετικά πτωχή



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

■ συμμόρφωση για 5 έτη συνεχούς χορήγησης
■ μη συμμόρφωση

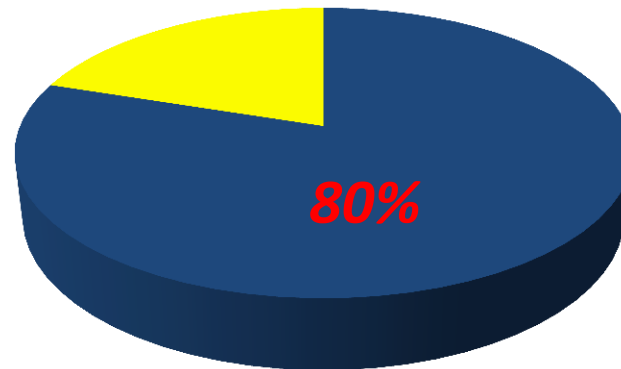


Μελέτη MENTOR: υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης στην scMTX

Συμμόρφωση των ασθενών στη SC MTX (>4 έτη συνεχούς χορήγησης)

- Αναδρομική ανάλυση 150 RA ασθενών
- διακοπή per os MTX εξαιτίας
 - ✓ ανεπιθύμητων ενεργειών (1/3)
 - ✓ ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας (2/3)
 - ✓ per os MTX → ίδια δόση metoject

■ συμμόρφωση για >4 έτη συνεχούς χορήγησης
■ μη συμμόρφωση



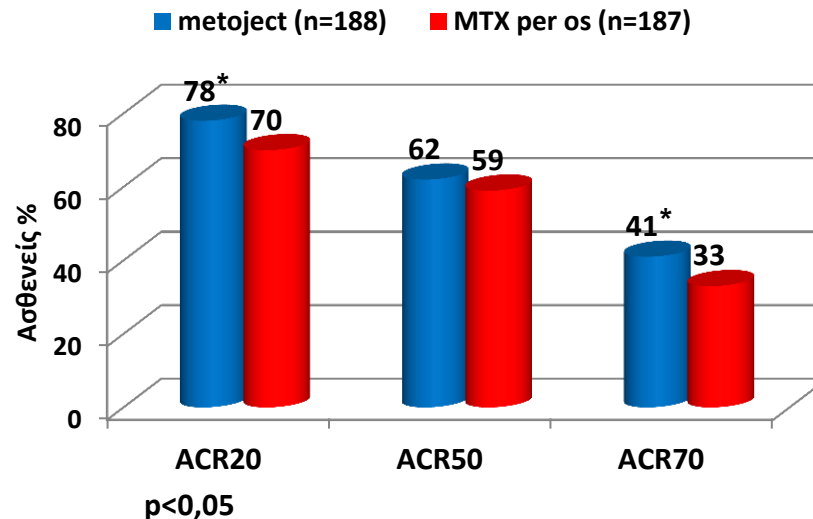
MENTOR (Methotrexate SC Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA)

Η sc χορήγηση MTX είναι σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από την per os χορήγηση

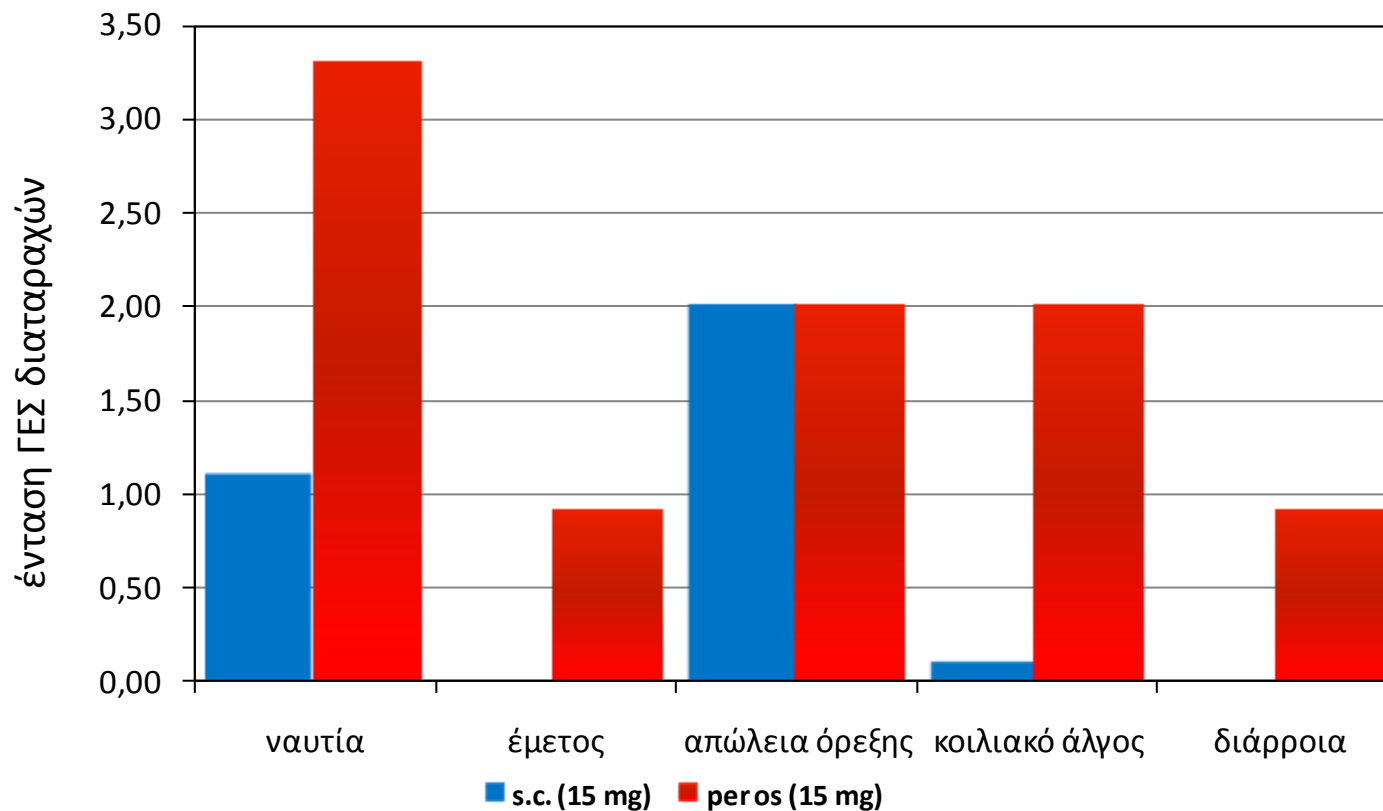
Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη

- 375 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (DAS28 ≥ 4)
- 15mg metoject ή 15mg per os MTX

Πρωτεύων αρχικός στόχος ACR20 τον 6^ο μήνα



Ηπιότερες γαστρεντερικές διαταραχές με την υποδόρια χορήγηση MTX



When should we use parenteral methotrexate?

Hayley Mainman • Emma McClaren • Carol Heycock •
Vadivelu Saravanan • Jennifer Hamilton • Clive Kelly

ΟΜΑΔΑ 1: per os MTX (78 ασθενείς)

ΟΜΑΔΑ 2: scMTX (78 ασθενείς)

✓Αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία με per os MTX (μέση δόση 20mg/εβδ.)

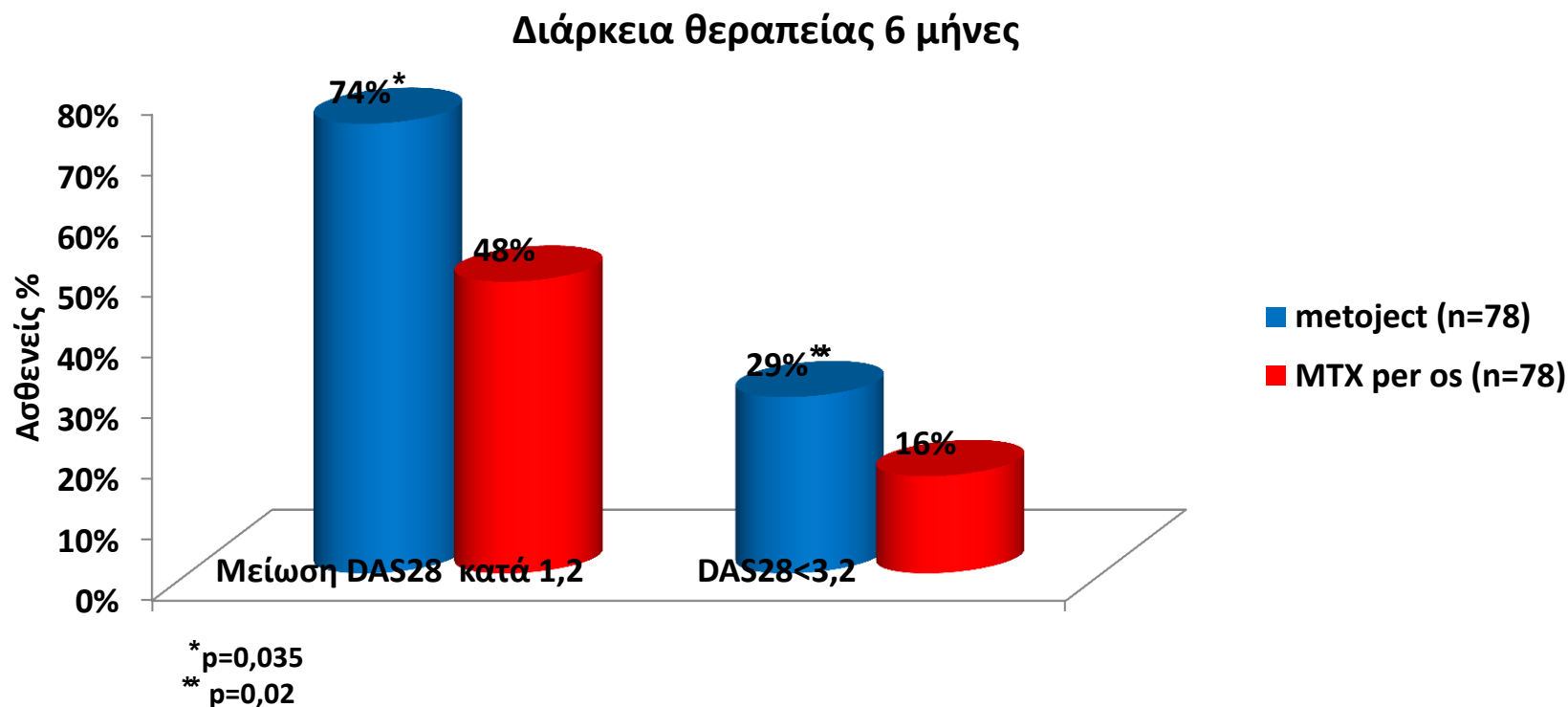
➤38 ανεπαρκής απάντηση

➤40 ανεπιθύμητες ενέργειες

✓76% των ασθενών DAS28 >5,1 για 6 μήνες: υποψήφιοι για θεραπεία με βιολογικά DMARDs

Ασθενείς που έχουν αποτύχει στην per os MTX ανταποκρίνονται στο metoject

Περισσότεροι από 3 στους 4 ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται αρχικά στην per os MTX, ανταποκρίνονται στο metoject

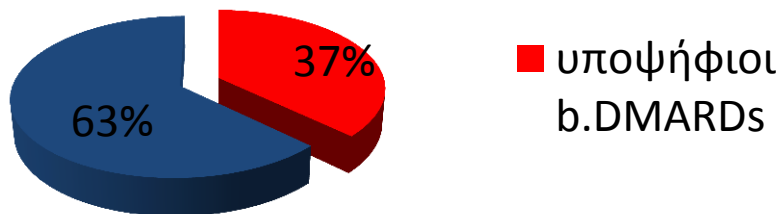


Η χορήγηση υποδόριας MTX μειώνει σημαντικά την ανάγκη θεραπείας με βιολογικά DMARDs

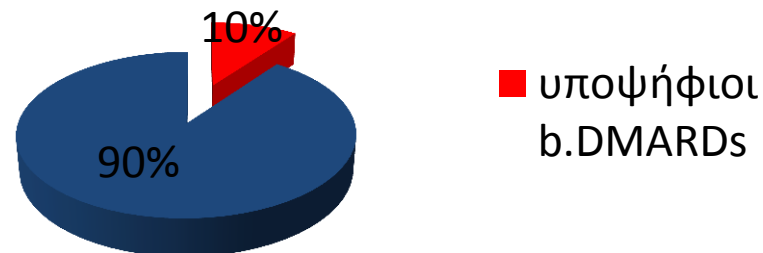
Προοπτική μελέτη 30 ασθενών

- μέση διάρκεια νόσου 15.3 έτη
- διακοπή per os MTX λόγω
 - ανεπαρκούς ανταπόκρισης (N=23)
 - ανεπιθύμητων ενεργειών (N=7)
- έναρξη sc MTX
- **11/30 (37%) BSR κριτήρια για έναρξη βιολογικού παράγοντα**

προ metoject



μετά metoject



Υπολογισμός του κόστους θεραπείας ανά ασθενή

Ετήσιο κόστος φαρμάκου	
per os MTX (17.5 mg)	£42,51
SC MTX (20 mg)	£927,68
Etanercept or adalimumab	£9.295,00

Οικονομικό όφελος

$£9.295,00 - £927,68 = £8367,32 = €9.886,36$

$€9.886,36:12=€823,86$

Μοντέλο διαχείρισης των ασθενών - Παραδοχές

ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ

74%: ανταπόκριση
συνεχίζουν για 12
μήνες

26%: αποτυχία στους 6
μήνες προστίθεται
βιολογικός παράγοντας

70%: ανταπόκριση
συνεχίζουν για 12
μήνες

30%: αποτυχία στους 6
μήνες αλλάζουν σε
rituximab για 1 κύκλο

συνέχιση

Αλλαγή σε άλλη
θεραπεία +
metoject

συνέχιση

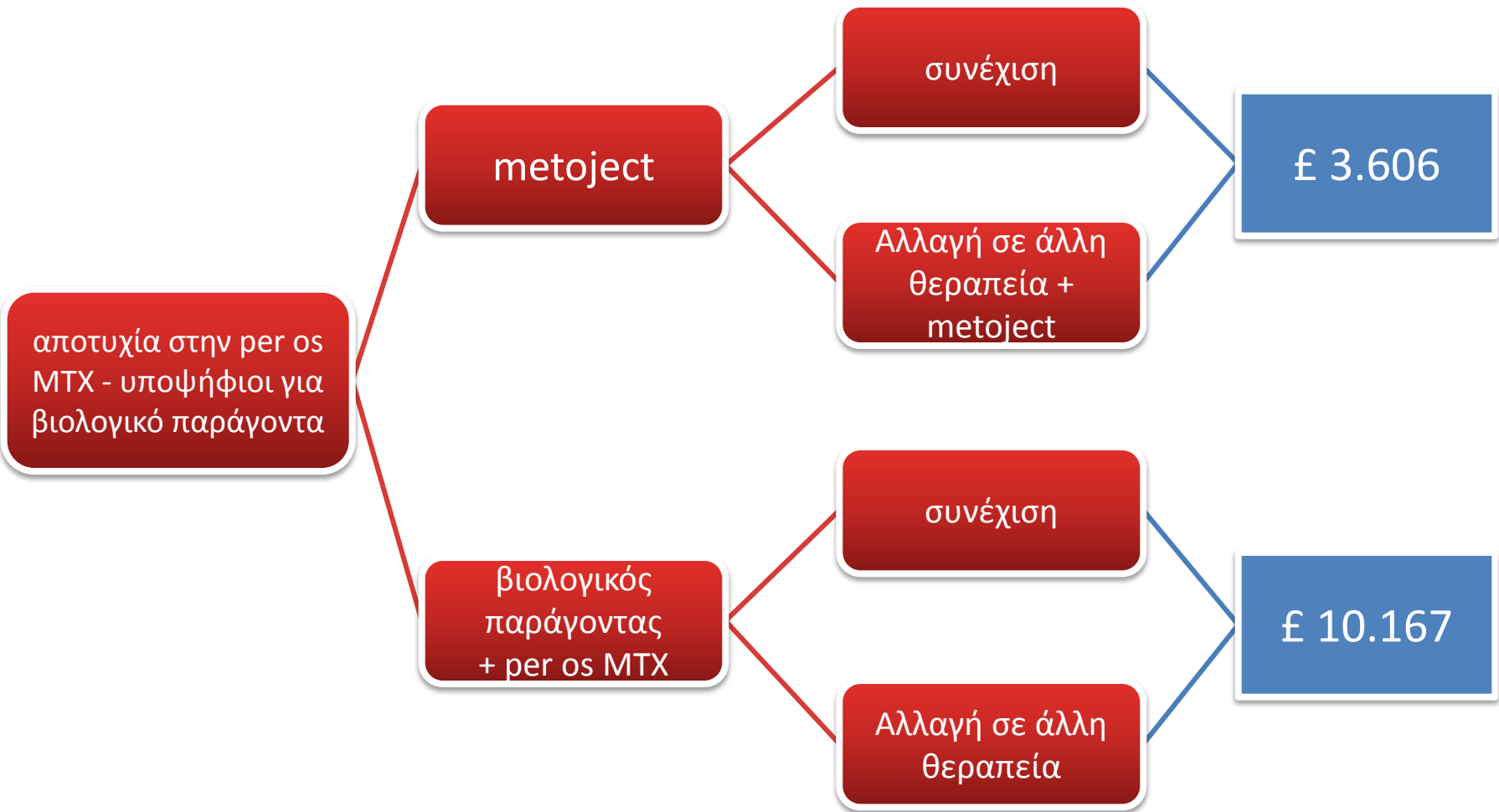
Αλλαγή σε άλλη
θεραπεία

metoject

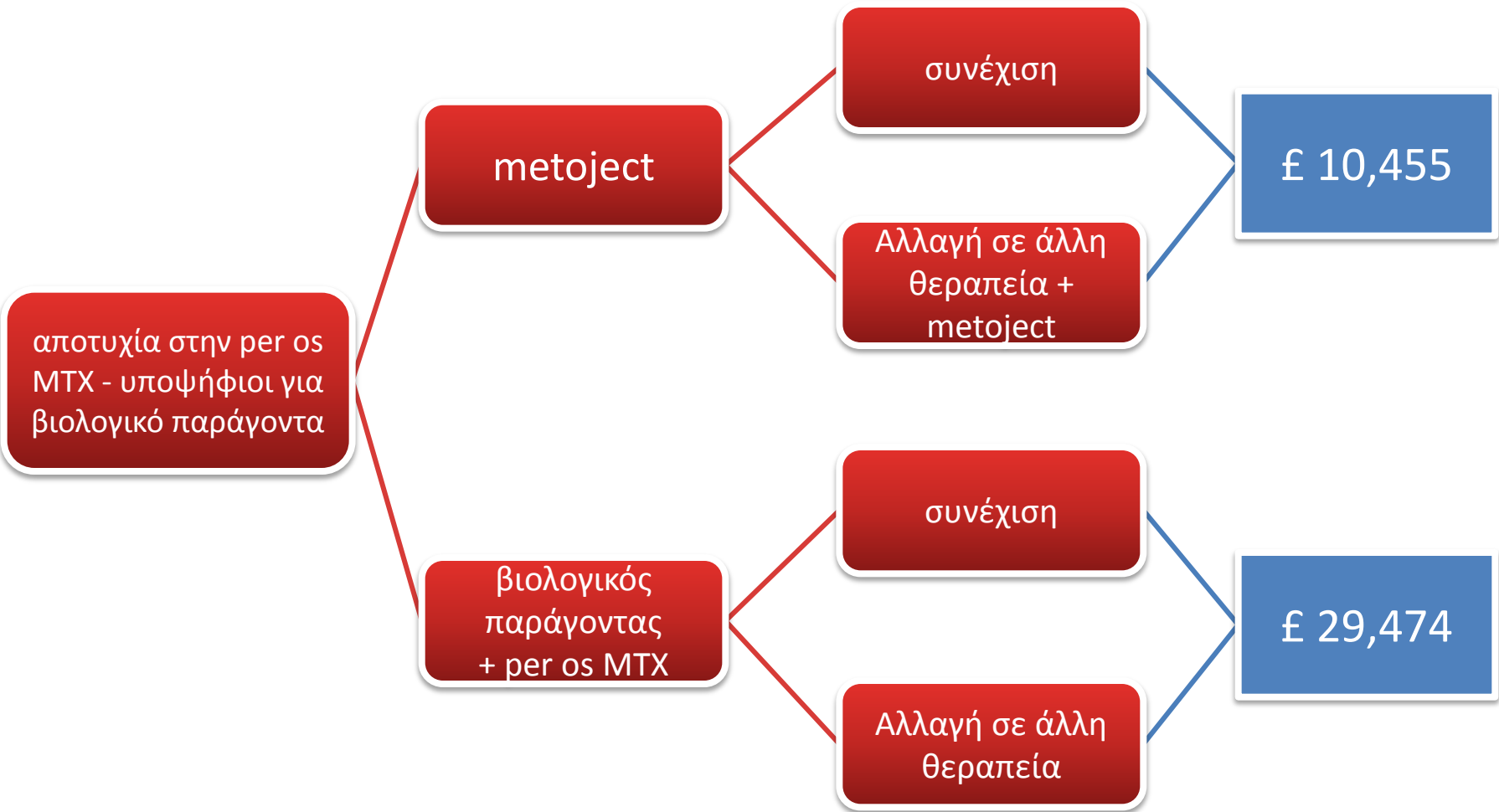
βιολογικός
παράγοντας
+ per os MTX

αποτυχία στην per os
MTX - υποψήφιοι για
βιολογικό παράγοντα

Μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή



Ετήσιο συνολικό κόστος (σε εκ. £)



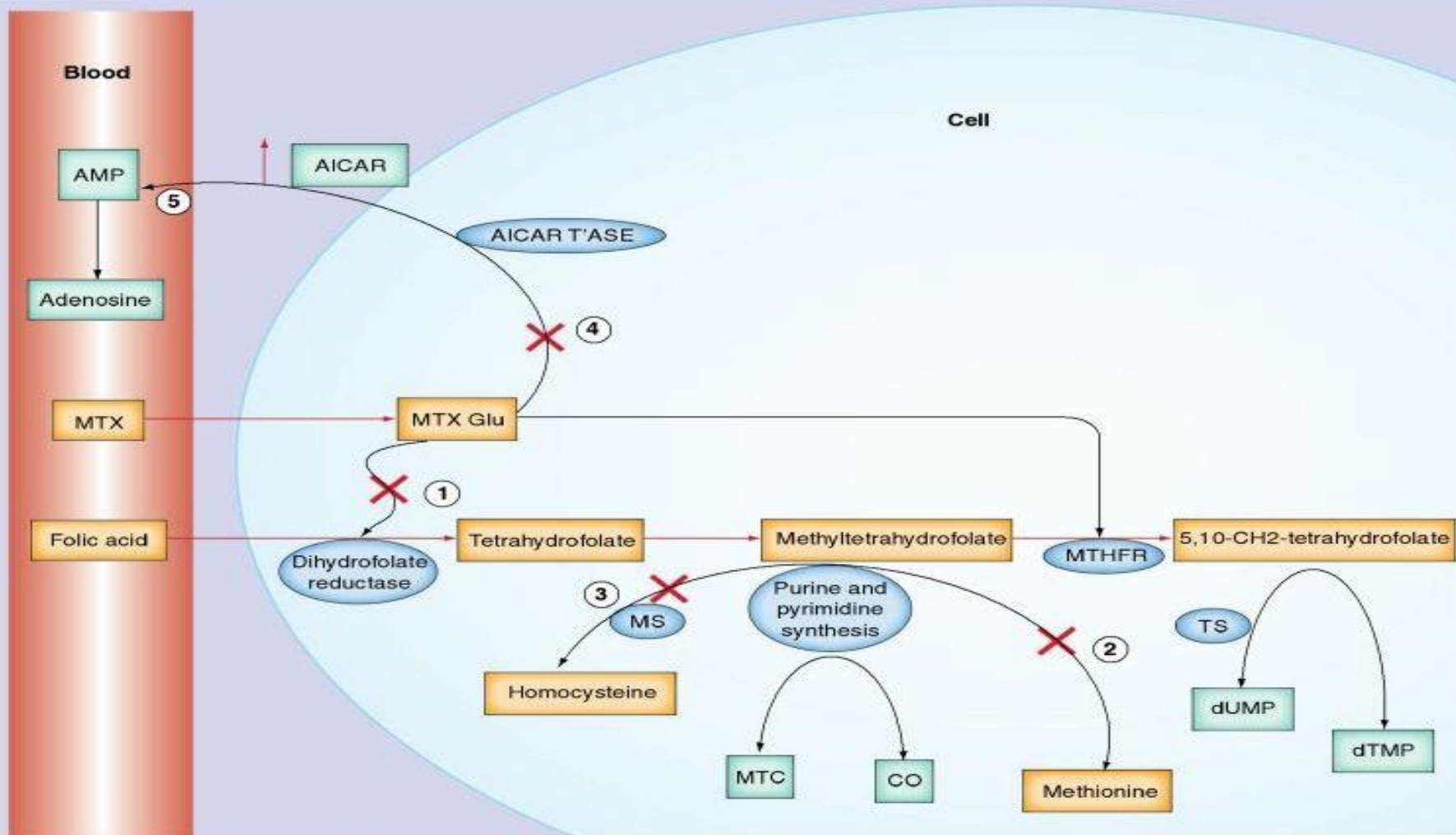
Εξοικονόμηση μέσω της χρήσης του Metoject®

£19.018.813

Μοριακός μηχανισμός δράσης

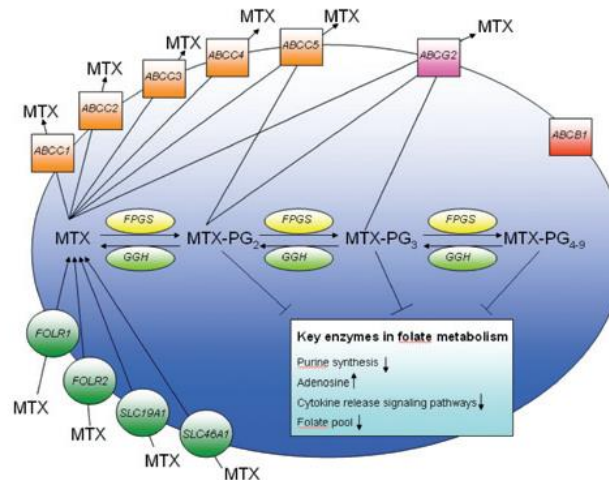
Μηχανισμός δράσης της MTX σε κυτταρικό επίπεδο

Medscape



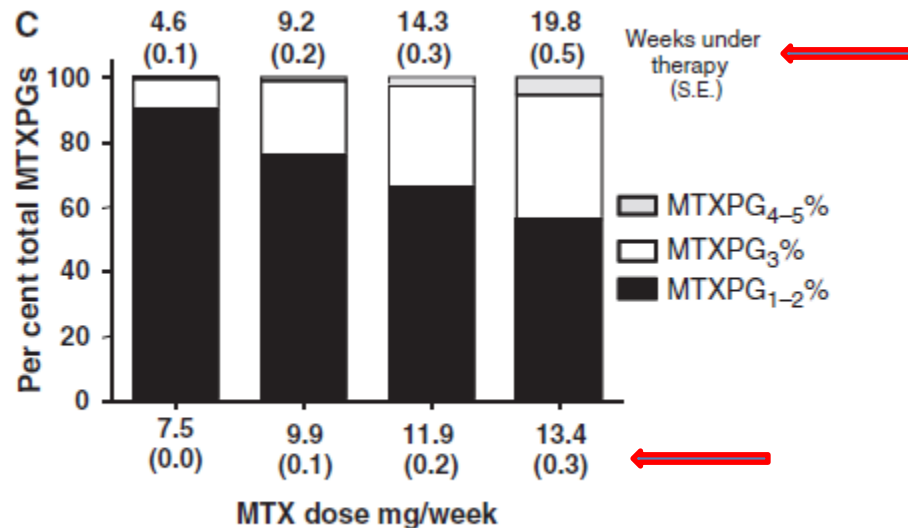
Φαρμακοκινητική της MTX

- Η MTX μεταβολίζεται ενδοκυττάρια από την πολυγλουταμινο-συνθετάση σε **πολυγλουταμικούς μεταβολίτες (MTXPGn n=1 έως 7)**
 - βραχείας (n=1-2),
 - μακράς (n=3) και
 - πολύ μακράς αλύσου (n=4-5)



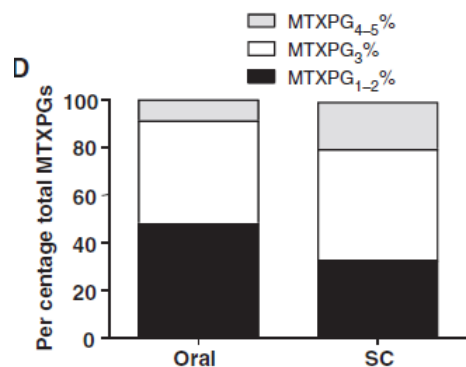
- Η δραστηριότητα της MTX εξαρτάται από την **συγκέντρωση των MTXPGs** στο εσωτερικό του κυττάρου.
- Όσο **μεγαλύτερο είναι το μέγεθος των MTXPGs** τόσο αυξάνεται ο χρόνος παραμονής τους μέσα στο κύτταρο και επομένως η δραστηριότητα της MTX

Ο σχηματισμός MTXPGs μακράς και πολύ μακράς αλύσου εξαρτάται από την δόση, αλλά και από τον χρόνο έκθεσης στη MTX

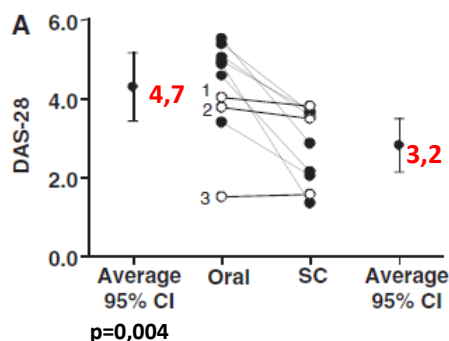


Η αποτελεσματικότητα της υποδόριας MTX οφείλεται στους μακράς αλύσου πολυγλουταμικούς μεταβολίτες της

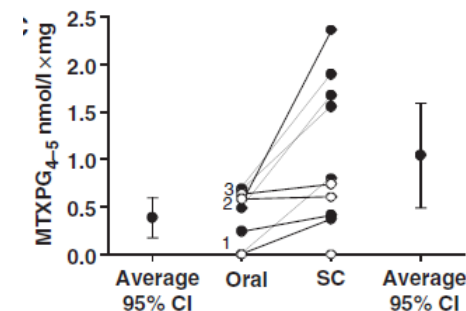
Αλλαγή από per os σε sc σε ίδια δόση MTX σε 10 RA ασθενείς



- Αύξηση των MTXPG₃ κατά 37%
- Αύξηση των MTXPG₄₋₅ κατά 132%
- Μείωση των MTXPG₁₋₂



Μείωση του DAS28 κατά 31%

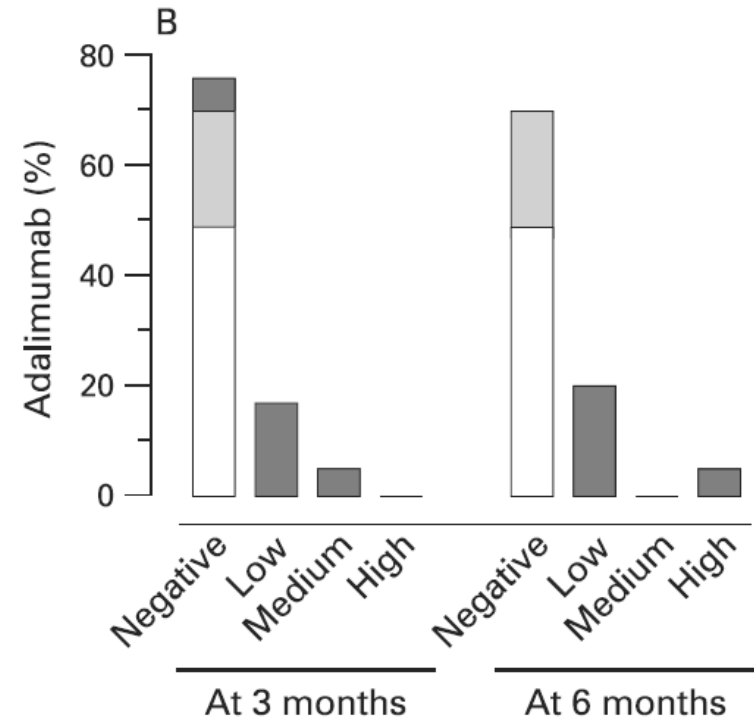
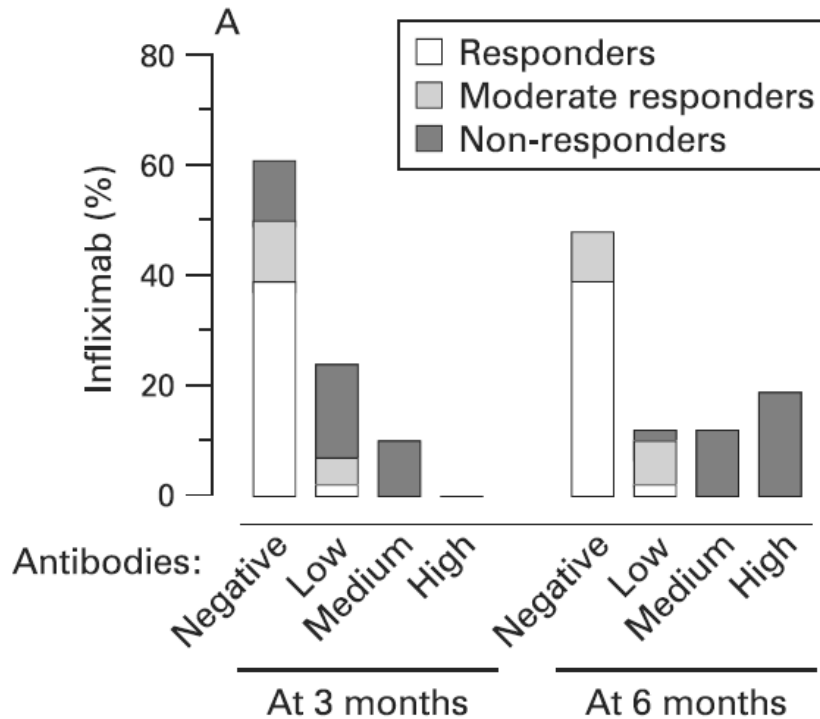


Μεθοτρεξάτη και ανοσογονικότητα TNF αναστολέων

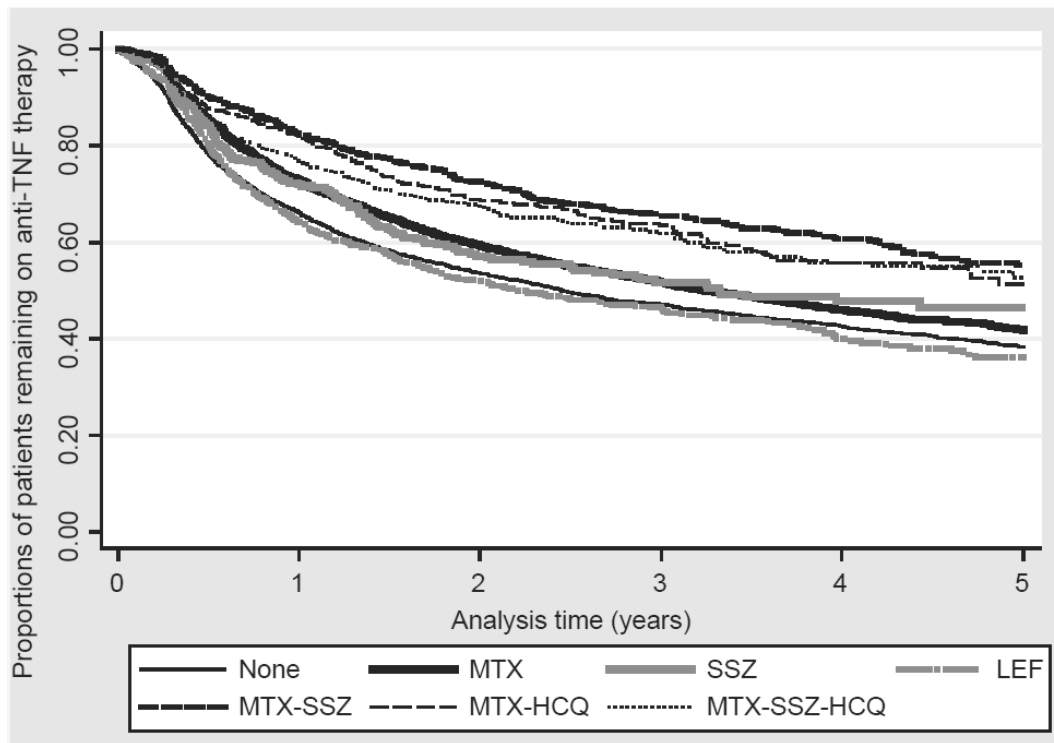
Με ποιο μηχανισμό συνεισφέρει η MTX στην αποτελεσματικότητα των βιολογικών στη RA;

- Συνεργική δράση λόγω ανεξάρτητου μηχανισμού δράσης τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στην μείωση των οστικών διαβρώσεων
- Παρέμβαση στην φαρμακοκινητική των βιολογικών, αυξάνοντας την βιοδιαθεσιμότητα τους
- Μείωση του τίτλου των εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι των μονοκλωνικών αντι-TNF αντισωμάτων
- Καλύτερη επιβίωση της αντι-TNF αγωγής στα registries όταν συγχορηγείται με MTX

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων συσχετίζεται με την κλινική απάντηση στο infliximab και adalimumab στη PA

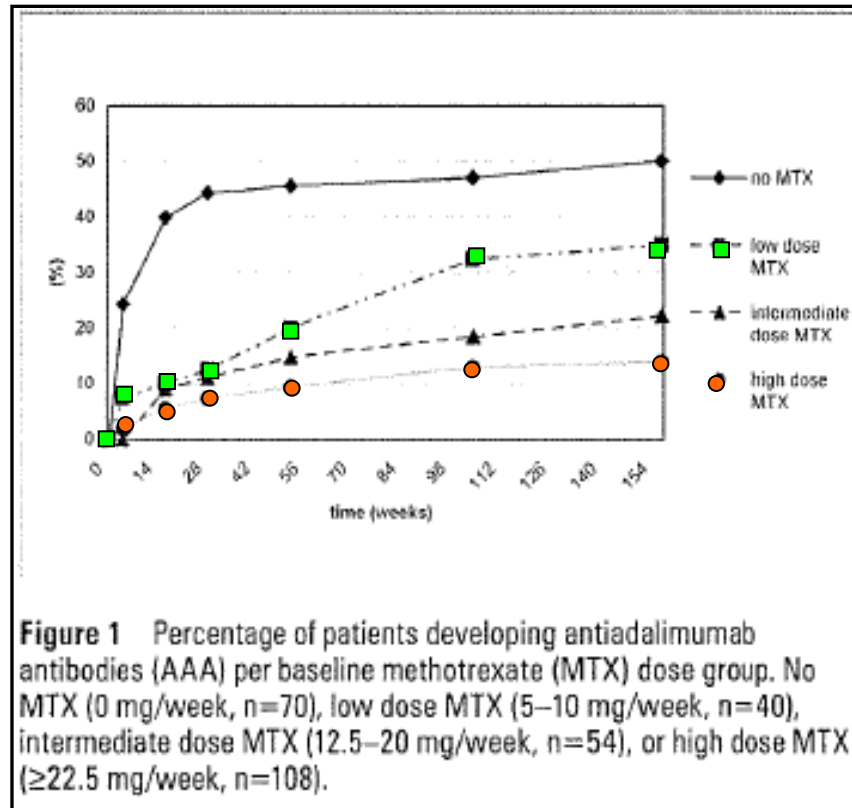


Η συγχορήγηση MTX αυξάνει τον χρόνο παραμονής των ασθενών με RA στην αντι-TNF αγωγή



- Τα δεδομένα υποστηρίζουν την συνέχιση των DMARDs παράλληλα με τους αντι-TNF παράγοντες
- Οι συνδυασμοί με MTX αυξάνουν τον χρόνο παραμονής των ασθενών στην αντι-TNF θεραπεία

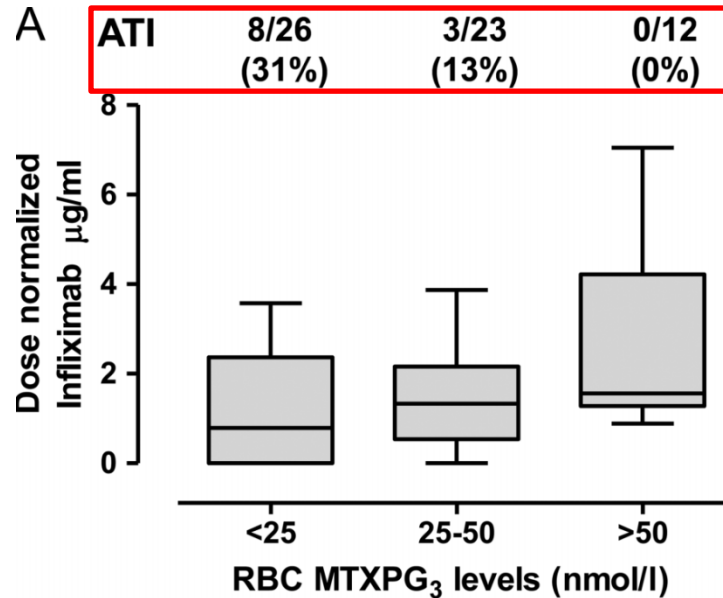
Η MTX μειώνει τα εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του ADA με δοσοεξαρτώμενο τρόπο



- Χαμηλή δόση: 5-10 mg
- Ενδιάμεση δόση: 12.5-20 mg
- Υψηλή δόση: ≥ 22.5 mg

Εξουδετερωτικά αντισώματα στο infliximab και πολυγλουταμικοί μεταβολίτες της MTX

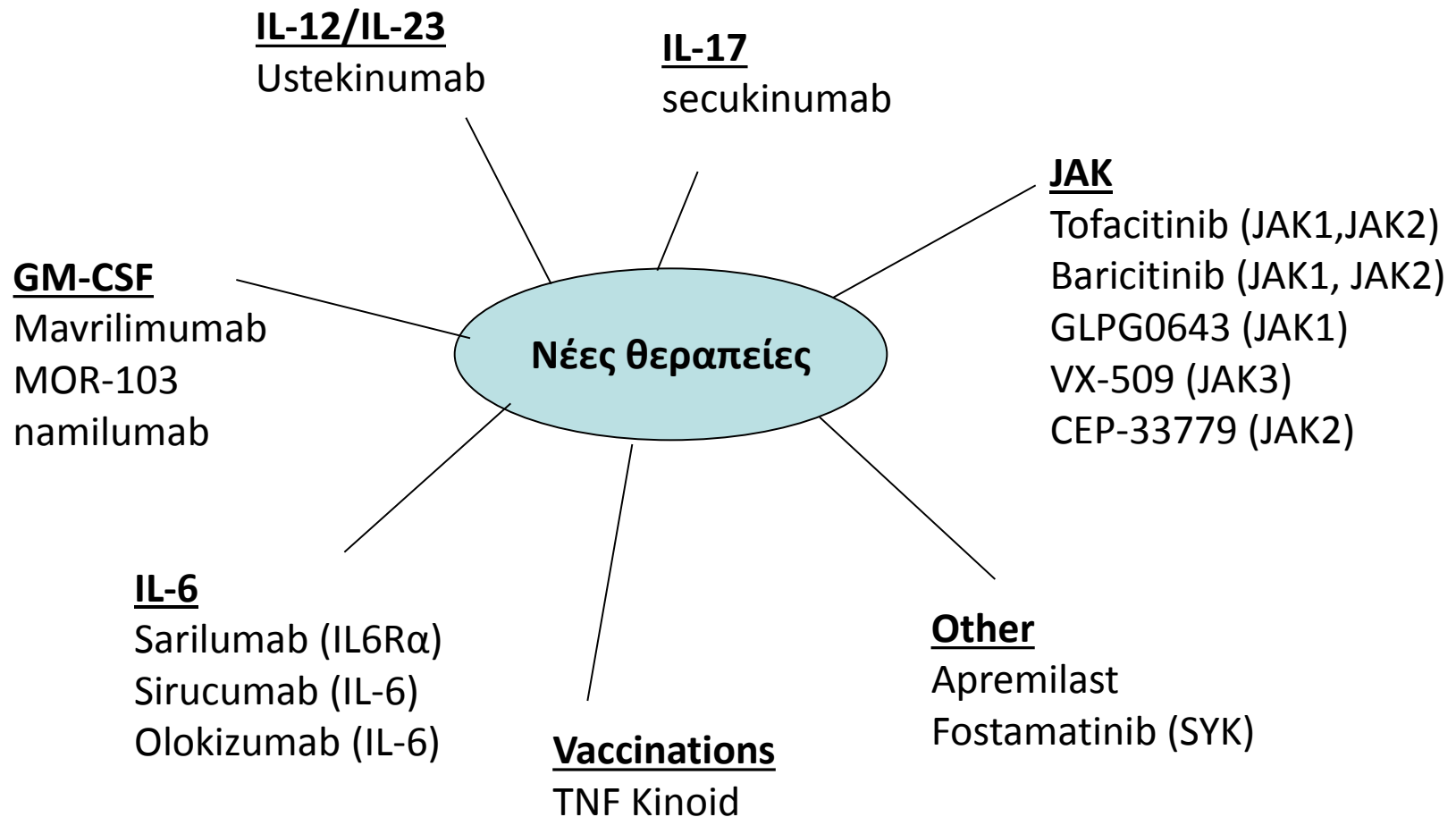
*



Μέση δόση MTX (mg/w)	10	15	20
-------------------------	----	----	----

* ATI: anti-infliximab antibodies

Νέες θεραπείες στα φλεγμονώδη νοσήματα



**Η μεθοτρεξάτη βρίσκεται στο κέντρο της θεραπευτικής
στρατηγικής....**

.....και είναι πρωταγωνιστής στο άνοιγμα νέων δρόμων

Μονοθεραπεία με MTX ή εξαρχής θεραπεία συνδυασμού στην πρώιμη επιθετική ΡΑ; 2 έτη TEAR study

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 65, No. 8, August 2013, pp 1985–1994

DOI 10.1002/art.38012

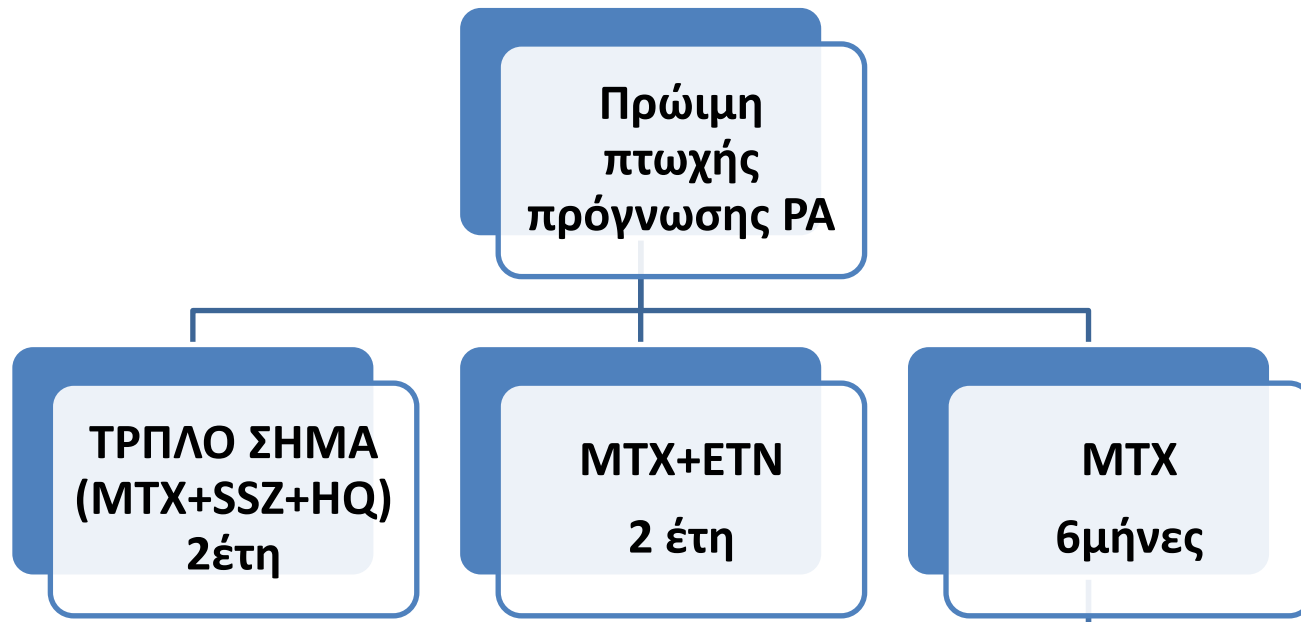
© 2013, American College of Rheumatology

Validation of the Methotrexate-First Strategy in Patients With Early, Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis

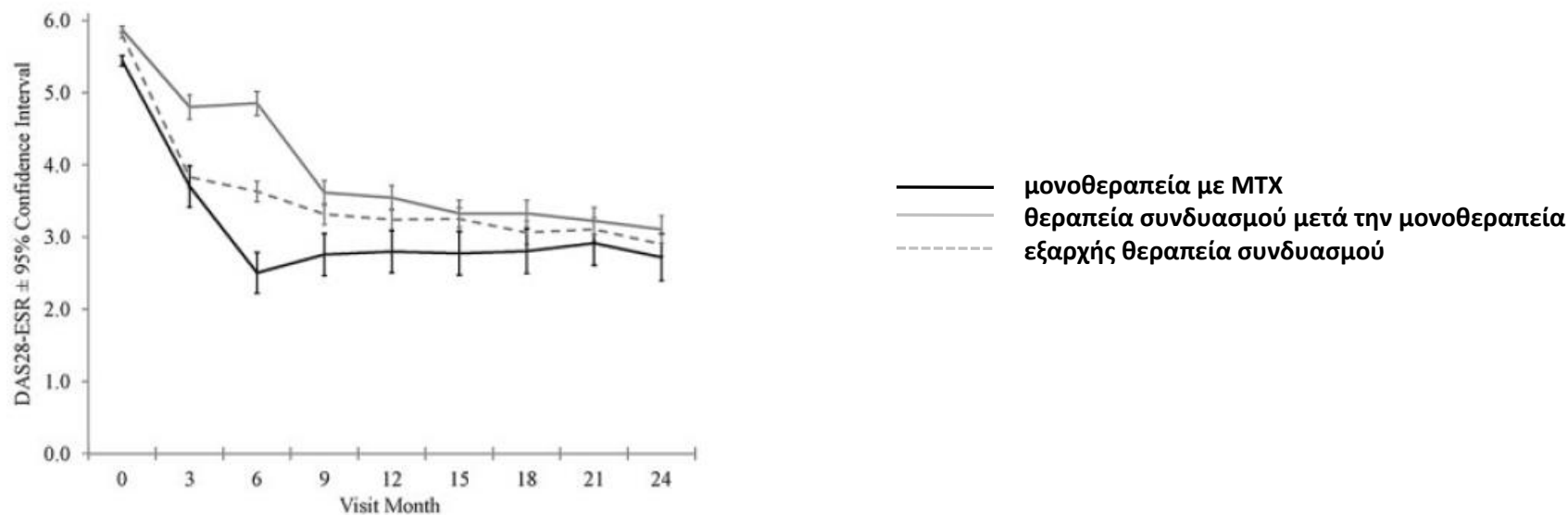
Results From a Two-Year Randomized, Double-Blind Trial

James R. O'Dell,¹ Jeffrey R. Curtis,² Ted R. Mikuls,¹ Stacey S. Cofield,² S. Louis Bridges Jr.,²
Veena K. Ranganath,³ and Larry W. Moreland,⁴ for the TEAR Trial Investigators

Η μονοθεραπεία με MTX επιτυγχάνει και διατηρεί χαμηλή δραστηριότητα νόσου στο 30% των ασθενών με πρώιμη, πτωχής πρόγνωσης RA



Η μονοθεραπεία με MTX (με δυνατότητα μετάβασης σε θεραπεία συνδυασμού επί αποτυχίας της), έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την εξαρχής θεραπεία συνδυασμού



DAS28 στα 2 έτη

- μονοθεραπεία = εξαρχής θεραπεία συνδυασμού
- θεραπεία συνδυασμού μετά την μονοθεραπεία = εξαρχής θεραπεία συνδυασμού
- MTX+ETN = MTX +SSZ+HQ

Η μετάβαση σε θεραπεία συνδυασμού επί αποτυχίας της μονοθεραπείας με MTX έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την εξαρχής θεραπεία συνδυασμού

Table 3. Modified Sharp scores at baseline, week 48, and week 102, as well as changes in modified Sharp scores from baseline to week 102, by treatment group*

Assessment	Immediate combination therapy (n = 330)	Step-up to combination therapy (n = 236)	MTX monotherapy (n = 84)
Baseline			
Mean $\pm$ SD	7.0 $\pm$ 14.9	6.2 $\pm$ 13.4	2.9 $\pm$ 3.5
Median (range)	2 (0–175.5)	2 (0–117.5)	1.5 (0–19)
Week 48			
Mean $\pm$ SD	7.9 $\pm$ 15.9	7.3 $\pm$ 14.6	2.9 $\pm$ 3.6
Median (range)	3 (0–174.5)	2.5 (0–115.5)	1.5 (0–19.5)
Week 102			
Mean $\pm$ SD	7.5 $\pm$ 15.7	6.2 $\pm$ 8.7	2.6 $\pm$ 2.9
Median (range)	3 (0–175.5)	2.8 (0–52)	1.3 (0–14)
Change in modified Sharp score at week 102			
Mean $\pm$ SD	1.1 $\pm$ 6.4	1.2 $\pm$ 4.1	0.2 $\pm$ 1.1
Median (range)	0 (–13–78.5)	0 (–4–32)	0 (–1.5–5)

* *P* values across treatment groups were significant at week 48 (*P* = 0.0321) and week 102 (*P* = 0.0074), as was the change in modified Sharp score at week 102 (*P* = 0.0467). MTX = methotrexate.

**Προσθήκη τριπλού σχήματος συνθετικών DMARDs ή ETN + MTX
μετά την αποτυχία της MTX στην εγκατεστημένη ΡΑ;
RACAT study**

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 25, 2013

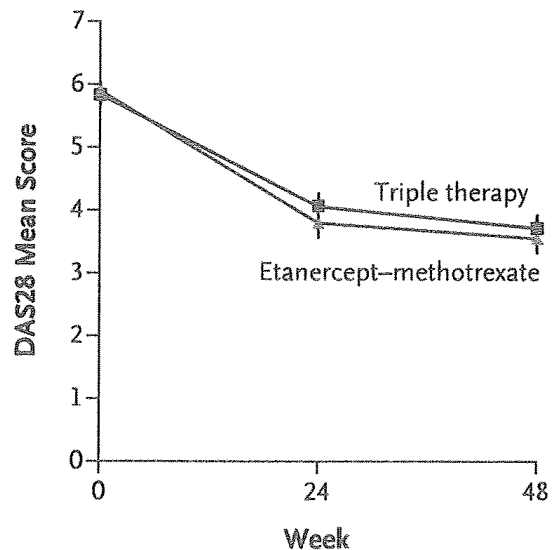
VOL. 369 NO. 4

**Therapies for Active Rheumatoid Arthritis
after Methotrexate Failure**

James R. O'Dell, M.D., Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Thomas H. Taylor, M.D., Vandana Ahluwalia, M.D.,
Mary Brophy, M.D., M.P.H., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Robert A. Lew, Ph.D., Amy C. Cannella, M.D.,
Gary Kunkel, M.D., Ciaran S. Phibbs, Ph.D., Aslam H. Anis, Ph.D., Sarah Leatherman, M.A.,
and Edward Keystone, M.D., for the CSP 551 RACAT Investigators*

Ο συνδυασμός ETN+MTX δεν υπερτερεί του τριπλού συνδυασμού MTX+SSZ+HQ στην εγκατεστημένη ΡΑ

A Change in DAS28 According to Initial Treatment



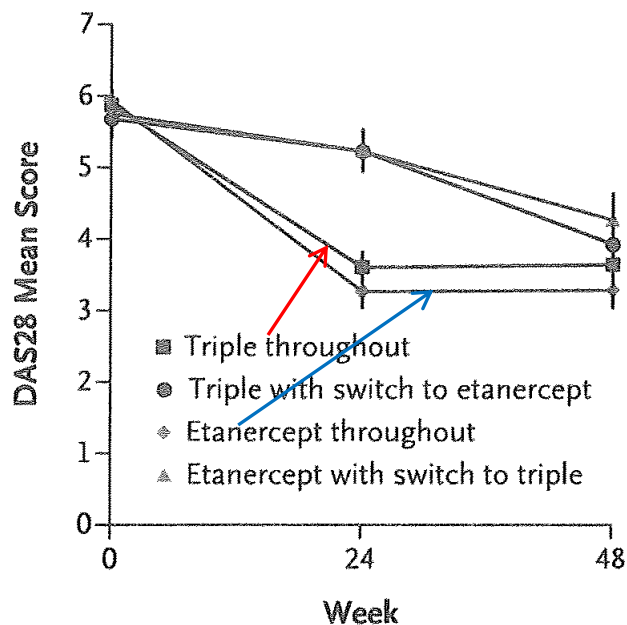
No. Evaluated

Triple therapy	178	157	154
Etanercept-methotrexate	175	161	155

	Τριπλή θεραπεία	ETN+MTX
MTX		
10-12,5mg/week	1,7%	2,3%
15-17,5mg/week	30,9%	29,7%
20-22,5mg/week	43,3%	54,3%
25mg/week	24,2%	13,1%
Μέση δόσηmg/week	19,5± 5	19,7± 4,5

Οι μη ανταποκριθέντες αρχικά στο ETN+MTX ανταποκρίθηκαν στο τριπλό σχήμα και αντιστρόφως

B Change in DAS28 According to Initial and Subsequent Treatment



No. Evaluated

Triple throughout	134	113	115
Triple with switch to etanercept	44	44	39
Etanercept throughout	131	117	114
Etanercept with switch to triple	44	44	41

Τι θα γίνει εάν διακοπεί η MTX σε όσους έχουν απαντήσει στο συνδυασμό με etanercept; CAMEO study

Downloaded from ard.bmj.com on August 31, 2013 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on August 26, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2013-203684

Clinical and epidemiological research



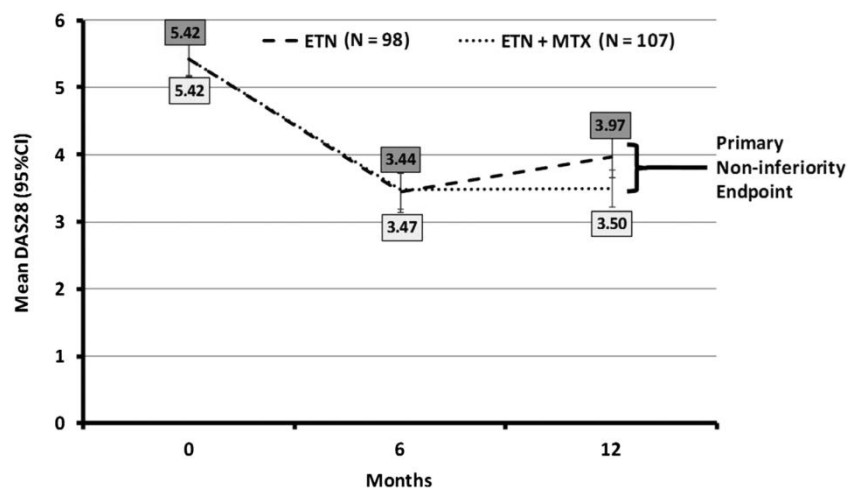
OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

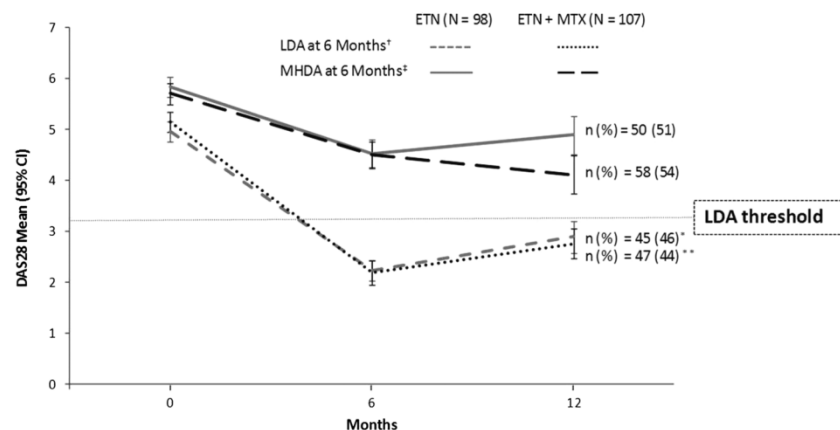
The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomised trial of discontinuing versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis

Janet E Pope,¹ Boulos Haraoui,² J Carter Thorne,³ Andrew Vieira,⁴
Melanie Poulin-Costello,⁴ Edward C Keystone⁵

Κλινική επιδείνωση της RA μετά την διακοπή της MTX και συνέχιση της μονοθεραπείας με ETN



	ETN	ETN + MTX
Change in DAS28 from Month 6 to Month 12 (95% CI)	0.5 (0.3, 0.7)	0.04 (-0.2, 0.3)



	LDA at 6 Months [†]		MHDA at 6 Months [‡]	
	ETN	ETN + MTX	ETN	ETN + MTX
Change in DAS28 (95% CI)	0.7 (0.3, 1.0)	0.57 (0.3, 0.8)	0.4 (0.1, 0.7)	-0.4 (-0.7, -0.1)
P-value [§]	p = 0.8148		p = 0.0023	

*Data for 3 additional patients were unavailable; **Data for 2 additional patients were unavailable; DAS28 < 3.2;

[†]DAS28 ≥ 3.2; [§] All p-values are descriptive; DAS = disease activity severity; ETN = etanercept; LDA = low disease activity; MHDA = moderate/high disease activity; MTX = methotrexate

Η μεθοτρεξάτη βρίσκεται στο κέντρο της στρατηγικής για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων στη ΡΑ: ύφεση ή χαμηλή δραστηριότητα

- Η κλινική αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με MTX είναι ισοδύναμη με αυτή της μονοθεραπείας των TNF αναστολέων
- Η μονοθεραπεία με υψηλές δόσεις MTX, που επιτυγχάνεται (λόγω βιοδιαθεσιμότητας και συμμόρφωσης των ασθενών) με την υποδόρια χορήγηση, μειώνει σημαντικά την ανάγκη βιολογικών θεραπειών
- Η MTX έχει συνεργική δράση και αυξάνει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών συνδυασμού με συνθετικά και βιολογικά DMARDs

✓ Δόση έναρξης 10-15mg/εβδ.

✓ Σταδιακή αύξηση κατά 5 mg κάθε 2-4 εβδ.

✓ Τελική δόση 20-30mg/εβδ.

Π. Σιδηρόπουλος, Ελληνική Ρευματολογία 2013;2:76
Visser & van der Heijde. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094-1099
Visser et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-1093

Προσθήκη εξαρχής βιολογικού παράγοντα στην MTX σε πρώιμη RA HIT HARD study

Clinical and epidemiological research

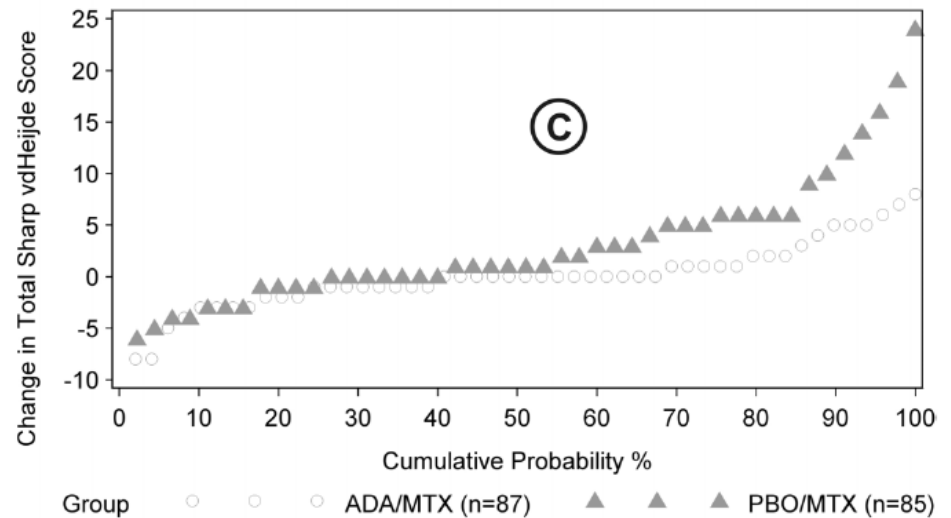
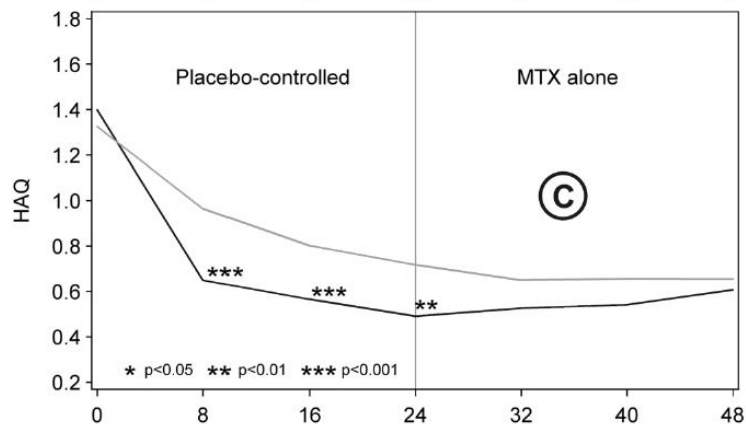
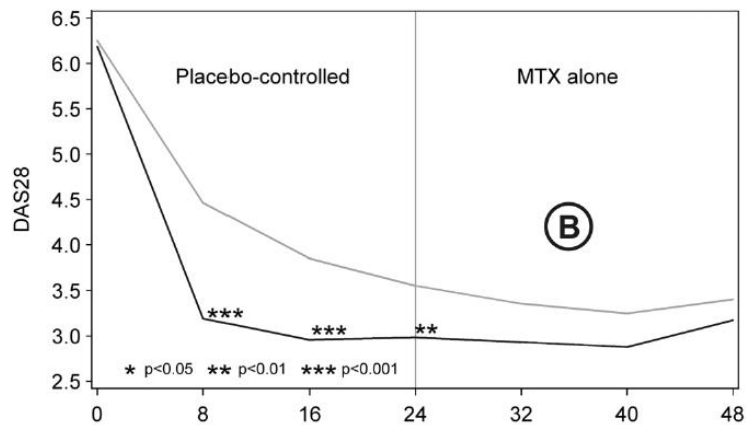
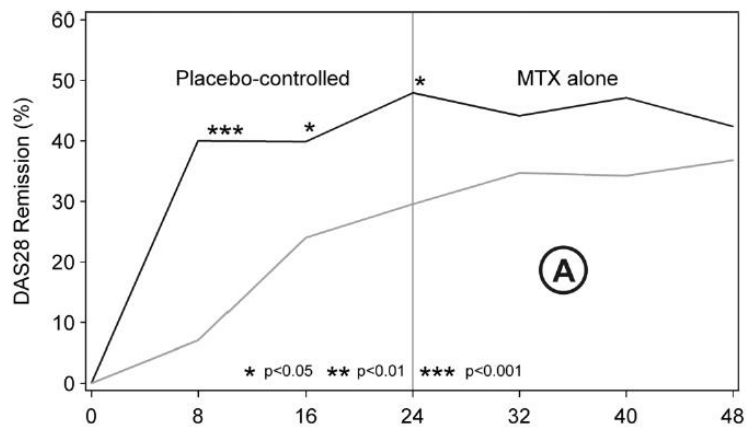
EXTENDED REPORT

Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study

Jacqueline Detert,¹ Hans Bastian,¹ Joachim Listing,² Anja Weiß,² Siegfried Wassenberg,³ Anke Liebhaber,⁴ Karin Rockwitz,⁵ Rieke Alten,⁶ Klaus Krüger,⁷ Rolf Rau,⁸ Christina Simon,¹ Eva Gremmelsbacher,¹ Tanja Braun,¹ Bettina Marsmann,¹ Vera Höhne-Zimmer,¹ Karl Egerer,^{1,9} Frank Buttgereit,¹ Gerd-R Burmester¹

Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

ADA + MTX 6 μήνες, συνέχιση με MTX μόνον



Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

Συνοδές παθήσεις της
ρευματοειδούς αρθρίτιδας

βρογχίτιδας, αστεύμα, αλβινισμός

Does Rheumatoid Arthritis Equal Diabetes Mellitus as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease? A Prospective Study

MIKE J. L. PETERS,¹ VOKKO P. VAN HALM,² ALEXANDRE E. VOSKUYL,¹ YVO M. SMULDERS,³ MAARTEN BOERS,² WILLEM F. LEMS,² MARJOLEIN VISSER,¹ COEN D. A. STEHOUEW,⁴ JACQUELINE M. DEKKER,¹ GIEL NIJPELS,¹ ROB HEINE,¹ BEN A. C. DIJKMANS,² AND MICHAEL T. NURMOHAMED²

Το ποσοστό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που εμφανίζουν καρδιαγγειακή νόσο είναι >2πλάσιο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι τόσο σημαντικός παράγοντας κινδύνου όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

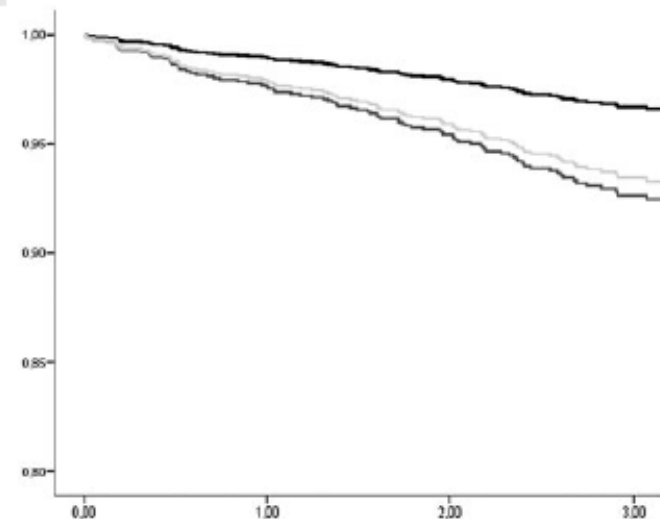


Figure 2. Cardiovascular event-free probability to 3 years among nondiabetic controls (black line), patients with type 2 diabetes mellitus (DM) (light grey line), and nondiabetic patients with rheumatoid arthritis (RA) (dark grey line). The hazard ratios for the nondiabetic controls and patients with RA as compared with nondiabetic controls were as follows: for patients with type 2 DM, 2.0 (95% confidence interval [95% CI] 1.1–3.7); for nondiabetic patients with RA, 2.2 (95% CI 1.3–3.6). Differences were estimated from age- and sex-adjusted Cox proportional hazards models.

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

«Η ρευματοειδής αρθρίτιδα δεν είναι νόσος μόνο των αρθρώσεων, αλλά προκαλεί επίσης συστηματική φλεγμονή, οδηγώντας σε επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα»

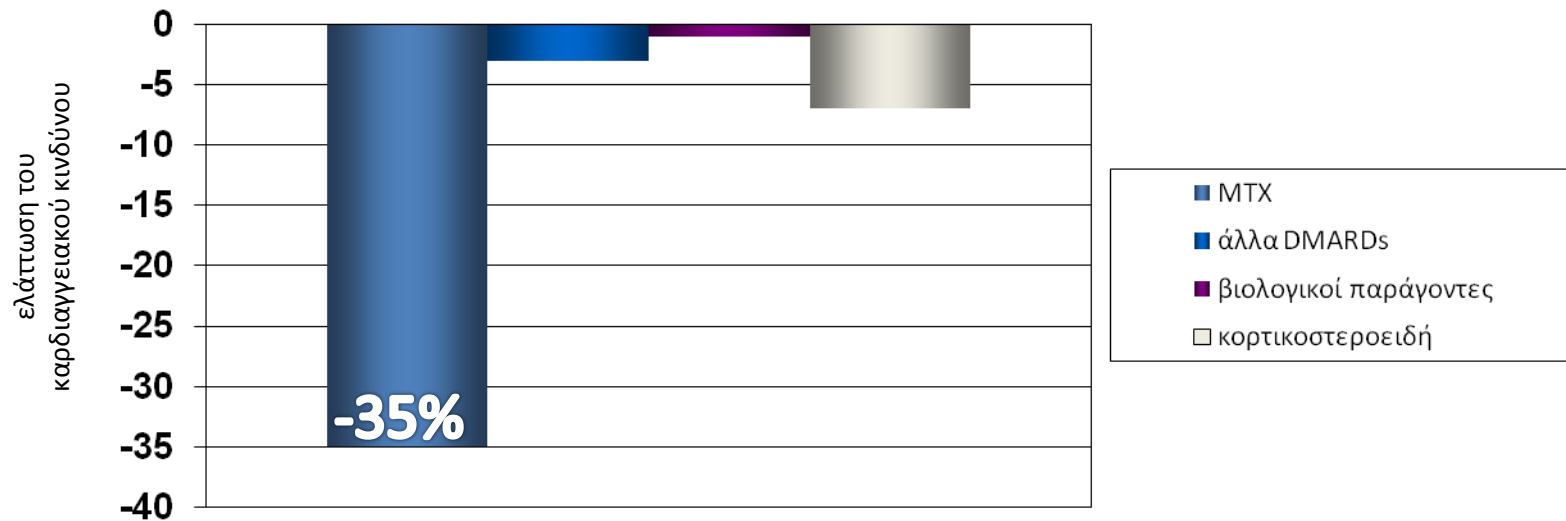
«Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα»

Professor Markus Gaubitz
Head of Rheumatology
University Hospital, Münster, Germany

EULAR Satellite Symposium 2011
Thursday 26th May 2011
ExCeL, London

Η MTX οδηγεί σε σημαντική ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 35%

σε αντίθεση με άλλα DMARDs και βιολογικούς παράγοντες
σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=16752)



ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 58, No. 3, March 2008, pp 637–640
DOI 10.1002/art.23280
© 2008, American College of Rheumatology

Arthritis & Rheumatism

An Official Journal of the American College of Rheumatology
www.arthritisrheum.org and www.interscience.wiley.com

EDITORIAL

Tumor Necrosis Factor Inhibition: A Part of the Solution or a Part of the Problem of Heart Failure in Rheumatoid Arthritis?

Sherine E. Gabriel

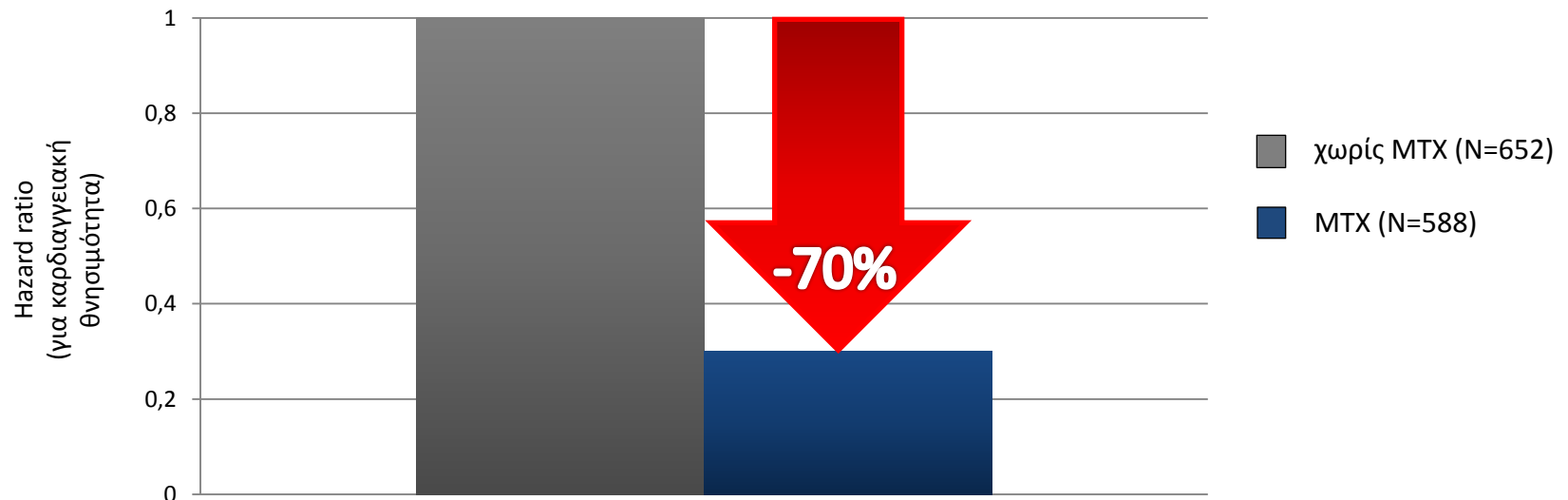
Η MTX οδηγεί σε ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 70%

σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (N=1240)

Articles

🕒 Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study

Hyon K Choi, Miguel A Hernán, John D Seeger, James M Robins, Frederick Wolfe



Original article

The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review

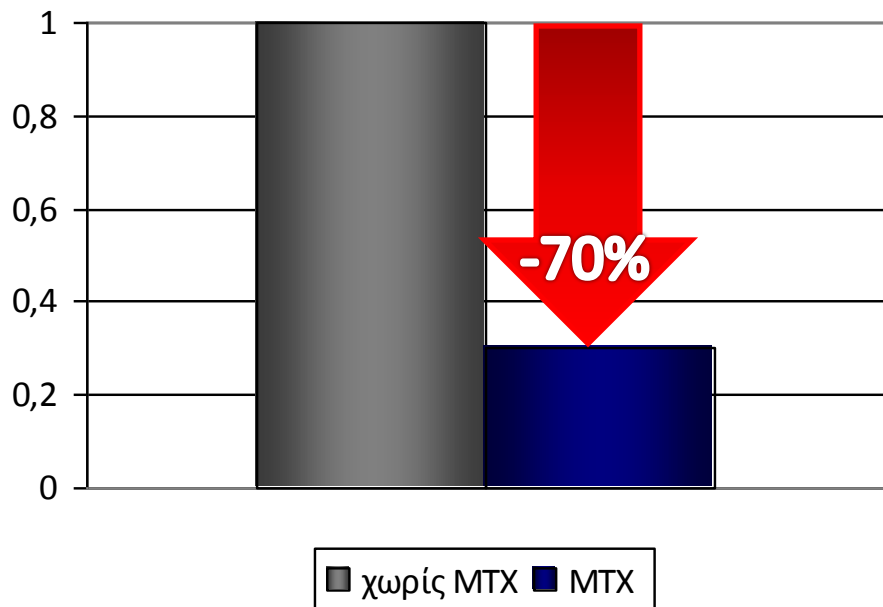
Sarah L. Westlake¹, Alexandra N. Colebatch², Janis Baird³, Patrick Kiely⁴, Mark Quinn⁵, Ernest Choy⁶, Andrew J. K. Ostor⁷ and Christopher J. Edwards²

“reducing the inflammation in RA using MTX not only improves disease-specific outcomes but may also reduce collateral damage such as atherosclerosis”

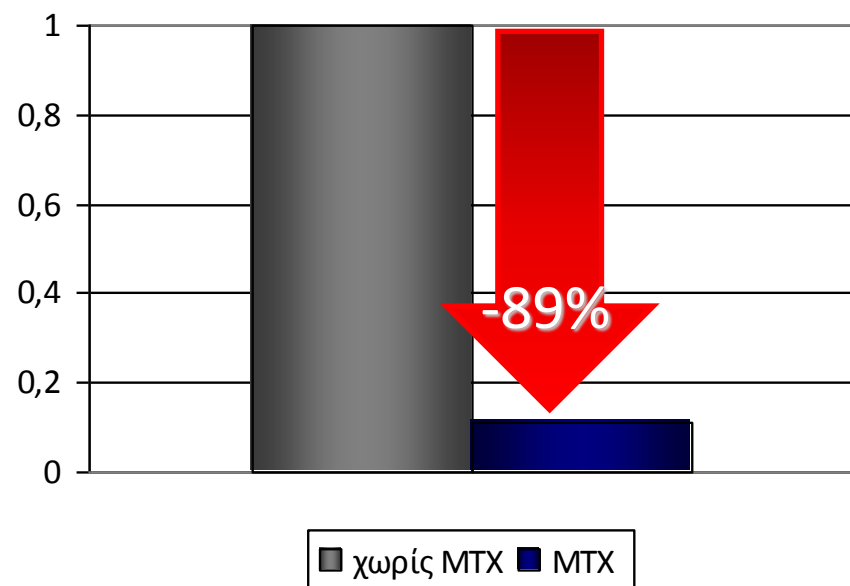
reducing the inflammation in RA using MTX not only improves disease-specific outcomes but may also reduce collateral damage such as atherosclerosis

“MTX use is associated with a reduced risk of CVD events in patients with RA”

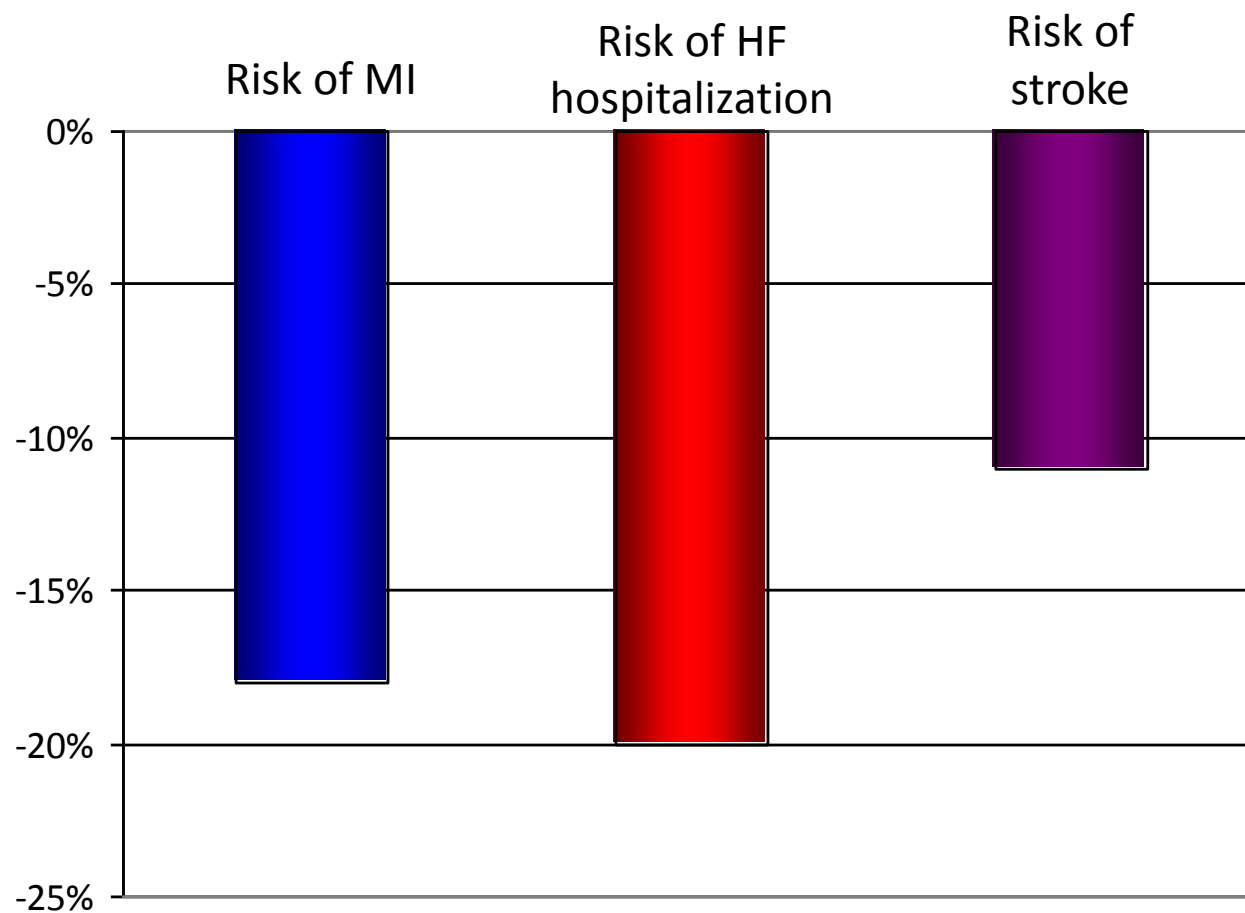
CVD mortality



All CVD events



“MTX use is associated with a reduced risk of CVD events in patients with RA”



“ In our review several studies showed reduction in CVD events after controlling for measures of systemic inflammation and disease activity, suggesting *an additional benefit of MTX use*. Indeed, in patients treated with *anti-TNF dramatic improvements in inflammation have not been mirrored by striking reductions in CVD events*. This may suggest either that other factors, such as increases in traditional factors, may be equally important in contributing to the increased CVD risk or that inflammation in RA, despite being reduced by drug therapy, is not suppressed enough to prevent the progression of atherosclerosis”

Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study

Tracey E Toms^{1,2}, Vasileios F Panoulas¹, Holly John¹, Karen MJ Douglas¹ and George D Kitas^{1,2}

¹Department of Rheumatology, Dudley Group of Hospitals NHS Trust, Russells Hall Hospital, Dudley, West Midlands, DY1 2HQ, UK

²ARC Epidemiology Unit, Manchester University, Oxford Road, Manchester, M13 9PT, UK

Corresponding author: George D Kitas, gd.kitas@dgoh.nhs.uk

Received: 1 Apr 2009 Revisions requested: 11 May 2009 Revisions received: 22 Jun 2009 Accepted: 16 Jul 2009 Published: 16 Jul 2009

Arthritis Research & Therapy 2009, 11:R110 (doi:10.1186/ar2765)

This article is online at: <http://arthritis-research.com/content/11/4/R110>

© 2009 Toms et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

“The prevalence of the metabolic syndrome in RA varies according to the definition used. **MTX therapy, unlike other DMARDs or glucocorticoids, independently associates with a reduced propensity to metabolic syndrome**, suggesting a drug-specific mechanism, and makes MTX a good first-line DMARD in RA patients at high risk of developing the metabolic syndrome, particularly those aged over 60 years”

Odds ratios for having the metabolic syndrome in patients receiving methotrexate compared with those not on methotrexate

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Crude	0.483	0.32 to 0.73	0.001
Model a	0.505	0.33 to 0.77	0.001
Model b	0.525	0.34 to 0.80	0.003
Model c	0.517	0.33 to 0.80	0.004

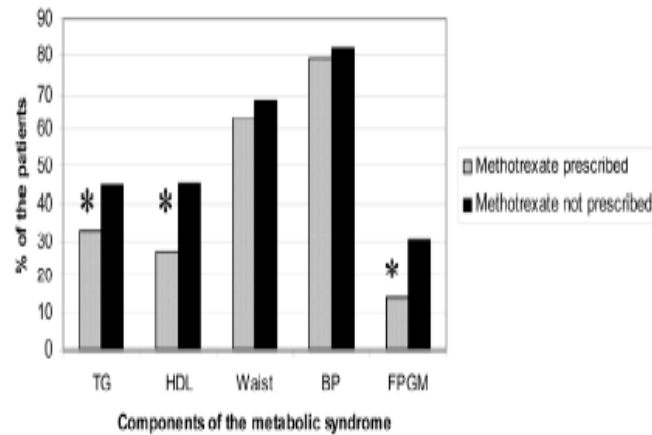
Crude = unadjusted model

Model a = adjusted for age and sex

Model b = adjusted for age, sex, disease duration, erythrocyte sedimentation rate and health assessment questionnaire score

Model c = adjusted for age, sex, disease duration, erythrocyte sedimentation rate, health assessment questionnaire score, sulphasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide, anti-tumour necrosis factor therapy, glucocorticoid use and NSAID use.

«Οι ασθενείς που λάμβαναν MTX είχαν **τις μισές πιθανότητες** να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν MTX. Οι πιθανότητες **δεν άλλαξαν σημαντικά** όταν άλλα DMARD, anti-TNF, κορτικοστεροειδή και NSAID προστέθηκαν στη θεραπεία»



Frequency of individual components of the metabolic syndrome (NCEP 2004) among patients taking methotrexate and not taking methotrexate. * $P < 0.05$. BP = blood pressure; FPGM = fasting plasma glucose > 5.6 mmol/L; HDL = high density lipoproteins; NCEP = National Cholesterol Education programme; TG = triglycerides.

“The results of our study suggest that any protective effect of MTX is likely to be **drug specific**, and not the result of a generic anti-inflammatory effect, because it was not observed with any of the other DMARDs”

“Although the inflammatory process has been shown to directly modify many of these parameters, this would not explain **the specificity of the effect to MTX** but not other DMARDs, including **biologics**, as well as glucocorticoids”

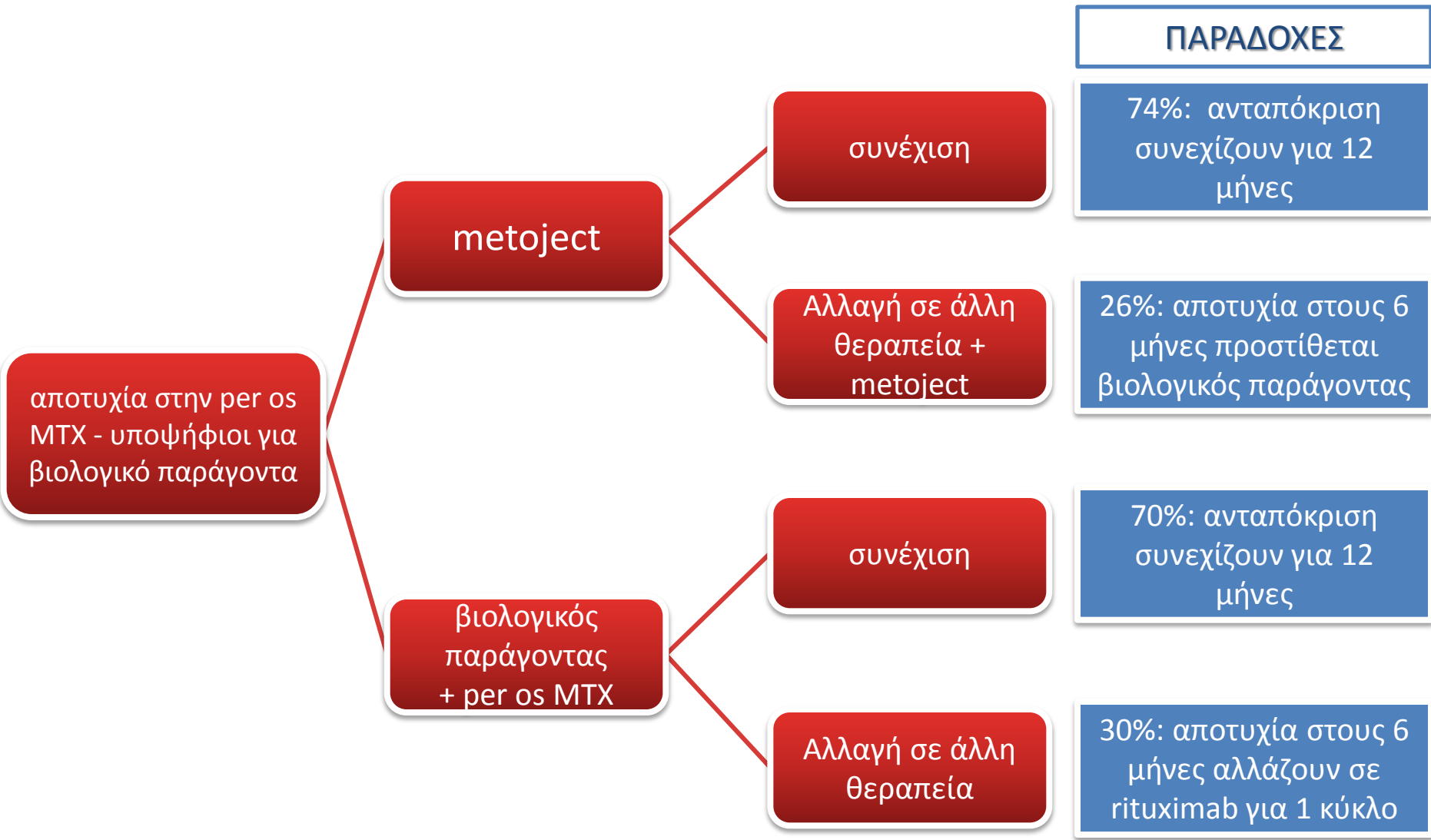
Τα οφέλη αυτά προκύπτουν από το μοριακό μηχανισμό δράσης της μεθοτρεξάτης:

- Πιθανώς λόγω των διαφοροποιήσεων στις συγκεντρώσεις της αδενοσίνης
- Σύμφωνα με μια νέα μελέτη, η MTX έχει αθηροπροστατευτική δράση λόγω της ενεργοποίησης της αδενοσίνης A2A, η οποία ευθύνεται για την αντιστροφή της μεταφοράς της χοληστερόλης
- Ένας άλλος πιθανός έμμεσος τρόπος δράσης είναι μέσω της συγχορήγησης φολικού οξέος με MTX, το οποίο φαίνεται πως κατεβάζει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα

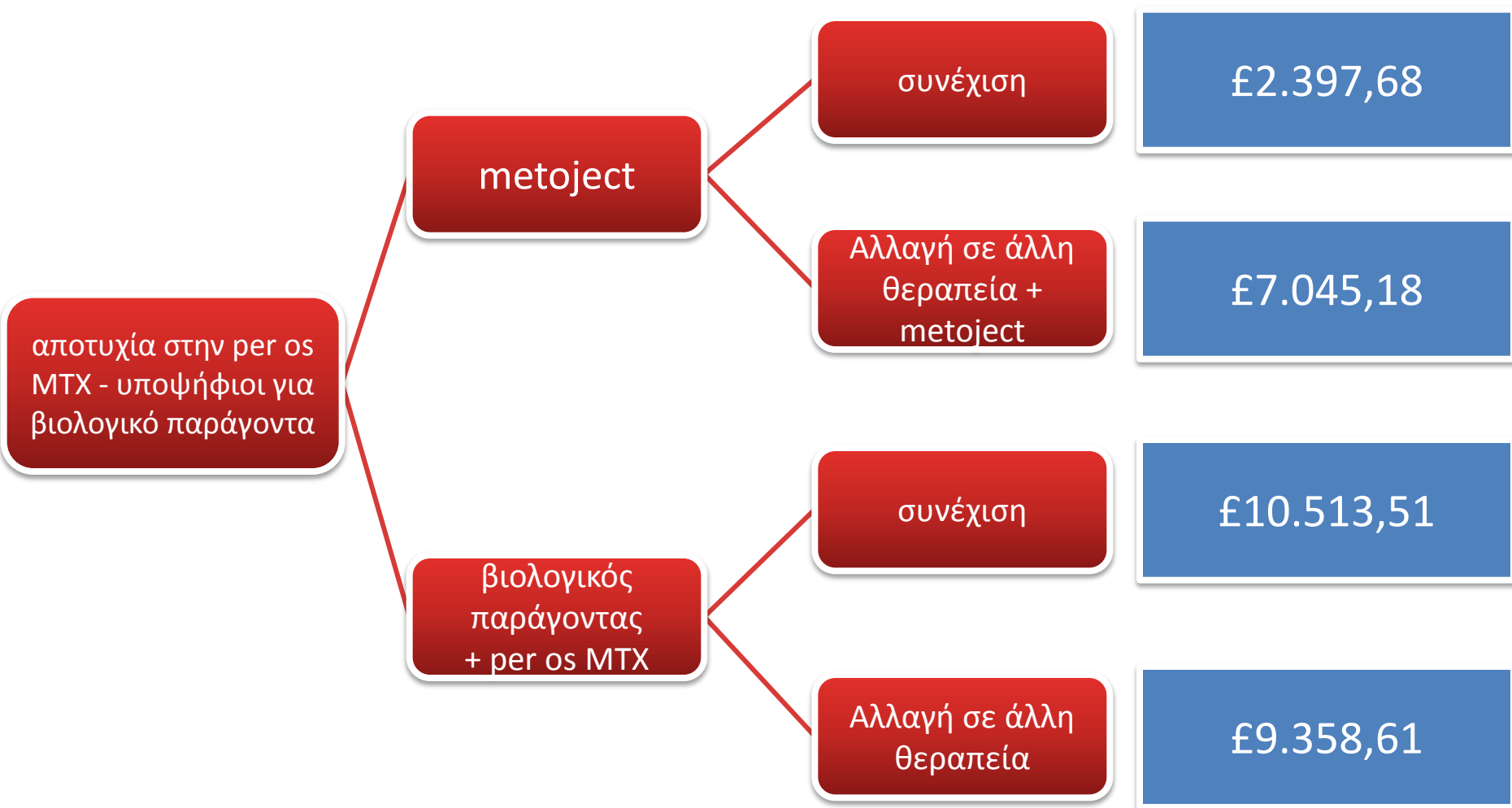
Ανάλυση κόστους - οφέλους με την
ορθολογική χρήση του metoject

ορθολογική χρήση του metoject

Μοντέλο διαχείρισης των ασθενών - Παραδοχές



Ετήσιο κόστος ανά ασθενή



Μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή



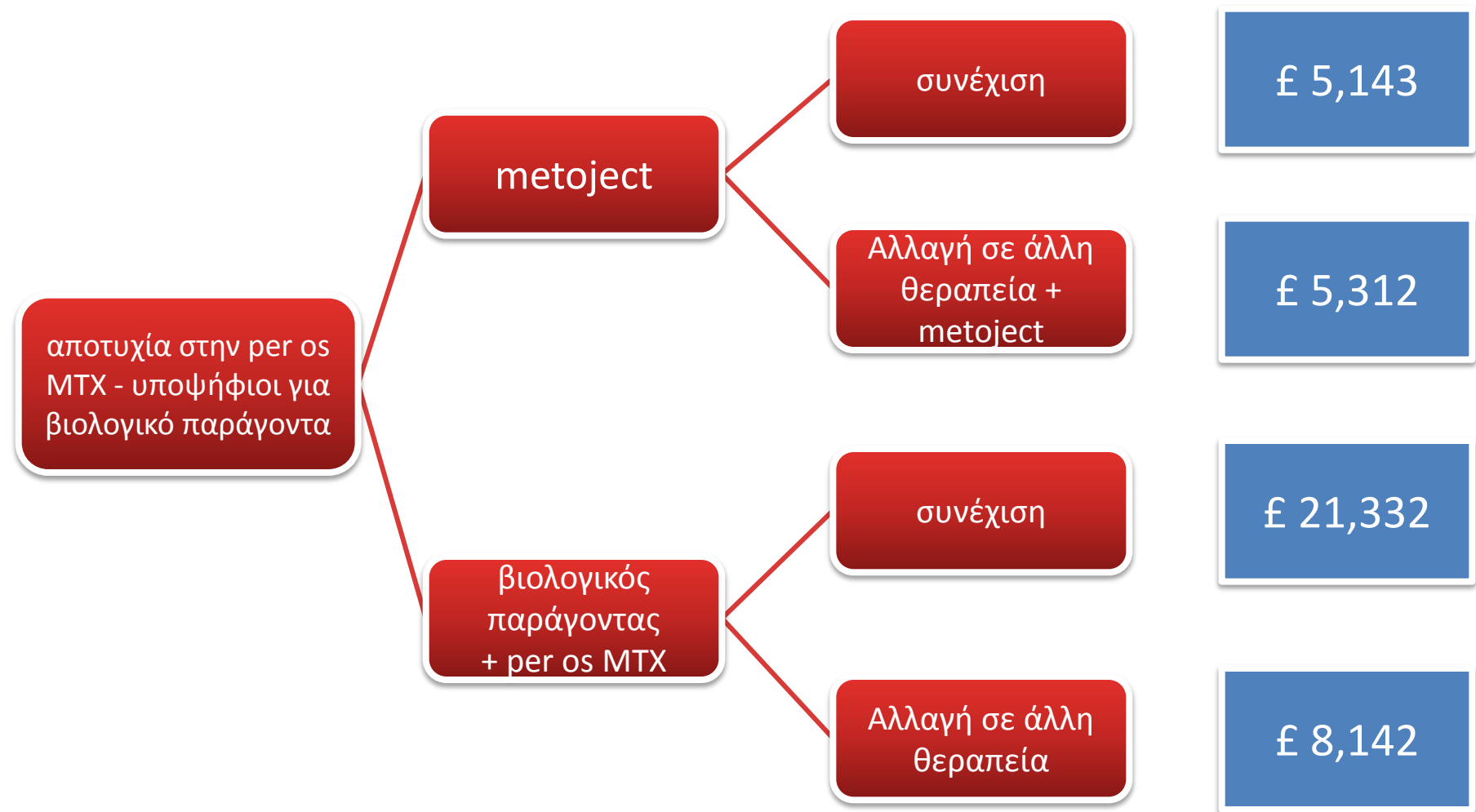
Ετήσιο συνολικό κόστος (σε εκ. £)



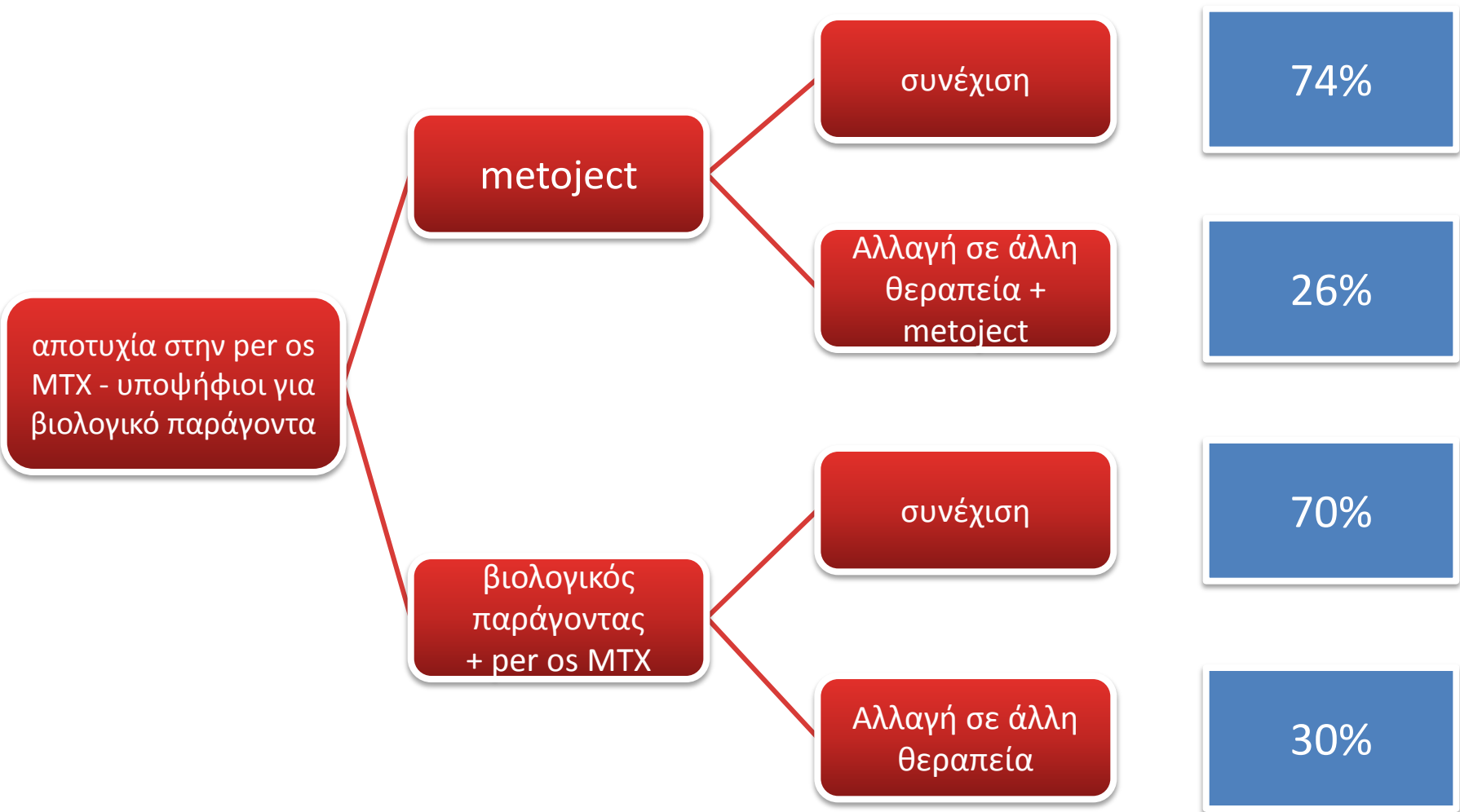
Εξοικονόμηση μέσω της χρήσης του Metoject®

£19.018.813

Ετήσιο συνολικό κόστος (σε εκ. £)



Ποσοστά συνέχισης της θεραπείας



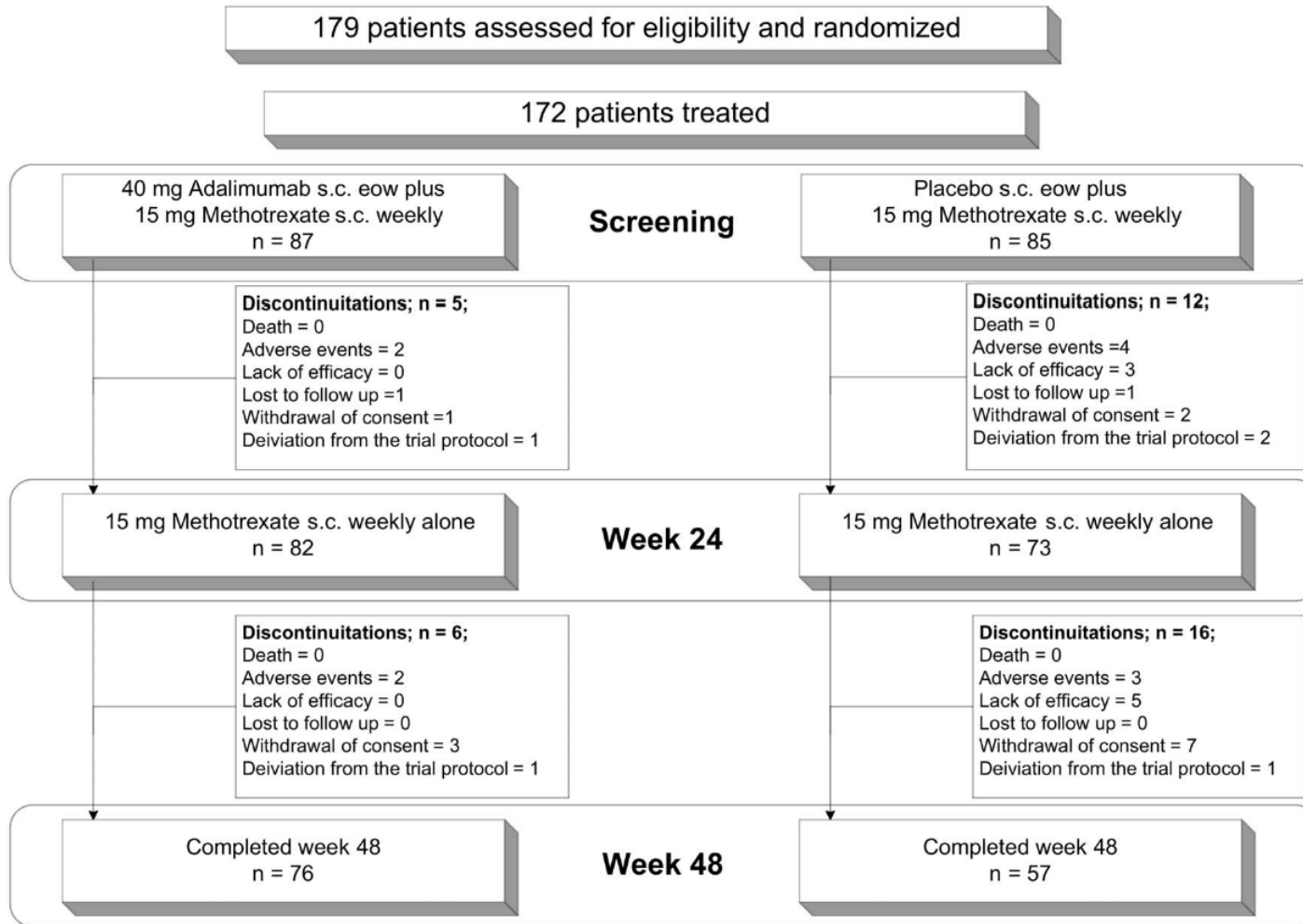
**Προσθήκη εξαρχής βιολογικού
παράγοντα στην MTX σε πρώιμη PA**

EXTENDED REPORT

Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for **DMARD-naïve patients** with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study

Jacqueline Detert,¹ Hans Bastian,¹ Joachim Listing,² Anja Weiß,² Siegfried Wassenberg,³ Anke Liebhaber,⁴ Karin Rockwitz,⁵ Rieke Alten,⁶ Klaus Krüger,⁷ Rolf Rau,⁸ Christina Simon,¹ Eva Gremmelsbacher,¹ Tanja Braun,¹ Bettina Marsmann,¹ Vera Höhne-Zimmer,¹ Karl Egerer,^{1,9} Frank Buttgereit,¹ Gerd-R Burmester¹

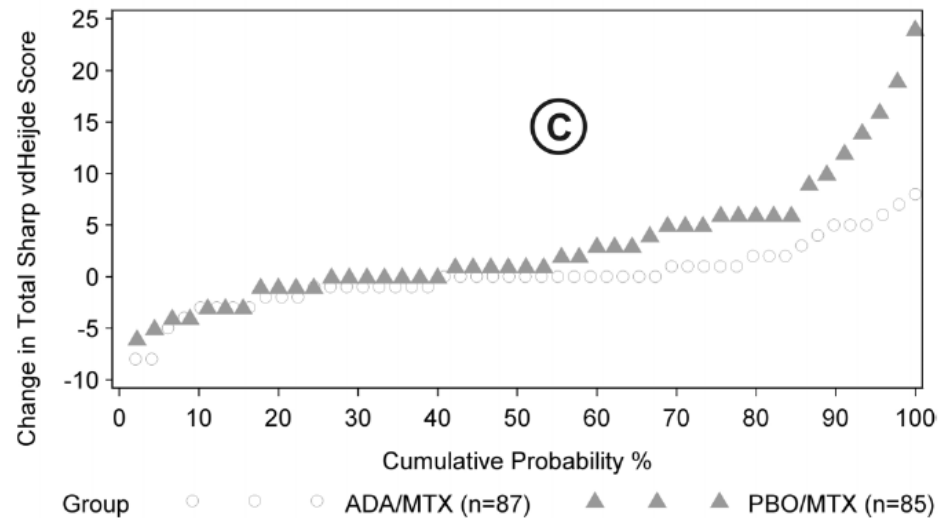
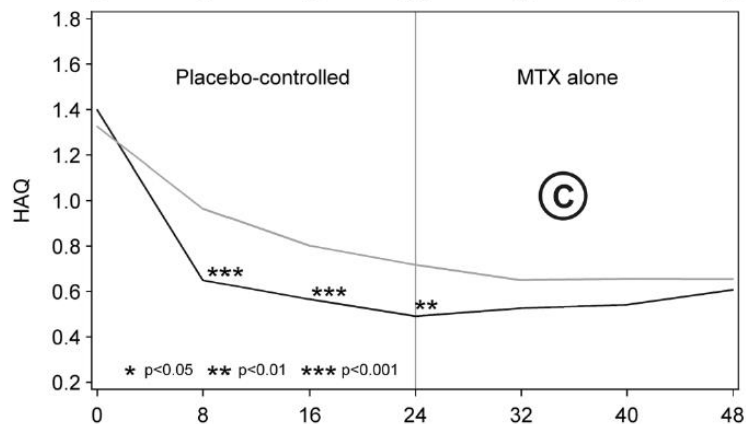
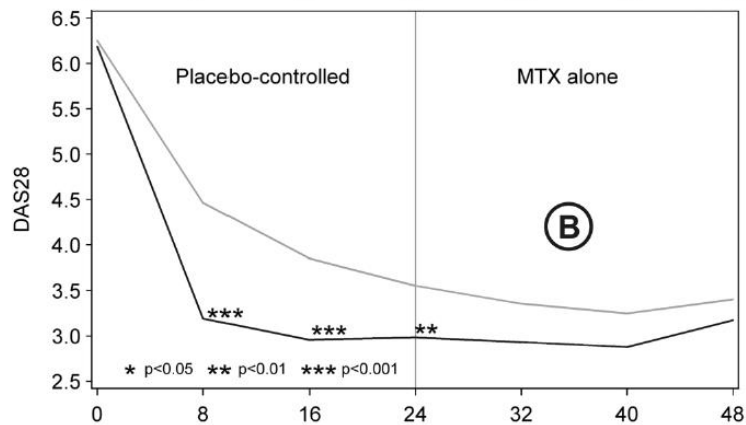
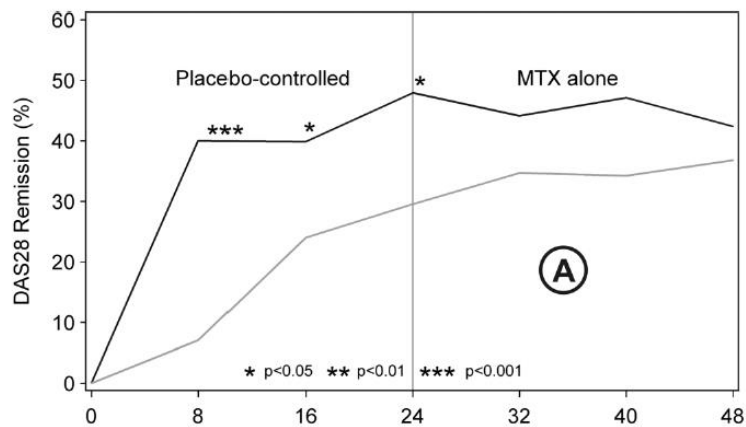
Προσθήκη εξαρχής αντι-TNF παράγοντα στην MTX σε πρώιμη ΡΑ



Υποδόρια MTX 15mg/εβδ σε όλους

Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

ADA + MTX 6 μήνες, συνέχιση με MTX μόνον



Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

**Τριπλός συνδυασμός συμβατικών
DMARDs έναντι MTX + αντι-TNF
παράγοντα**

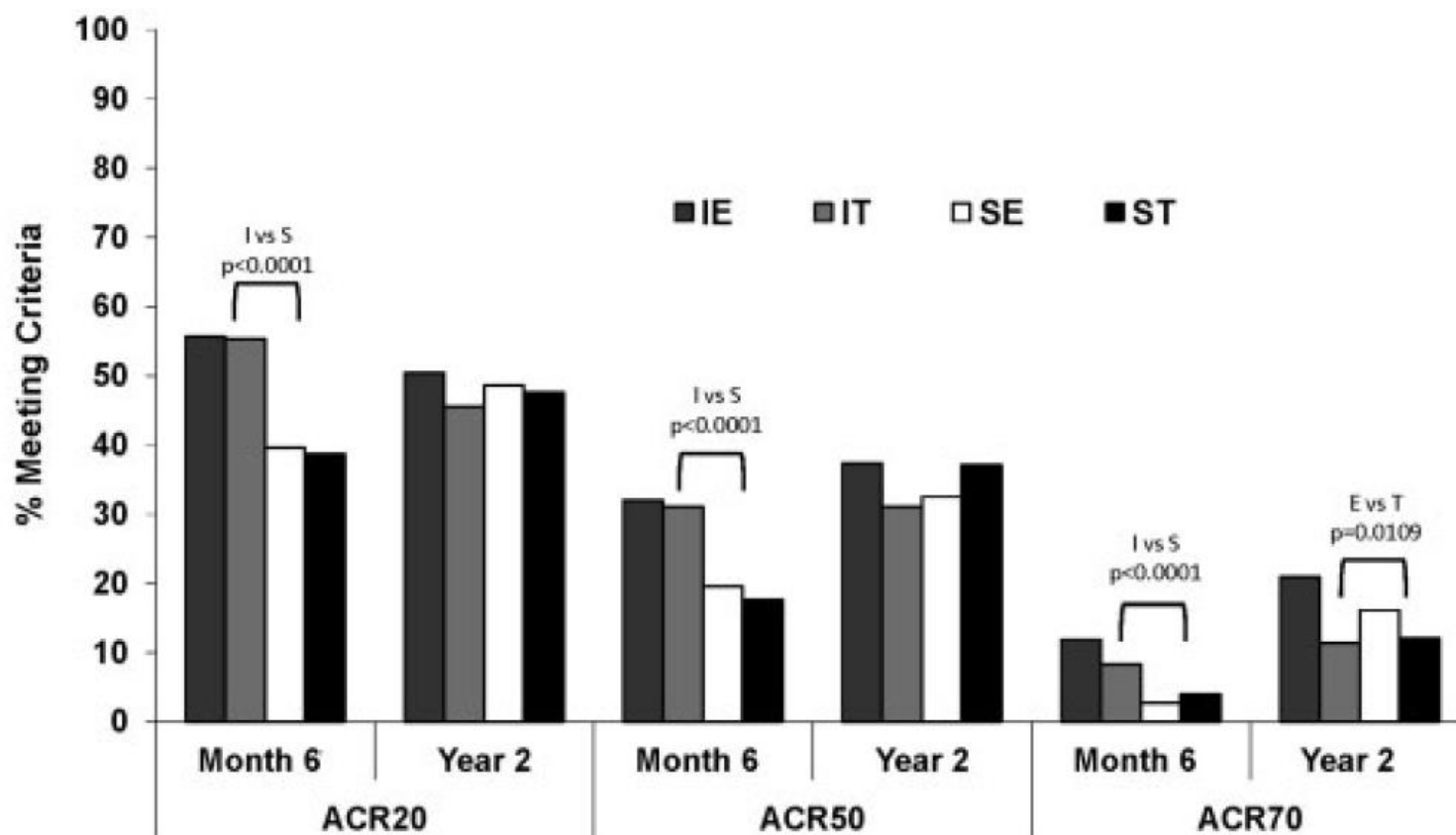
A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis

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

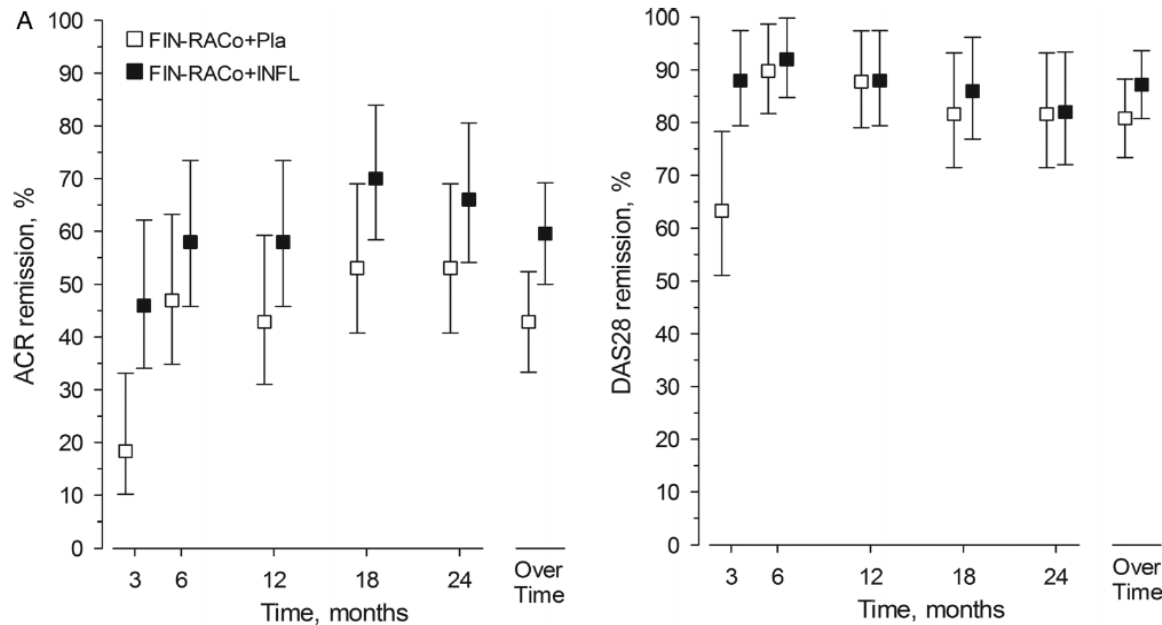


EXTENDED REPORT

Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study)

Marjatta Leirisalo-Repo,^{1,2} Hannu Kautiainen,^{3,4} Leena Laasonen,⁵ Markku Korpela,⁶ Markku J Kauppi,^{7,8} Oili Kaipainen-Seppänen,⁹ Riitta Luosujärvi,^{1,9} Reijo Luukkainen,¹⁰ Anna Karjalainen,¹¹ Harri Blåfield,¹² Toini Uutela,¹³ Kirsti Ilva,¹⁴ Heikki A Julkunen,¹⁵ Leena Paimela,³ Kari Puolakka,¹⁶ Eeva Moilanen,¹⁷ Pekka J Hannonen,¹⁸ Timo Möttönen,^{19,20} for the NEO-RACo Study Group

Infliximab για τους πρώτους 6 μήνες σε τριπλό συνδυασμό



**ACR ύφεση 53%
στον τριπλό
συνδυασμό,
66% με την
προσθήκη INF**

Ακτινολογική μεταβολή

Sharp-van der Heijde score, change from baseline (mean, 95% CI)*

			P
Erosion score	0.1 (−0.7 to 0.6)†	1.0 (0.6 to 1.6)‡	0.018§
Narrowing score	−0.3 (−0.7 to 0)†	0.4 (0.1 to 0.9)‡	0.029
Total score	−0.2 (−1.2 to 0.4)†	1.4 (0.8 to 2.3)‡	0.0058

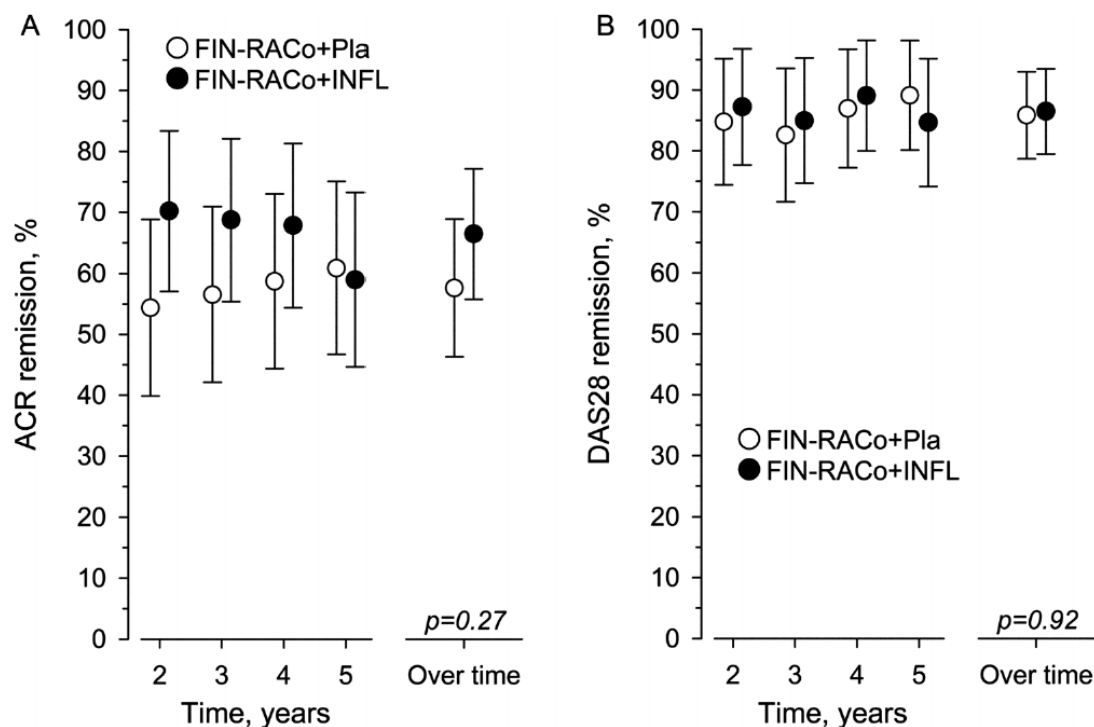
EXTENDED REPORT

Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial

Vappu Rantalaiho,¹ Hannu Kautiainen,^{2,3,4} Markku Korpela,¹ Pekka Hannonen,⁵ Oili Kaipiainen-Seppänen,⁶ Timo Möttönen,⁷ Markku Kauppi,⁸ Anna Karjalainen,⁹ Kari Laiho,⁸ Leena Laasonen,¹⁰ Mikko Hakola,⁵ Ritva Peltomaa,¹¹ Marjatta Leirisalo-Repo,^{11,12} for the NEO-RACo Study Group

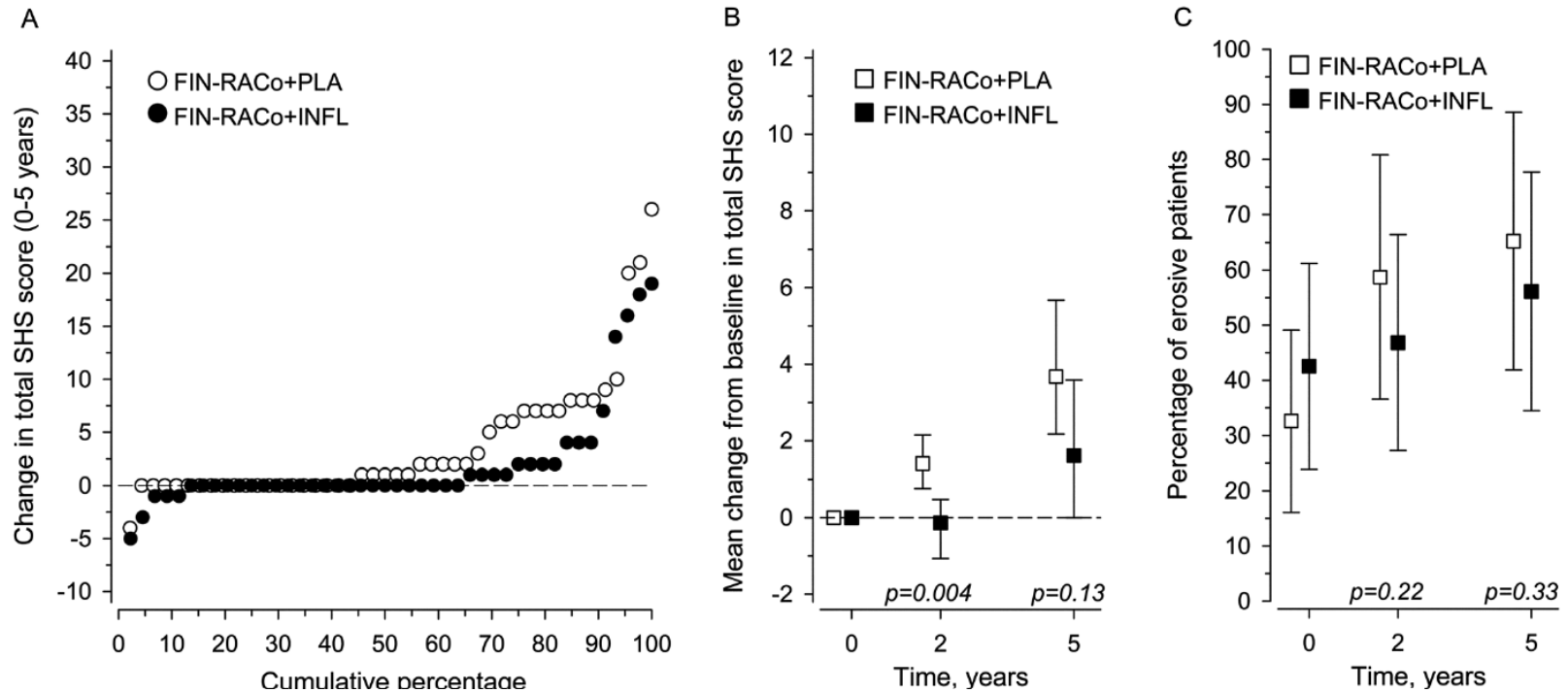
Τριπλός συνδυασμός DMARDs + πρεδνιζολόνη 7.5mg με ή χωρίς αρχική χορήγηση INF για 6 μήνες

Αξιολόγηση σε 5 έτη, σύγκριση κλινικής απάντησης



Τριπλός συνδυασμός DMARDs + πρεδνιζολόνη 7.5mg με ή χωρίς αρχική χορήγηση INF για 6 μήνες

Αξιολόγηση σε 5 έτη, σύγκριση ακτινολογικής απάντησης



Τι θα γίνει εάν διακοπεί η MTX σε όσους έχουν απαντήσει στο συνδυασμό με etanercept;

Downloaded from ard.bmj.com on August 31, 2013 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on August 26, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2013-203684

Clinical and epidemiological research



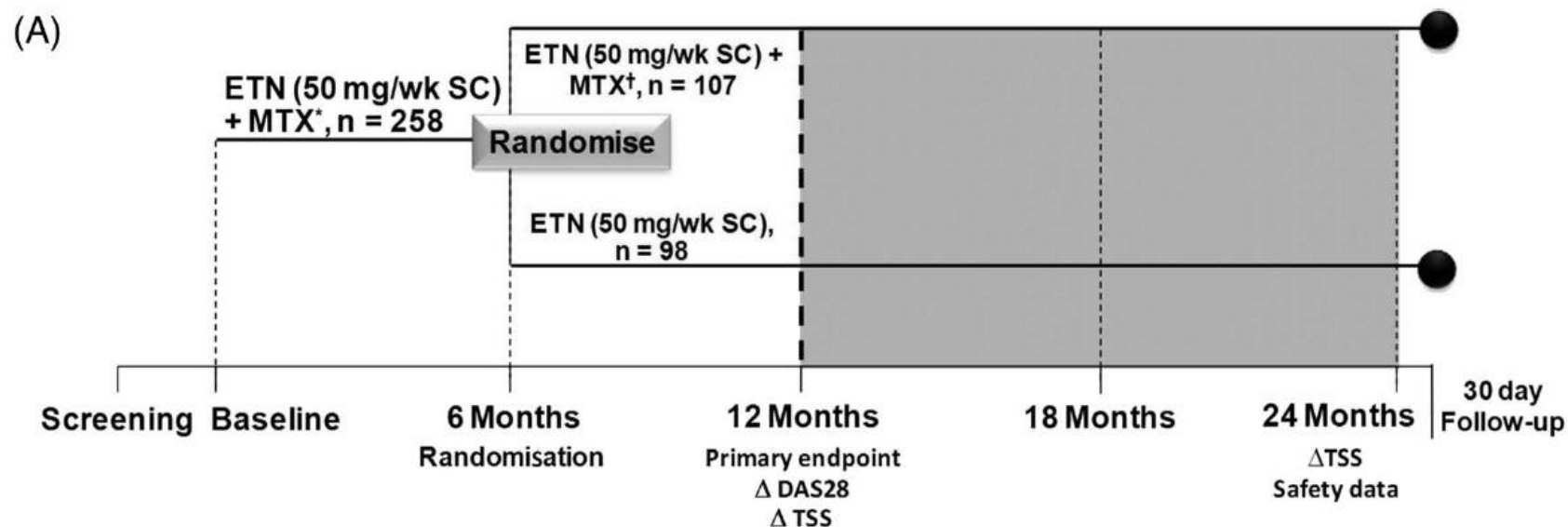
OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

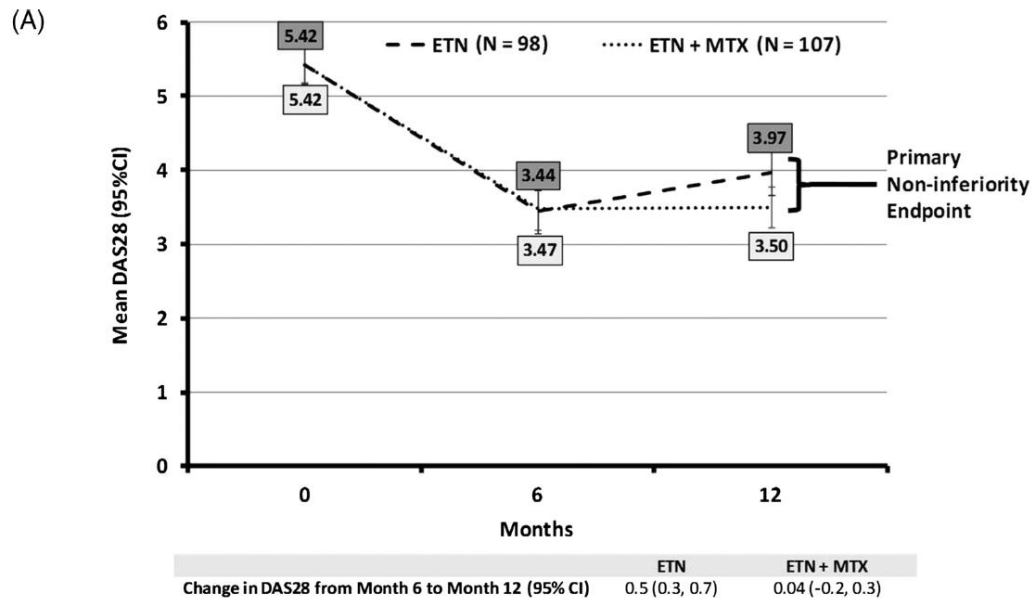
The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomised trial of discontinuing versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis

Janet E Pope,¹ Boulos Haraoui,² J Carter Thorne,³ Andrew Vieira,⁴
Melanie Poulin-Costello,⁴ Edward C Keystone⁵

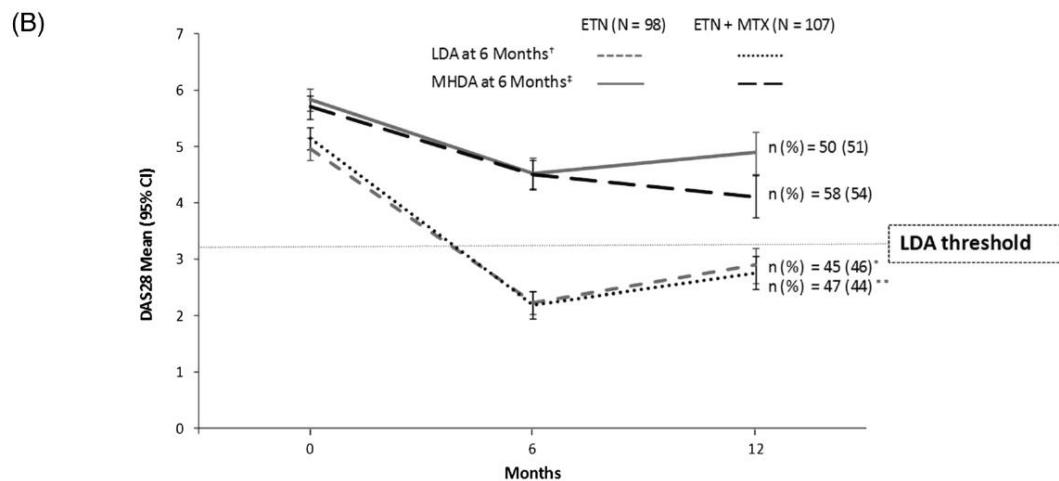
Τι θα γίνει εάν διακοπεί η MTX σε όσους έχουν απαντήσει στο συνδυασμό με etanercept;



*Stable dose of at least 15 mg/wk or 10 mg/wk in the case of intolerance; †Dose of at least 15 mg/wk or 10 mg/wk in the case of intolerance with adjustments allowed; The first subject was enrolled on June 28, 2008 and the study is ongoing; DAS = disease activity score; ETN = etanercept; MTX = methotrexate; SC = subcutaneous; TSS = total sharp score



ETN = etanercept; DAS = disease activity severity; MTX = methotrexate



ETN = etanercept; DAS = disease activity severity; MTX = methotrexate

**Επιδείνωση
της κλινικής
πορείας της RA
με την διακοπή
της MTX και
μονοθεραπεία
με etanercept**

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

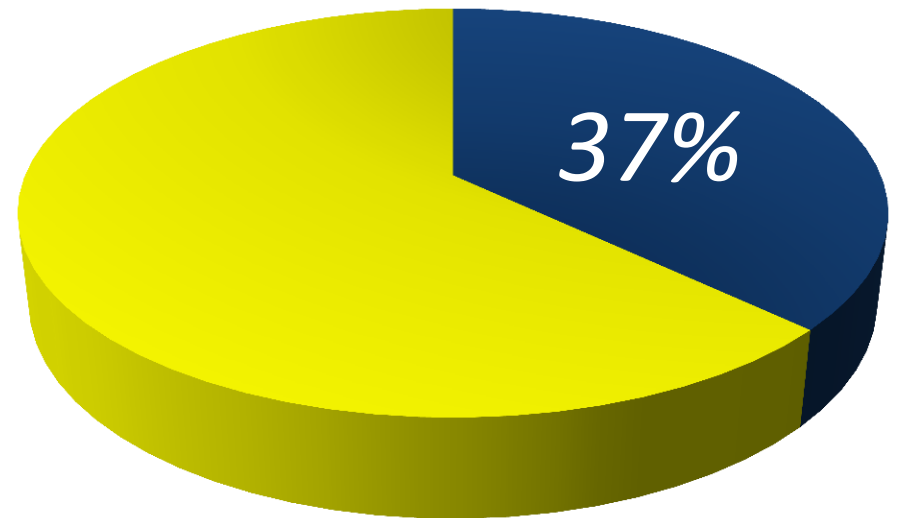
Δεδομένα 5499 ασθενών από 61 κέντρα σε 21 χώρες (Ευρώπη και Αμερική)

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 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 (π.χ. 25 mg) με χάπια των 2,5 mg;;;

■ συμμόρφωση για 5 έτη συνεχούς χορήγησης ■ μη συμμόρφωση



N=285 ασθενείς

Διακοπή μονοθεραπείας με DMARD λόγω τοξικότητας (διάρκεια θεραπείας 5-12,7 έτη)

	Διακοπή %
HCQ	10-14
MTX	10-37
SSZ	17-41
Gold	22-50
D - Penicillamine	24-55

HCQ: hydroxychloroquine, SSZ: sulfasalazine.

Διακοπή DMARDs κατά την συγχορήγηση τους με TNFInh

		Διακοπή %	
	n	1 ^ο έτος	3 ^ο έτος
MTX +TNFInh	1375	8,7	17
LEF +TNFInh	394	26,1	36,6

Σε τι δόσεις, ποια μορφή της MTX και γιατί;

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 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”

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

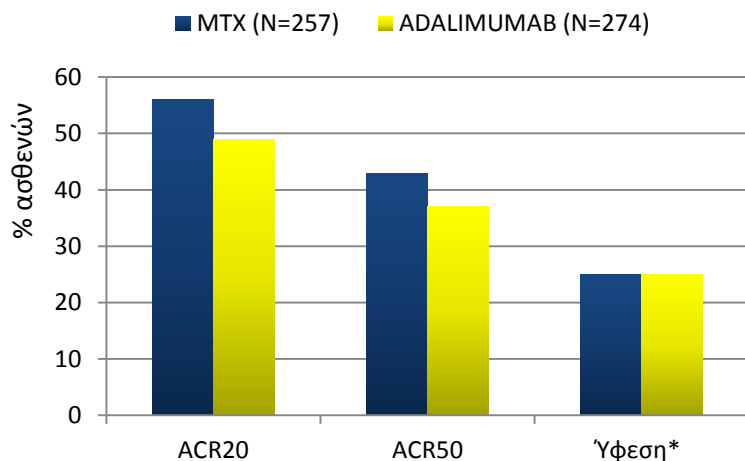
Συμπεράσματα

- 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

Θεραπίες συνδυασμού με βιολογικά DMARDs

Η μελέτη PREMIER

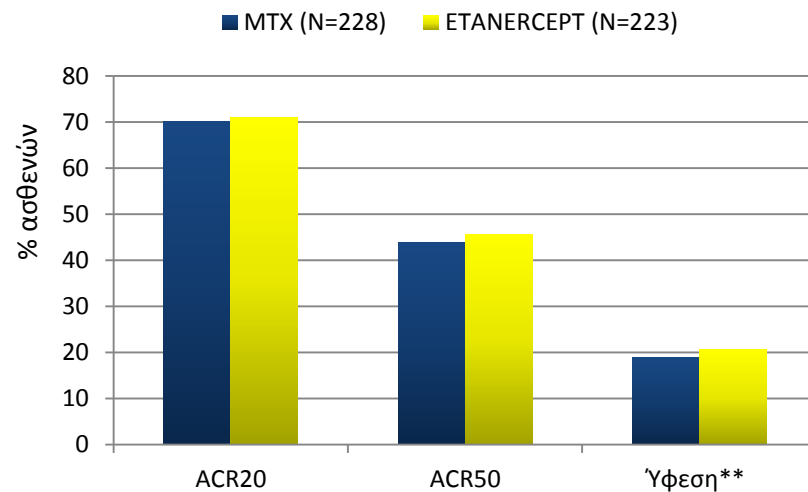
A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment



* DAS28<2.6 στους 24 μήνες θεραπείας

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

Καμία άλλη θεραπεία δεν έχει ξεπεράσει τη μεθοτρεξάτη σε αποτελεσματικότητα

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

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

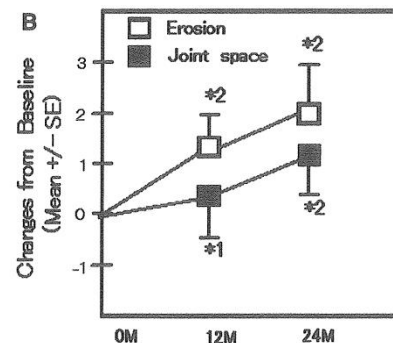
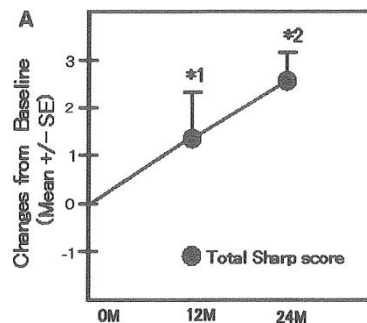
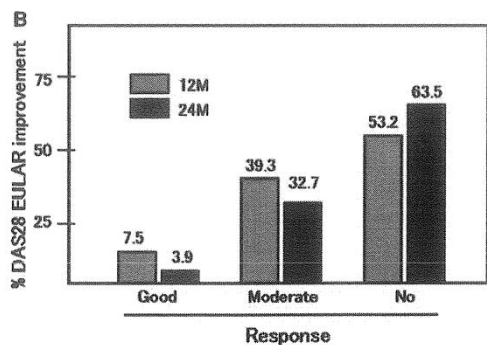
Βιολογικές Θεραπείες και MTX

Συμπεράσματα

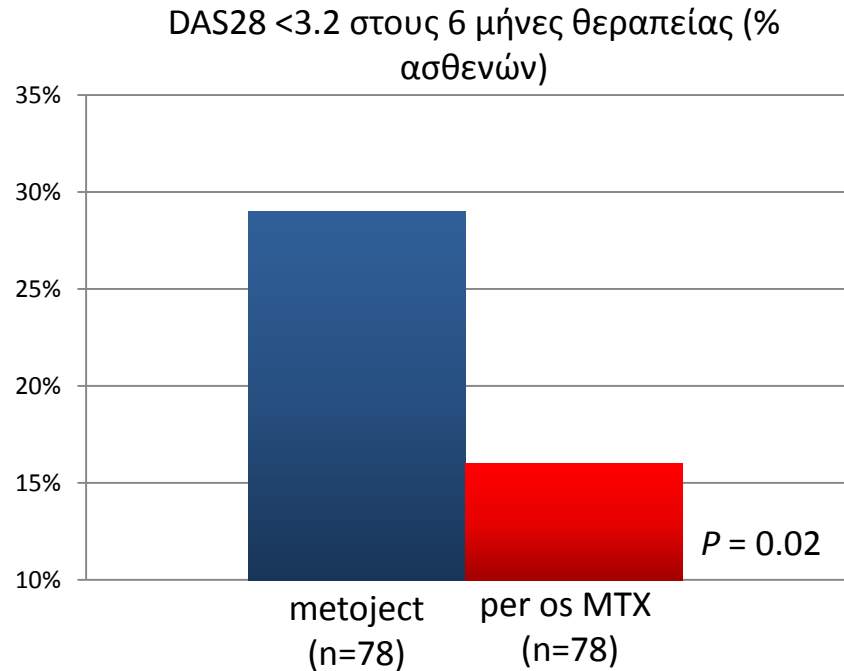
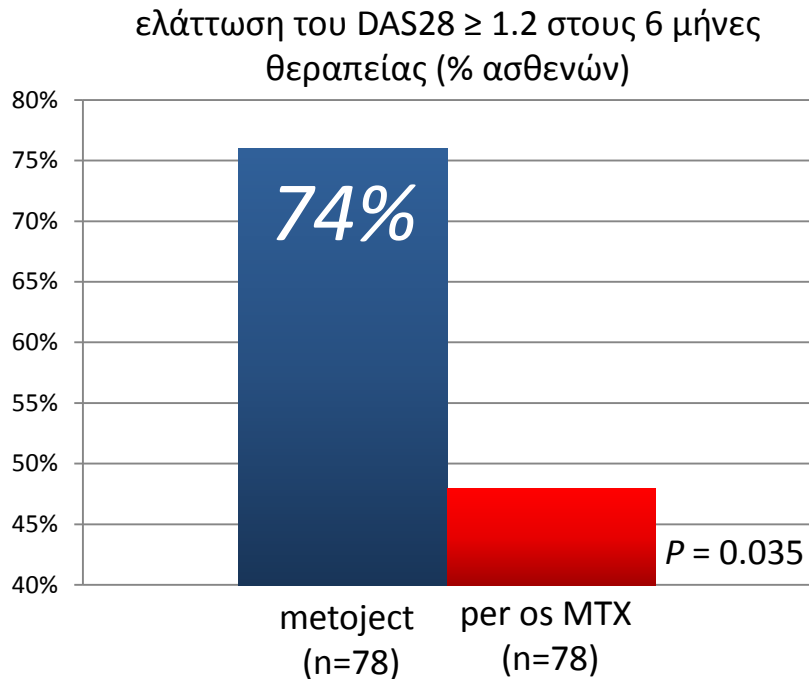
- Η κλινική αποτελεσματικότητα της MTX είναι δοσοεξαρτώμενη
- Υψηλότερες αρχικές δόσεις MTX (12.5-20 mg/εβδομάδα) έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικές από μικρότερες δόσεις (5-10 mg/εβδομάδα), χωρίς πρόσθετη τοξικότητα

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



Ασθενείς που έχουν αποτύχει στην per os MTX ανταποκρίνονται στο metoject



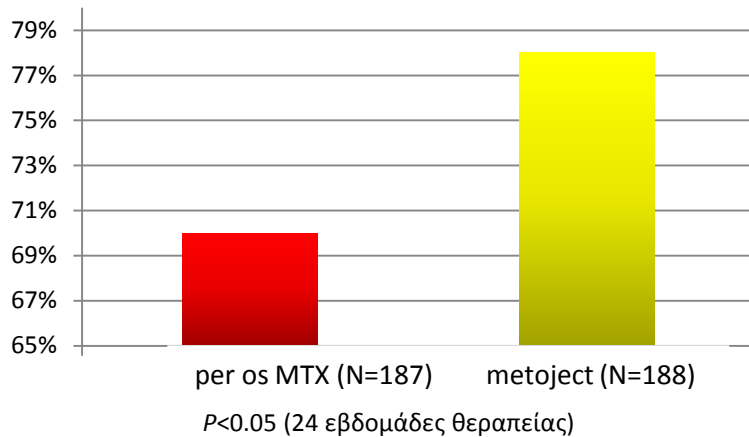
Περισσότεροι από 3 στους 4 ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται αρχικώς στην per os MTX, ανταποκρίνονται μετά από χορήγηση metoject

Η sc χορήγηση MTX είναι σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από την per os χορήγηση

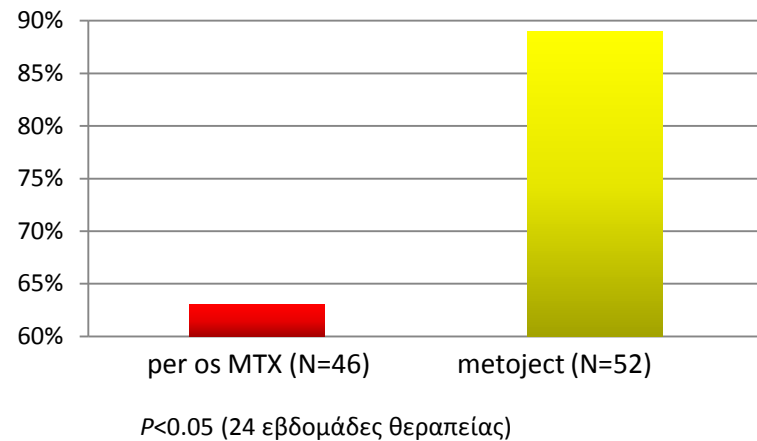
Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη

- 375 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (DAS28 ≥ 4)
- ίδια δόση metoject ή per os MTX

ACR20 (% ασθενών)



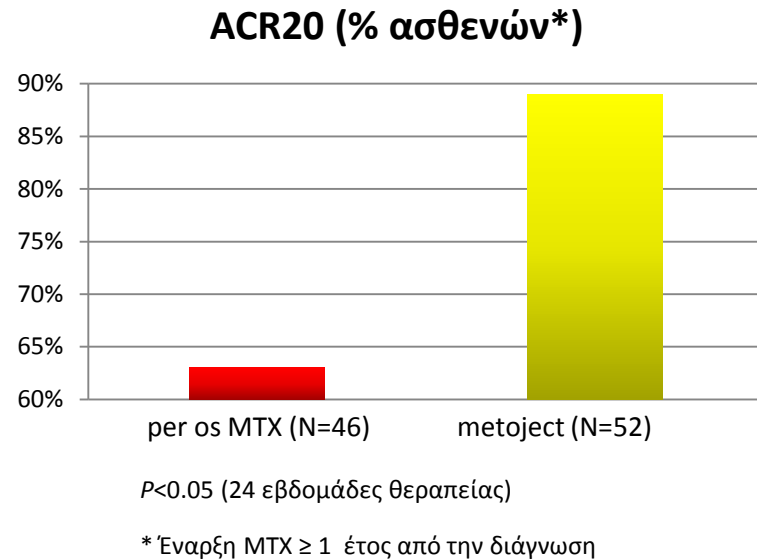
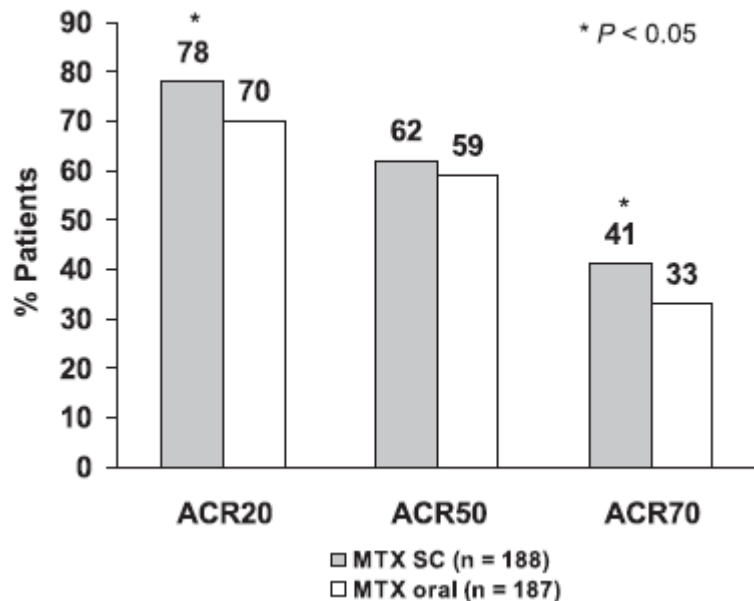
ACR20 (% ασθενών*)



* Έναρξη MTX ≥ 1 έτος από την διάγνωση

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



Βελτιστοποιώντας τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής

Την ημέρα της διάγνωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας:

- ο ασθενής θα πρέπει να ξεκινά με ενέσεις metoject ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό

- ενέσεις metoject 10 mg στην κλινική, και από τη 2^η εβδομάδα ενέσεις metoject 25 mg/εβδομάδα

ΣΤΟ 68% ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΤΟ ΑΝΩΤΕΡΩ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΤΑΙ ΥΦΕΣΗ

Dr Tuulikki Sokka
Head of Rheumatology
Jyväskylä Central Hospital, Finland

EULAR Satellite Symposium 2011
Thursday 26th May 2011
ExCeL, London

Φαρμακοκινητική της MTX

- Η MTX είναι προφάρμακο (ανενεργό φάρμακο)
- Η MTX μεταβολίζεται ενδοκυττάρια από την πολυγλουταμολυσυνθετάση σε πολυγλουταμικά παράγωγα (MTXPGs)
- Ως εκ τούτου 2-7 γλουταμινικά παράγωγα προστίθενται στο αρχικό φάρμακο
- Ανάλογα με τον αριθμό των παραγώγων μιλάμε για MTXPGs βραχείας αλύσου (1-2) ,μακράς αλύσου (3) και πολύ μακράς αλύσου (4-5).
- 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 .

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

Thiery Dervieux, Rheumatology 2010

- Physicians were blinded to MTXPG concentrations

The process of MTX polyglutamation is a function of dosage intensity and route of administration. An early aggressive parenteral MTX dosage enhancing the polyglutamation of MTX to MTXPGs may improve the anti-inflammatory effects of MTX

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 μέχρι την σταθεροποίηση των πολυγλουταμιτών 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 .

Συμπεράσματα (I)

“To improve efficacy of MTX, a change to parenteral administration should be considered”

REVIEW

The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review

Charlotte Louise Maria Krieckaert^{*1}, Geertje Margret Bartelds¹, Willem Frederik Lems² and Gerrit Jan Wolbink¹

Table 1. Frequency of reported antibodies to infliximab and adalimumab in various inflammatory diseases

Inflammatory disease	ATIs, percentage	AAAs, percentage	References
Rheumatoid arthritis	8-52	12-44	[2-9]
Crohn disease	14-75	26-17	[10-17]
Juvenile idiopathic arthritis	NA	17	[18]
Ankylosing spondylitis	29	31	[19,20]
Psoriatic arthritis	NA	18	[21]
Psoriasis	NA	45	[22]

AAA, anti-adalimumab antibody; ATI, antibody to infliximab; NA, not applicable.

Table 2. The effect of methotrexate or azathioprine on the formation of antibodies against adalimumab or infliximab

Study	Disease	TmAbs	IS used	% AAAs or ATIs	IS + % AAAs or ATIs	IS – % AAAs or ATIs	P value	Assay
Maini et al. [4]	RA	IFX	MTX	17.4%	0%-15%	7%-53%	NA	LoBuglio et al. [30]
Vermeire et al. [13]	Crohn	IFX	AZA MTX	55%	46%	73%	<i>P</i> <0.001	Prometheus Laboratories (San Diego, CA, USA)
Baert et al. [10]	Crohn	IFX	MTX	61%	43%	75%	<i>P</i> <0.01	Prometheus Laboratories
ACCENT I [11]	Crohn	IFX	MTX	14%	10%	18%	NA	NA
ACCENT II [12]	Crohn	IFX	MTX	32%	11%	24%	NA	NA
Colombel et al. [25]	Crohn	IFX	AZA	NA	0.9%	14.6%	NA	NA
Bartelds et al. [7]	RA	ADA	MTX	17%	12%	38%	NA	Sanquin (Amsterdam, The Netherlands)
Lovell et al. [18]	JIA	ADA	MTX	16%	6%	26%	NA	NA
West et al. [16]	Crohn	ADA	MTX	17%	7.7%	20%	NA	Sanquin
CLASSIC II [15]	Crohn	ADA	MTX	2.6%	0%	3.8%	NA	NA

AAA, anti-adalimumab antibody; ACCENT, A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen in Patients With Fistulizing Crohn's Disease; ADA, adalimumab; ATI, antibody to infliximab; AZA, azathioprine; CLASSIC, Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease; IFX, infliximab; IS, immunosuppressive treatment; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MTX, methotrexate; NA, not applicable; RA, rheumatoid arthritis; TmAb, therapeutic monoclonal antibody.

Προσθήκη εξαρχής βιολογικού παράγοντα στην MTX σε πρώιμη ΡΑ

Clinical and epidemiological research

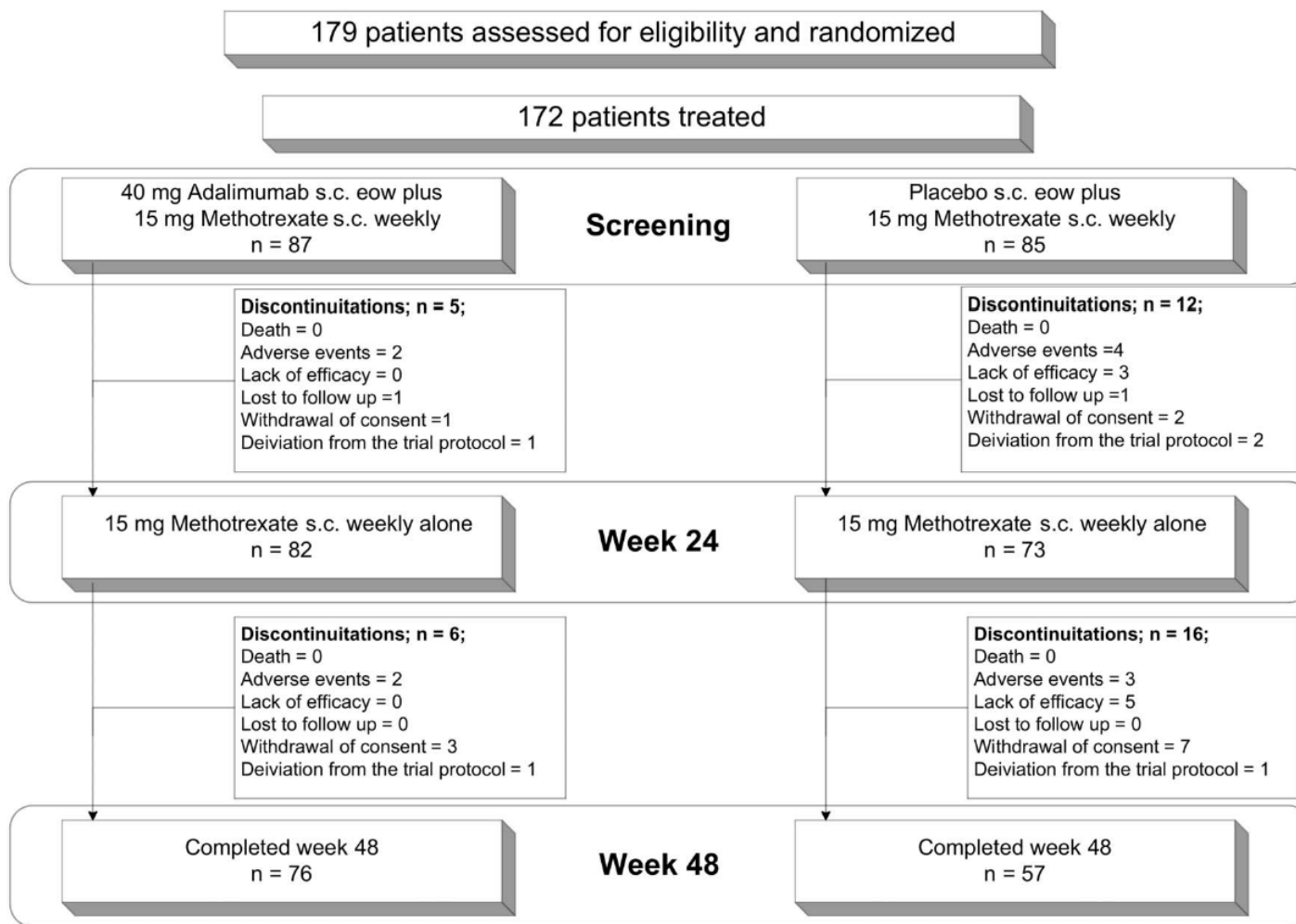
EXTENDED REPORT

Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study

Jacqueline Detert,¹ Hans Bastian,¹ Joachim Listing,² Anja Weiß,² Siegfried Wassenberg,³ Anke Liebhaber,⁴ Karin Rockwitz,⁵ Rieke Alten,⁶ Klaus Krüger,⁷ Rolf Rau,⁸ Christina Simon,¹ Eva Gremmelsbacher,¹ Tanja Braun,¹ Bettina Marsmann,¹ Vera Höhne-Zimmer,¹ Karl Egerer,^{1,9} Frank Buttgereit,¹ Gerd-R Burmester¹

Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

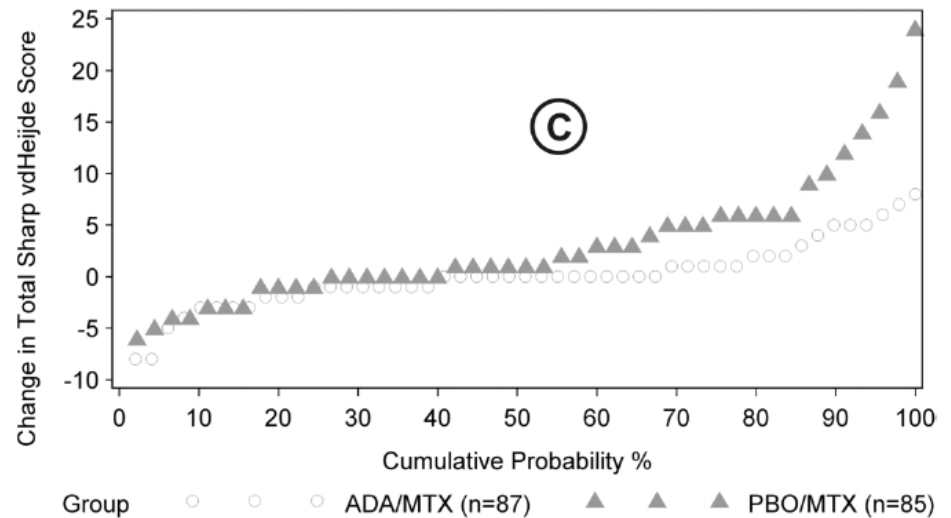
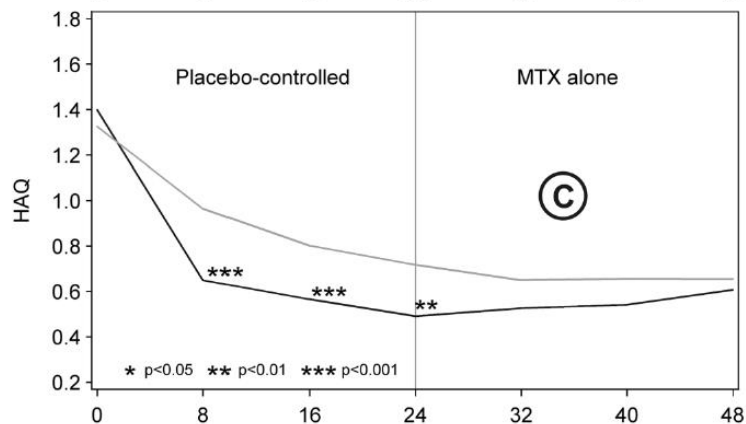
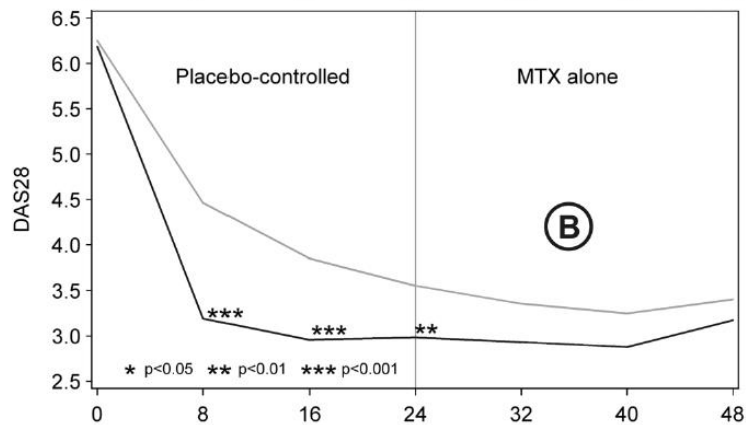
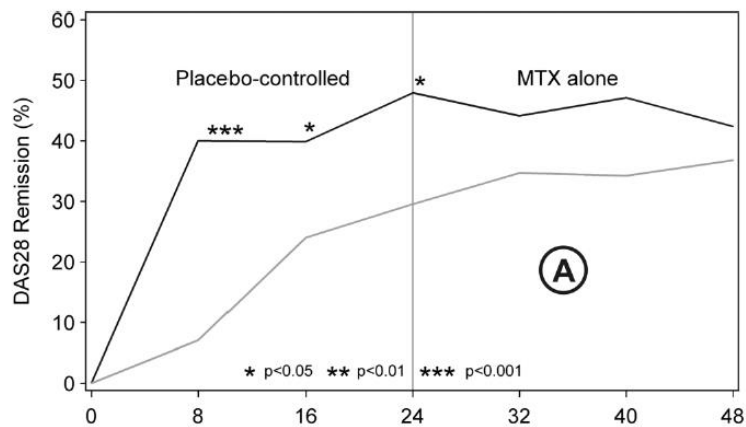
Προσθήκη εξαρχής αντι-TNF παράγοντα στην MTX σε πρώιμη ΡΑ



Υποδόρια MTX 15mg/εβδ σε όλους

Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

ADA + MTX 6 μήνες, συνέχιση με MTX μόνον



Detert J, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

Τι θα γίνει εάν διακοπεί η MTX σε όσους έχουν απαντήσει στο συνδυασμό με etanercept;

Downloaded from ard.bmj.com on August 31, 2013 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on August 26, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2013-203684

Clinical and epidemiological research



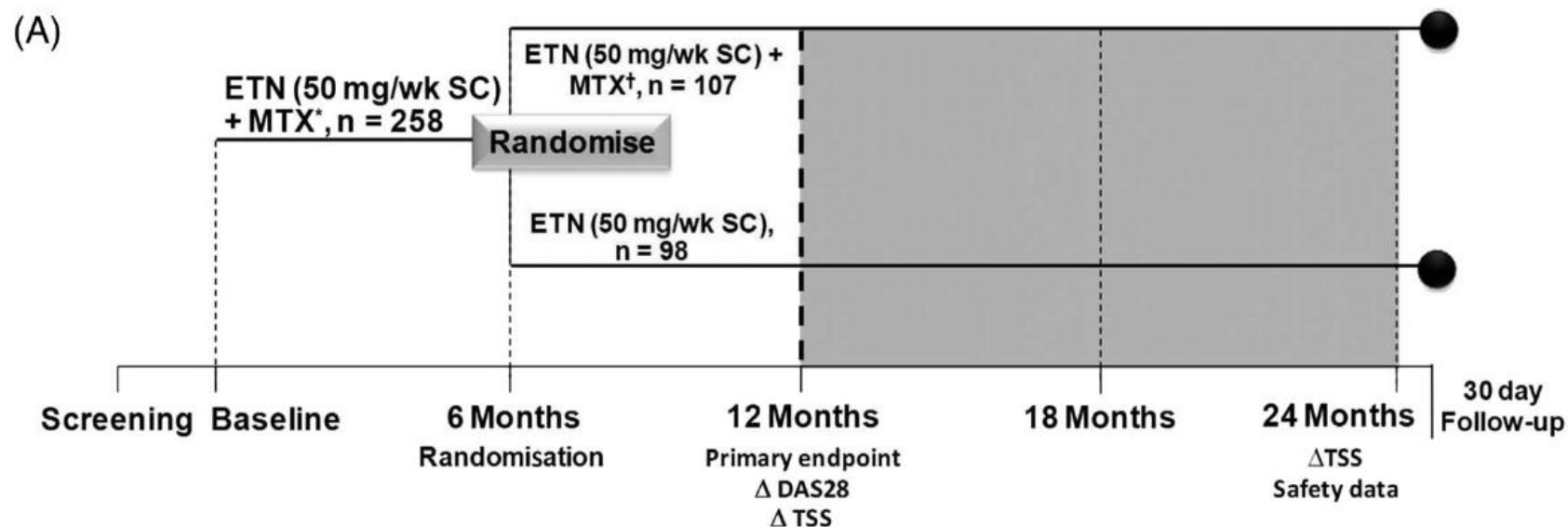
OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

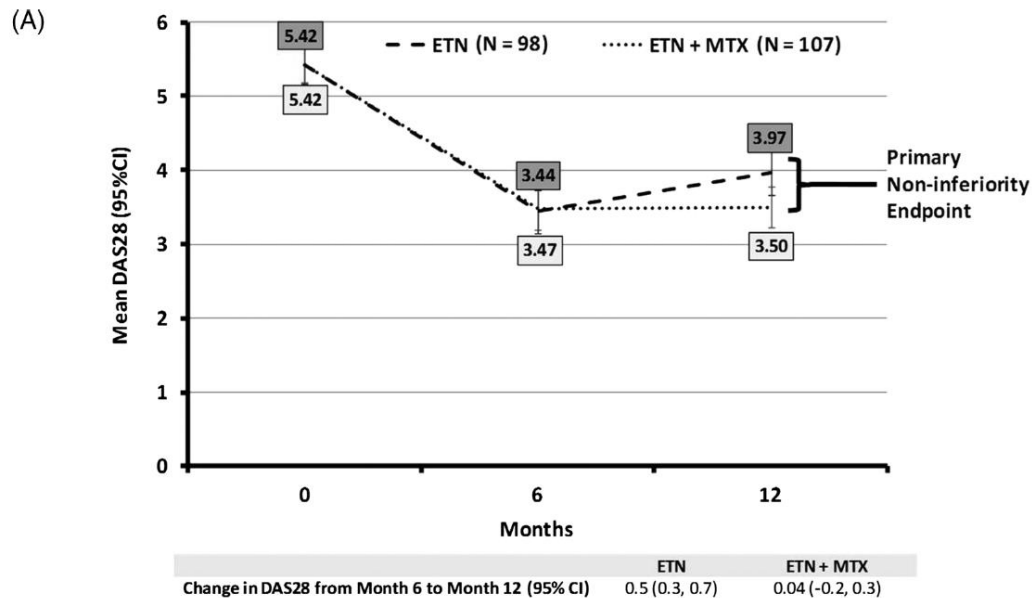
The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomised trial of discontinuing versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis

Janet E Pope,¹ Boulos Haraoui,² J Carter Thorne,³ Andrew Vieira,⁴
Melanie Poulin-Costello,⁴ Edward C Keystone⁵

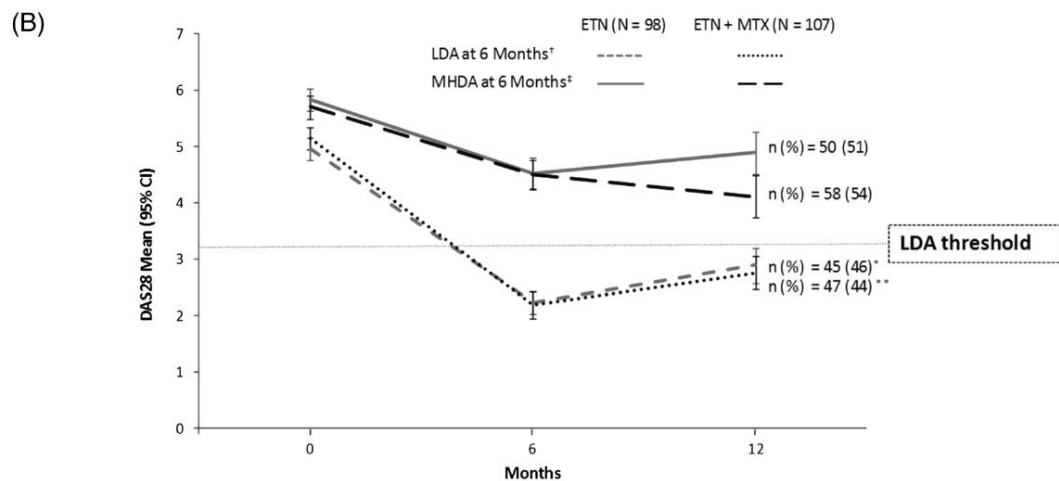
Τι θα γίνει εάν διακοπεί η MTX σε όσους έχουν απαντήσει στο συνδυασμό με etanercept;



*Stable dose of at least 15 mg/wk or 10 mg/wk in the case of intolerance; †Dose of at least 15 mg/wk or 10 mg/wk in the case of intolerance with adjustments allowed; The first subject was enrolled on June 28, 2008 and the study is ongoing; DAS = disease activity score; ETN = etanercept; MTX = methotrexate; SC = subcutaneous; TSS = total sharp score



ETN = etanercept; DAS = disease activity severity; MTX = methotrexate



ETN = etanercept; DAS = disease activity severity; MTX = methotrexate

**Επιδείνωση
της κλινικής
πορείας της RA
με την διακοπή
της MTX και
μονοθεραπεία
με etanercept**

**Προσθήκη τριπλού σχήματος συνθετικών DMARDs ή ETN +
MTX μετά την αποτυχία της MTX**

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 25, 2013

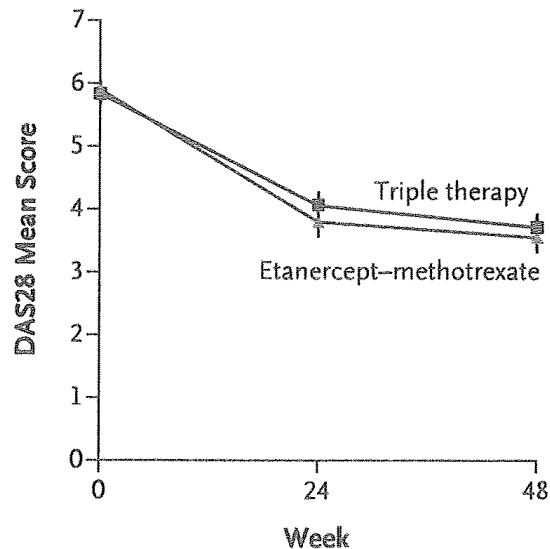
VOL. 369 NO. 4

**Therapies for Active Rheumatoid Arthritis
after Methotrexate Failure**

James R. O'Dell, M.D., Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Thomas H. Taylor, M.D., Vandana Ahluwalia, M.D.,
Mary Brophy, M.D., M.P.H., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Robert A. Lew, Ph.D., Amy C. Cannella, M.D.,
Gary Kunkel, M.D., Ciaran S. Phibbs, Ph.D., Aslam H. Anis, Ph.D., Sarah Leatherman, M.A.,
and Edward Keystone, M.D., for the CSP 551 RACAT Investigators*

Ο συνδυασμός ETN+MTX δεν υπερτερεί του τριπλού συνδυασμού MTX+SSZ+HQ

A Change in DAS28 According to Initial Treatment

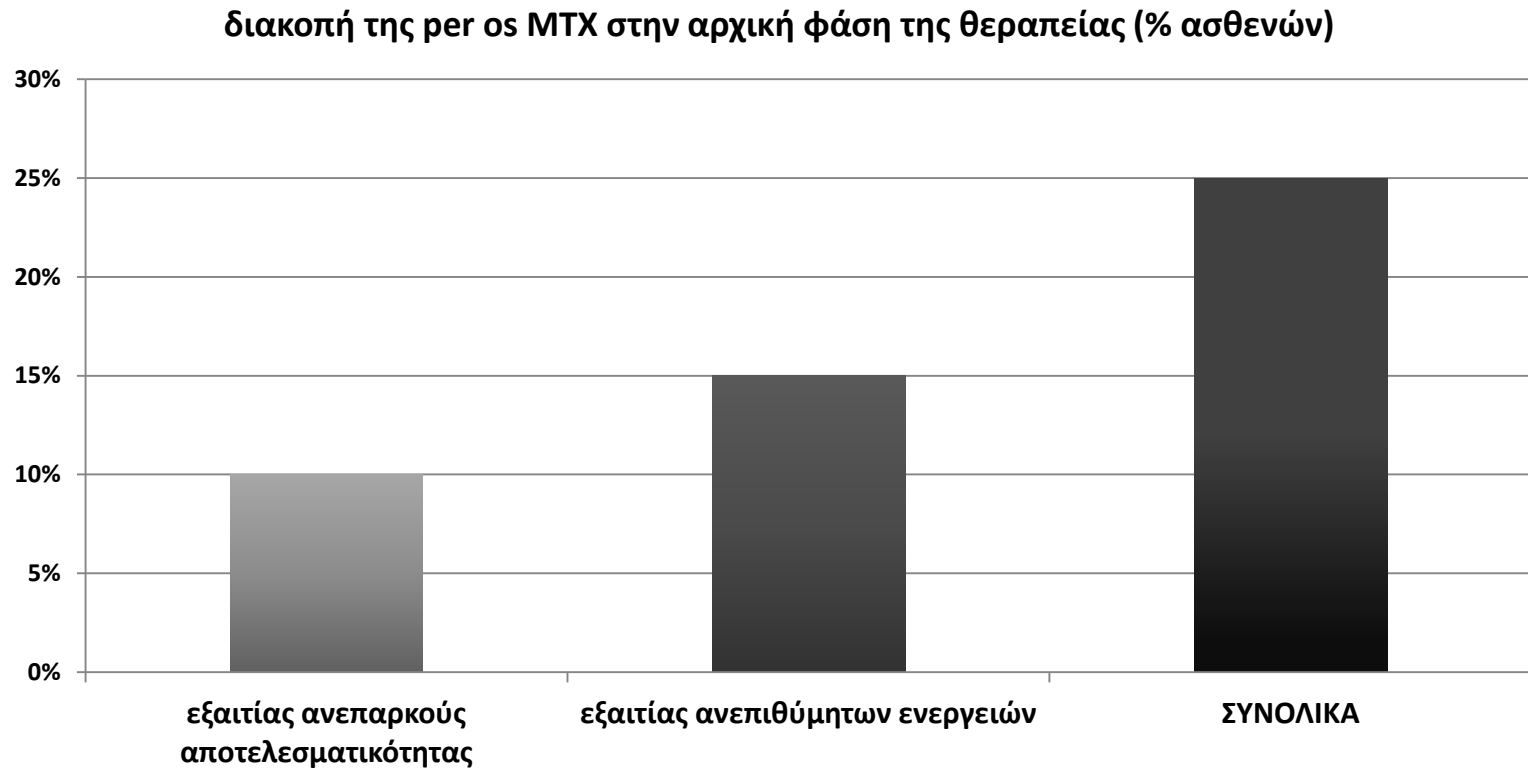


No. Evaluated

Triple therapy	178	157	154
Etanercept-methotrexate	175	161	155

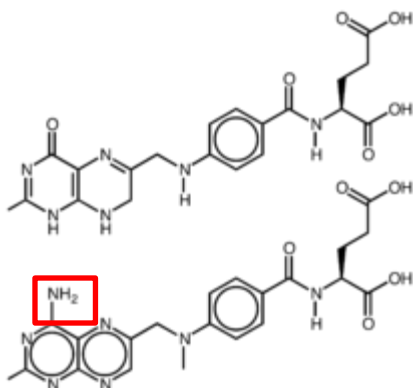
	Τριπλή θεραπεία	ETN+MTX
MTX		
10-12,5mg/week	1,7%	2,3%
15-17,5mg/week	30,9%	29,7%
20-22,5mg/week	43,3%	54,3%
25mg/week	24,2%	13,1%
Μέση δόσηmg/week	19,5± 5	19,7± 4,5

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

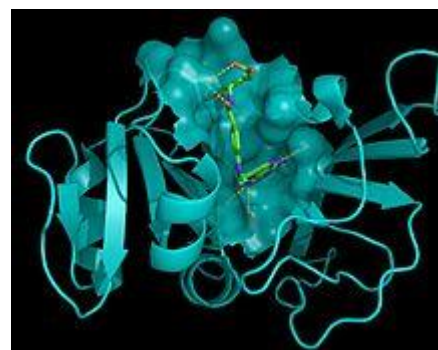


Choy et al. *Rheumatology* 2005;44:1414-1421
Katchamart et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105-1112

Dihydrofolic acid



methotrexate



Methotrexate (green) complexed into the active site of dihydrofolate reductase (DHFR blue)

QUEST-RA: Η MTX είναι το συχνότερα συνταγογραφούμενο DMARD στη ΡΑ

Table 3 The use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the QUEST-RA countries; the highest percentage for each drug is indicated in bold, and the lowest in bold italics

Country	Delay to start DMARDs, months, median	DMARD exposure years, mean	Selected DMARDs ever taken; percentage of patients in the QUEST-RA study per country					Any biological agent
			Pred	MTX	HCQ	SSZ	LEF	
Denmark	10	7.9	43%	85%	39%	64%	11%	23%
Finland	7	14.4	74%	85%	74%	84%	21%	17%
France	8	9.9	83%	86%	55%	49%	42%	53%
Germany	15	8.4	54%	78%	30%	36%	25%	29%
Ireland	11	6.3	71%	92%	15%	33%	24%	41%
Italy	9	7.1	69%	79%	42%	14%	31%	26%
The Netherlands	5	8.1	26%	91%	28%	35%	6%	19%
Poland	4	7.2	69%	87%	34%	60%	18%	8%
Spain	14	7.3	67%	82%	43%	29%	34%	27%
Sweden	12	8.8	66%	83%	34%	62%	9%	31%
UK	12	7.9	51%	67%	39%	46%	4%	16%
Turkey	12	8.9	69%	88%	27%	61%	22%	7%
Serbia	11	6.6	88%	69%	55%	17%	7%	2%
USA	9	7.9	77%	85%	49%	12%	19%	33%
Argentina	13	3.7	83%	68%	49%	6%	16%	3%
Total	9	8.1	66%	83%	41%	43%	21%	23%

HCQ, hydroxychloroquine; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; Pred, prednisone; QUEST-RA, Quantitative Patient Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis; SSZ, sulfasalazine.

A file including the standard deviation of DMARD exposure and the interquartile range of the delay to starting DMARDs is provided in the supplementary material.

Methotrexate in rheumatoid arthritis.
Hoffmeister RT.
Arthritis Rheum 1972;15(abstr): 114.

Αποτελεσματικότητα MTX στη ΡΑ (10-15mg IM X25 μήνες)	
	Ασθενείς (n=29)
Major clinical improvements	11/29
Moderate clinical improvemants	14/29

Μακροχρόνια εμπειρία

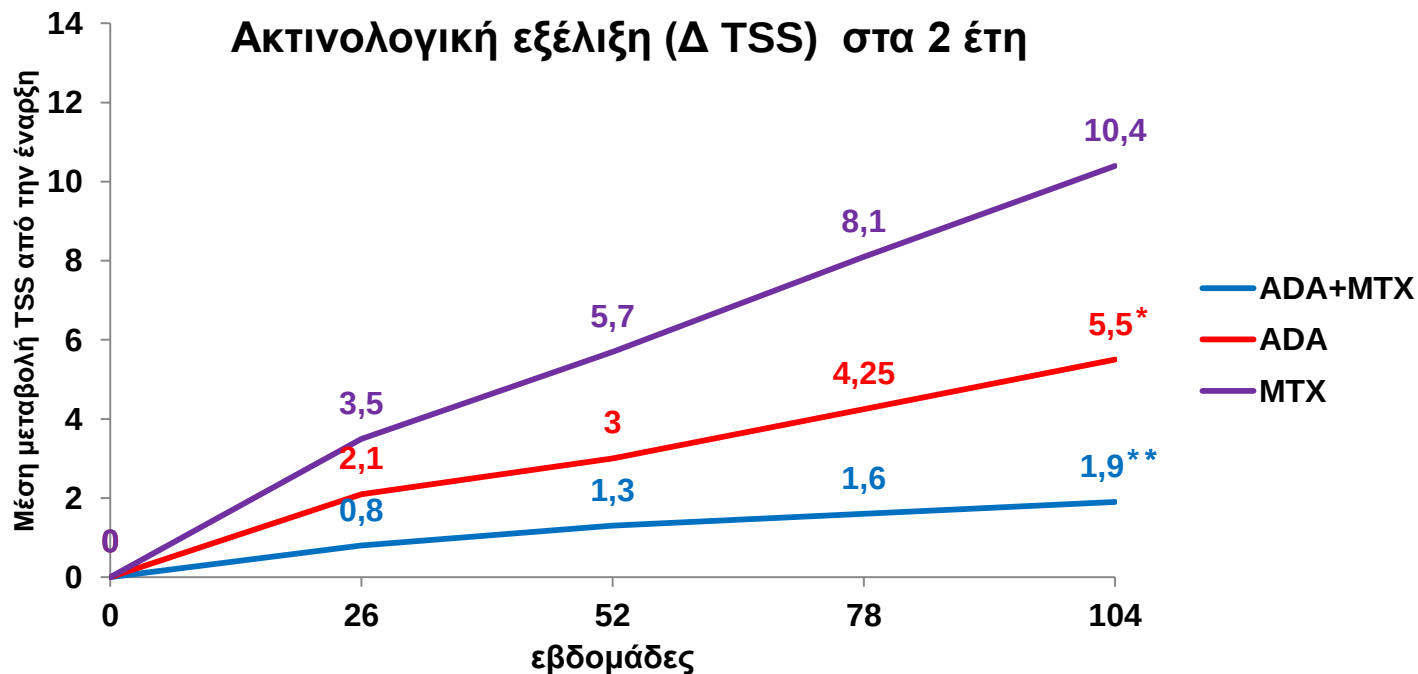
- ✓ μεγάλης διάρκειας ανοικτές προοπτικές μελέτες
- ✓ τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου
- παρατεινόμενη κλινική βελτίωση
- μακροχρόνια παραμονή στη θεραπεία
5/ετής παραμονή: 40-62% (διπλάσια των άλλων DMARDs)

Weinblatt ME et al. *Arthritis Rheum* 1988;31:167–75.
Weinblatt, et al.. *J Rheumatol* 1998;25:238–42.
Kremer JM, Phelps CT.. *Arthritis Rheum* 1992;35:138–45.
Sany J, et al. *J Rheumatol* 1991;18:1323–7.
Buchbinder R et al.. *J Rheumatol* 1993;20:639–44.
Weinblatt ME, et al. *Arthritis Rheum* 1994;37:1492–8.

Weinblatt ME et al *Arthritis Rheum* 1992;35:129–37.
Kremer JM, Lee JK. *Arthritis Rheum* 1986;29:822–31.
Kremer JM. et al. *Arthritis Rheum* 1997;40:984–5.
Alarco'n GS et al. *Arthritis Rheum* 1989;32:671–6.
Weinblatt et al.. *Arthritis Rheum* 1990;33:330–8.
Pincus T. et al *J Rheumatol* 1992;19:1885–94.

Μελέτη Premier (ADA vs MTX και vs ADA+MTX)

Η μονοθεραπεία με ADA υπερτερεί της MTX, αλλά υπολείπεται του συνδυασμού των, στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης της RA



* $p < 0,001$ ADA vs MTX

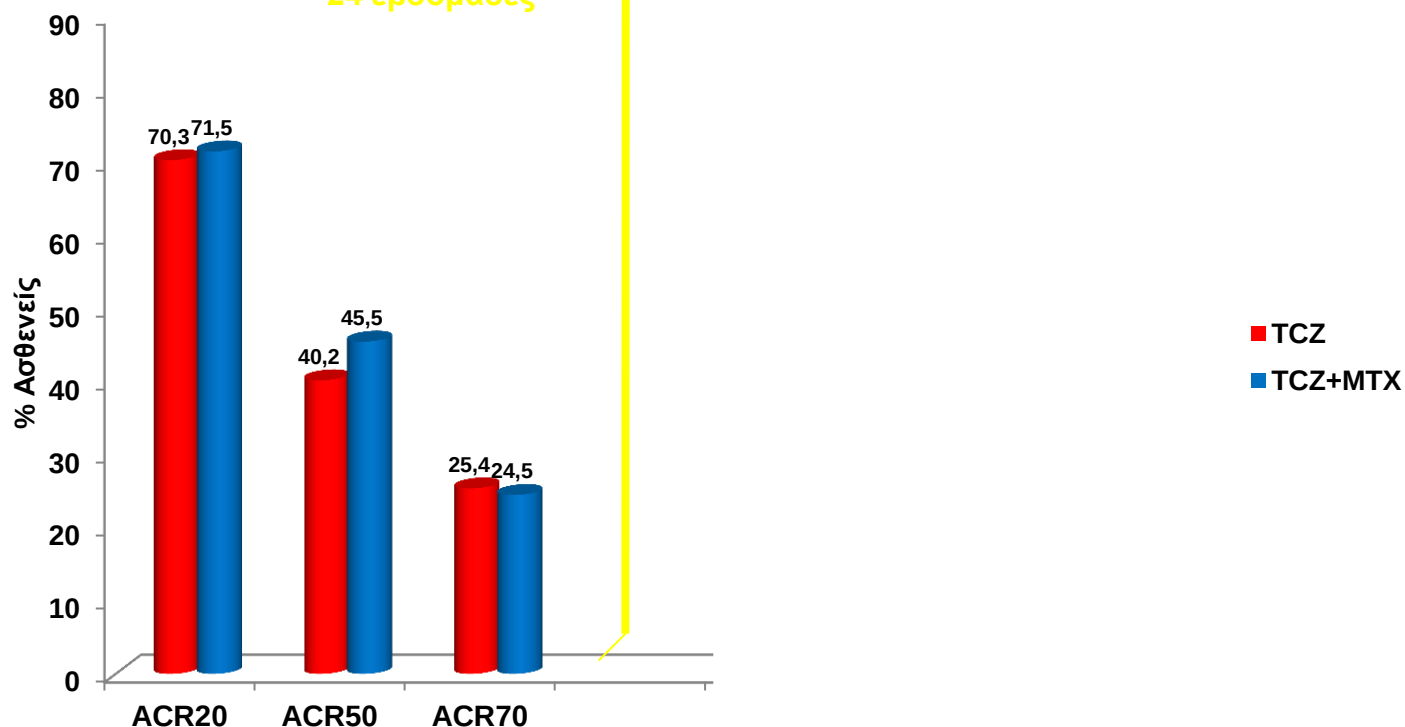
** $p < 0,001$ ADA+MTX vs ADA and vs MTX

Μελέτη ACT RAY (TCZ vs TCZ+MTX)

Η προσθήκη TCZ στη MTX δεν εμφανίζει ουσιώδη κλινική υπεροχή έναντι της εναλλαγής από MTX σε TCZ

ACR απαντήσεις στις 24 και 52 εβδομάδες

24 εβδομάδες



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

K Visser, D van der Heijde

Ann Rheum Dis 2009;68:1094–1099.

38 publications

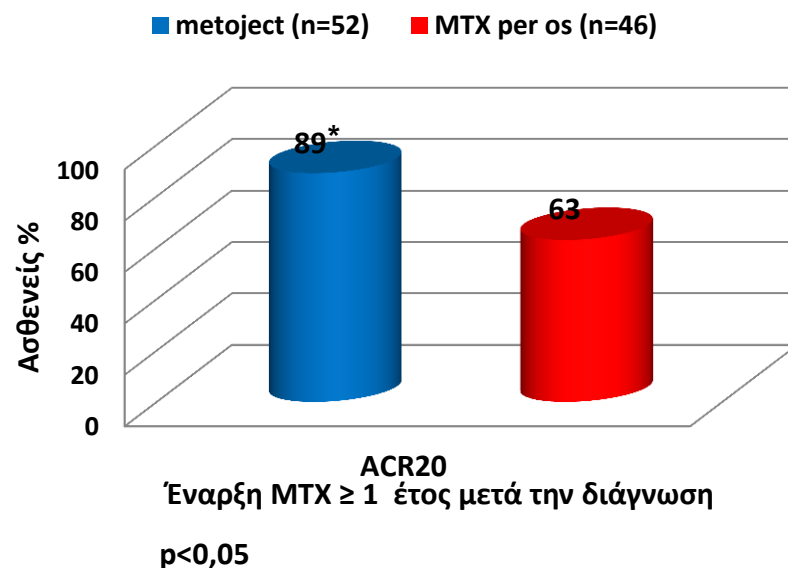
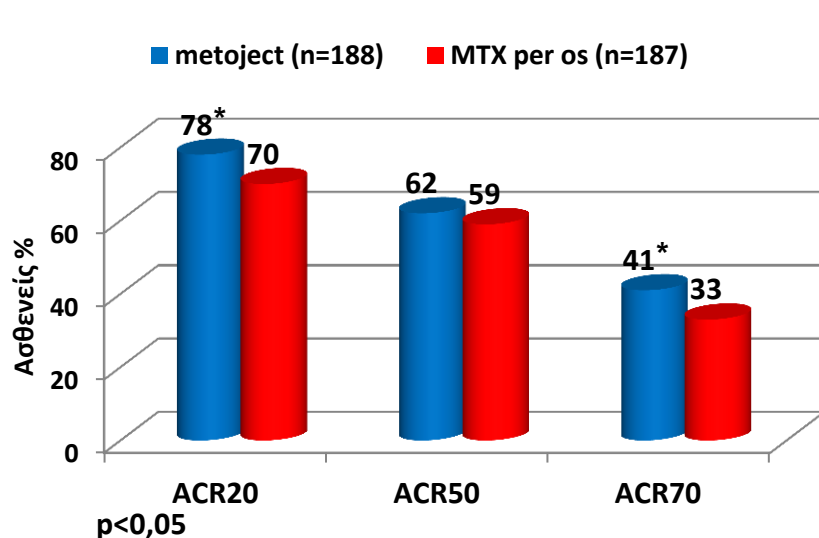
“What is the best **dosing strategy and route of administration** of methotrexate in patients with RA to optimise rapid, early, clinical and radiographic response and minimise toxicity?”

Η sc χορήγηση MTX είναι σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από την per os χορήγηση

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη

- 375 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (DAS28 ≥ 4)
- 15mg metoject ή 15mg per os MTX

Πρωτεύων αρχικός στόχος ACR20 τον 6^ο μήνα



Σύνοψη: per os MTX vs. metoject

	per os MTX	metoject
Επίτευξη υψηλών δόσεων για αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής	πρακτικά πολύ δύσκολη	απολύτως εφικτή λόγω υψηλής συγκέντρωσης και μονοδόσεων
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	

Ετήσιο κόστος ανά ασθενή

αποτυχία στην per os
MTX - υποψήφιοι για
βιολογικό παράγοντα

metoject

συνέχιση

£2.397,68

Αλλαγή σε άλλη
θεραπεία +
metoject

£7.045,18

βιολογικός
παράγοντας
+ per os MTX

συνέχιση

£10.513,51

Αλλαγή σε άλλη
θεραπεία

£9.358,61

Η ανοσογονικότητα κατά των βιολογικών συνδέεται με θεραπευτική αποτυχία ή μειωμένη κλινική ανταπόκριση

