



Μεθοτρεξάτη: Ερωτήματα και Απαντήσεις

Ι. Παπαδόπουλος
Hirslanden Klinik Birshof
Βασιλεία, CH



21-24 Μαΐου 2015, Καλαμάτα

Μεθοτρεξάτη

Σύγκριση συμφερόντων 2 ετών

- Roche
- AbbVie
- Celgene
- Hospital Line (τιμητική αμοιβή, v. ΕΟΦ)

Μεθοτρεξάτη

➤ 1948

Smith JM, Cosulich DB, Hultquist ME, Seeger DR .

The chemistry of certain pteroylglutamic acid antagonists. Trans NY Acad Sci 10:82-83.

➤ 1951

Gubner R, August S, Ginsberg V:

Therapeutic suppression of tissue reactivity.

Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. Am J Med Sci 1951; 221: 176-82.

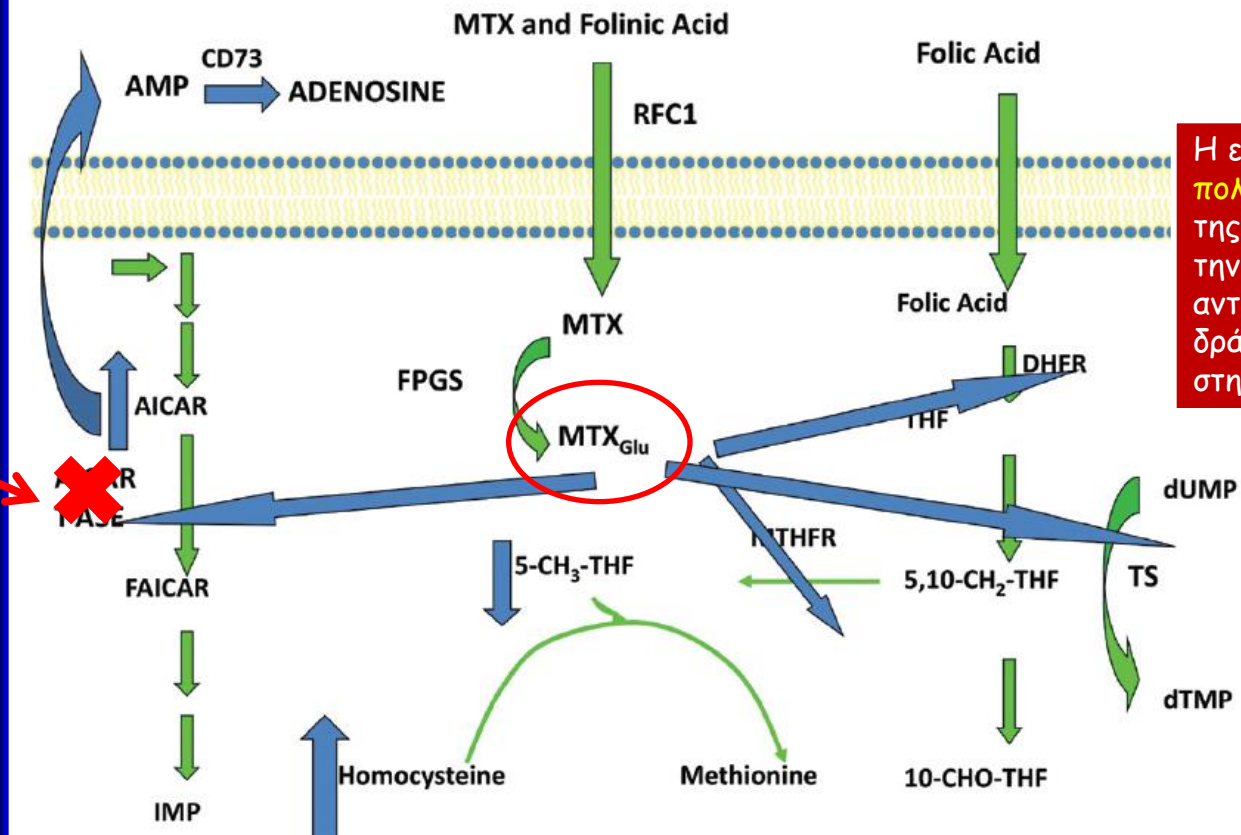
Μηχανισμός δράσης:

- Ανάλογο του φυλλικού οξέος και **αναστολέας της διϋδροφολικής ρεδουκτάσης**.
- **Παρεμβαίνει στην σύνθεση του DNA** μειώνοντας την προσφορά πουρίνης και πυριμιδίνης στα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα.
Η αντι-πολλαπλασιαστική αυτή δράση επιτυγχάνεται μέσω των σχημάτων που χρησιμοποιούν μεγάλες δόσεις για την θεραπεία των κακοήθων όγκων.
- Σε χαμηλές δόσεις έχει επίσης ανοσοτροποιοτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις.
Πιστεύεται ότι **δρα στην παραγωγή κυτταροκινών** αναστέλλοντας την κυτταρο-επαγόμενη ανοσία.

How does methotrexate suppress inflammation?

B. Cronstein

Mechanism of action of methotrexate / B. Cronstein



Η ενδοκυττάρια πολυγλουταμινοποίηση της MTX καθοριστική για την επαγωγή Αδενοσίνης-αντιφλεγμονώδους δράσης του φαρμάκου στην ΡΑ

Πολυγλουταμινοποίηση της MTX: Πlateau σε 40w, Διάρκει 4w μετά την διακοπή της

AICAR = 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide

Clin Exp Rheumatol 2010; 28 (Suppl. 61):S21-S23.

Increases in use of methotrexate since the 1980s

T. Sokka

Table I. The initial DMARD in selected early rheumatoid arthritis cohorts, according to period of time.

Country	Cohort, Reference [#]	Enrolment Period	Percentage of patients who started selected DMARDs					Other DMARDs	No DMARDs
			IM gold	AM	SSZ	MTX			
1970s									
Finland	Heinola Cohort, Jantti <i>et al.</i> 2001 (46)	1973–75	56%	36%	0	0	4%	4%	
1980s									
Finland	Jyväskylä 1983–85 Sokka <i>et al.</i> 2004 (28)	1983–85	70%	30%	0	0	0	0	
Austria	Aletaha <i>et al.</i> 2002 (47)	1985	87%	7%	0	0	6%		
NL	Welsing <i>et al.</i> 2005 (23)	1985–90	na	na	60%	2%	38%		
Early 1990s									
Austria	Aletaha <i>et al.</i> 2002 (47)	1992	20%	46%	22%	4%	8%		
NL	Welsing <i>et al.</i> 2005 (23)	1991–95	na	na	82%	9%	9%		
UK	ERAS, Young <i>et al.</i> 2000 (48)	Before 1994	8%	2%	61%	2%	11%	16%	
UK	*NOAR, Bukhari <i>et al.</i> 2003 (49)	Early 1990s	3%	4%	37%	2%	1%	52%	
Greece	Papadopoulos <i>et al.</i> 2002 (50)	1987–1995	5%	30%	0%	21%	44%	0	
Greece	Papadopoulos <i>et al.</i> 2002 (50)	1987–1995	5%	30%	0%	21%	44%	0	
Late 1990s									
Finland	Jyväskylä 1995–96, Sokka <i>et al.</i> 2004 (28)	1995–96	3%	1%	95%	1%	0	0	
France	Brittany, Saraux <i>et al.</i> 2002 (52)	1995–97	32%	34%	7%	10%	4%	14%	
Finland	Jyväskylä 1997, Mäkinen <i>et al.</i> 2005 (53)	1997	na	na	73%	20%	6%	1%	
Sweden	Carli <i>et al.</i> 2006 (54)	1997	na	na	30%	23%	11%	33%	
Austria	Aletaha <i>et al.</i> 2002 (47)	1998	1%	40%	29%	29%	1%		
NL	Welsing <i>et al.</i> 2005 (23)	1996–2000	na	na	76%	10%	14%		
2000s									
USA	ERATER, Sokka & Pincus, 2002 (55)	1998–2003	0	7%	1%	82%	3%	7%	
Sweden	Carli <i>et al.</i> 2006 (54)	2001	na	na	20%	54%	6%	17%	
USA	SONORA, Bombardier <i>et al.</i> 2002 (56)	Early 2000s	0	16%	5%	27%	17%	35%	
Italy	GIARA, CER 2003 (57)	#2001–02	na	18%	1.2%	19%	11%	51%	
France	ESPOIR, Benhamou <i>et al.</i> 2009 (58)	2002–2005	1%	14%	10%	54%	Lef: 5% Biol: 2% Other: 2%	20%	
Latin America	GLADAR early RA database 2006 (15)	2004–2006	0	46%	12%	82%	Lef: 11%	8%	

Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database

Table 4 GDP and treatment-related variables in the QUEST-RA study in Europe and other countries, in descending order of GDP

Country	GDP 2005 per capita US\$1000	Patients taking DMARD ever, %	Delay to start DMARD, months, median	No of DMARD ever taken	Methotrexate ever, % of patients	Prednisone ever, % of patients	Biologicals ever, % of patients	Any DMARD, % of disease duration	Methotrexate, % of disease duration	Biologicals, % of disease duration
Europe										
Ireland	48.7	98.0	10.0	2.4	93	71	42	55.7	28.9	6.6
Denmark	47.9	99.0	10.0	2.8	86	44	23	65.6	25.5	2.9
Sweden	39.6	94.0	12.0	2.8	84	69	33	73.7	31.1	7.2
The Netherlands	38.9	99.0	5.0	2.3	92	30	23	87.6	45.0	4.4
Finland	37.3	100.0	7.0	4.0	86	74	17	109.6	25.7	2.2
UK	37.3	95.0	12.0	2.4	83	54	20	51.3	24.6	1.9
France	35.0	99.0	8.0	3.7	87	83	53	77.0	31.0	8.9
Germany	33.9	92.0	15.0	2.7	80	54	29	66.5	28.8	6.3
Italy	30.5	96.0	9.0	2.4	81	72	27	66.9	23.9	2.9
Greece	25.6	100.0	7.0	2.9	94	94	54	104.2	50.8	14.6
Hungary	18.9	90.0	12.0	2.0	85	38	18	34.3	23.1	0.7
Estonia	10.3	98.0	12.0	2.8	83	76	1	67.4	23.8	0.3
Poland	8.0	99.0	4.0	3.0	89	80	10	64.0	26.3	0.9
Lithuania	7.5	96.0	13.0	2.3	84	97	11	45.3	21.2	1.7
Latvia	7.0	98.0	24.0	2.2	92	79	23	52.9	28.0	1.6
Serbia	3.5	96.0	11.0	2.0	69	88	2	64.6	25.2	0.3
Kosovo	3.5	100.0	3.0	2.0	82	95	1	82.4	36.8	0.2
Non-Europe										
USA	41.9	98	9.0	2.1	85	77	33	83.8	39.5	8.5
Canada	35.2	95	11.0	3.0	76	62	28	77.6	22.1	5.0
UAE	32.4	88	11.0	1.8	73	56	10	70.2	31.3	1.9
Russia	5.3	88	10.0	1.8	73	41	18	64.0	28.6	9.7
Turkey	5	99	12.0	2.4	89	75	7	75.3	33.4	0.7
Brazil	4.8	100	8.0	3.0	98	81	27	115.7	57.6	3.7
Argentina	4.7	88	13.0	1.5	68	83	3	46.3	24.5	0.5
Total		97	9	2.7	85	71	23	71.6	30.8	3.9

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

Visser K, et al.
Ann Rheum Dis 2009; 68:1086-1093.

Evidenz Ia, Ib:

1. Η χορήγηση τουλάχιστον 5mg/w φυλλικού οξέος μειώνει τις γαστρ/κές και ηπατικές παρενέργειες χωρίς να μειώνει την δραστικότητα του φαρμάκου και ανεπιφύλακτα

Evidenz Ia, Ib:

2. Εξοικονόμηση στεροειδών (δόση, διάρκεια) μέσω χρήσης MTX σε: ΡΑ, ΡΠ, ΚΑ, ΣΕΛ, Ν. Δερμ/σίτιδα
3. Η περιχειρουργική διακοπή της MTX σε ορισμένες ορθοπαιδικές επεμβάσεις δεν κρίνεται απαραίτητη (έξαρση νόσου πιθανότερη της λοίμωξης)

Evidenz IIb:

1. Δοσολογία μέχρι την μέγιστη ανεκτή δόση και έως τα 20-30mg/w
2. Διακοπή της επί τρανσαμινασαιμίας επι τιμών Χ3 ΦΤ, ειδάλως μείωση της δοσολογίας. Σπάνια η ανάπτυξη ίνωσης ή κίρρωσης ήπατος

Evidenz IV:

1. Πρόγραμμα επιτήρησης προ/κατά την αγωγή. Κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σε:
 - Υποαλβουμιναιμία
 - Παχυσαρκία
 - Διαβήτης
 - Ιογενή/Αλκοολική Ηπατίτιδα
 Α/α θώρακος (<1 έτος)
2. Διακοπή της > 3m προ πιθανής εγκ/σύνης και στα 2 φύλα, αποφυγή σε **θηλασμό**.

Level of evidence	Grade of recommendation	Agreement mean (SD)
	C	8.2 (1.0)
	B	8.0 (1.9)
	C	8.2 (2.7)

7	In DMARD-naive patients the combination with other conventional DMARDs is preferred over combination therapy when methotrexate is used as a steroid-sparing agent.	1b
8	Methotrexate, as a steroid-sparing agent, can be considered in patients with rheumatoid arthritis and polyarthritis.	1b
9	Methotrexate can be safely continued in the perioperative period in patients undergoing elective orthopaedic surgery.	1b
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

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

MTX is a highly effective agent both as monotherapy and in combination with glucocorticoids, other csDMARDs and bDMARDs, and thus continues to serve as an anchor drug in RA. As monotherapy with or without glucocorticoids, it is effective in DMARD-naïve patients and leads to low disease activity states or 70% improvement rates according to the criteria of the ACR in about 25-50% of patients with early RA within 6-12 months.

Important aspects include dose optimisation, optimal use of folic acid, and recognition that the maximum effect of MTX is attained only after 4-6 months. In this respect, the optimal dose (25-30 mg a week) with folate substitution, or somewhat less in the case of dose-limiting side effects, should be maintained for at least 8 weeks as an important aspect on the way to ultimate treatment success.

European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies

L Gossec,^{1,2} J S Smolen,^{3,4} C Gaujoux-Viala,^{5,6} Z Ash,^{7,8} H Marzo-Ortega,^{7,8}
D van der Heijde,⁹ O FitzGerald,¹⁰ D Aletaha,³ P Balint,¹¹ D Boumpas,¹² J Braun,¹³
F C Breedveld,⁹ G Burmester,¹⁴ J D Cañete,¹⁵ M de Wit,¹⁶ H Dagfinrud,^{17,18}
K de Vlam,¹⁹ M Dougados,^{1,2} P Helliwell,⁷ A Kavanaugh,²⁰ T K Kvien,^{17,18} R Landewé,²¹
T Luger,²² M Maccarone,²³ D McGonagle,^{7,8} N McHugh,²⁴ I B McInnes,²⁵ C Ritchlin,²⁶
J Sieper,²⁷ P P Tak,²⁸ G Valesini,²⁹ J Vencovsky,³⁰ K L Winthrop,³¹ A Zink,^{32,33}
P Emery,^{7,8}

Based on the available literature, the experts recommended **methotrexate** as the **first-choice DMARD**.

This group decision was based in particular on broad therapeutic dose ranges, different application forms (by mouth, subcutaneous) and available data in PsA and in other inflammatory diseases.

It is worth noting here that synthetic DMARD do not appear to be efficacious for treating enthesitis and axial disease.

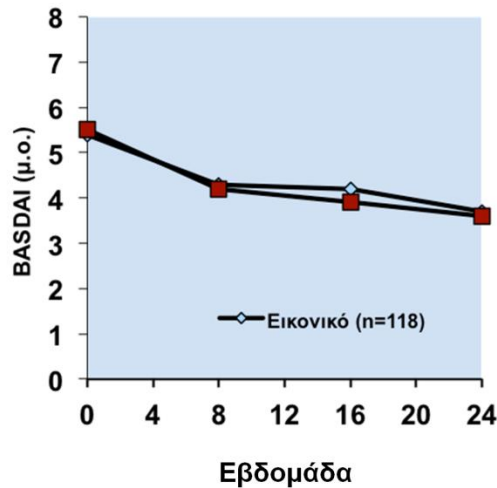
When treating with methotrexate, careful consideration must be given to the prescription of an **efficacious dose**. While the most efficacious dose has not been determined for PsA and low doses may not be effective, it is evident in RA that doses in the order of **25 mg per week** are more appropriate than lower doses.

Συστάσεις της ASAS/EULAR για την αντιμετώπιση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

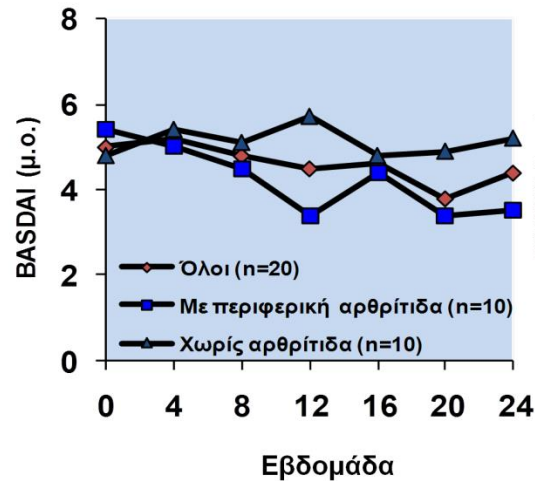


Τα συμβατικά DMARDs είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό αναποτελεσματικά σε ασθενείς με ΑΣ

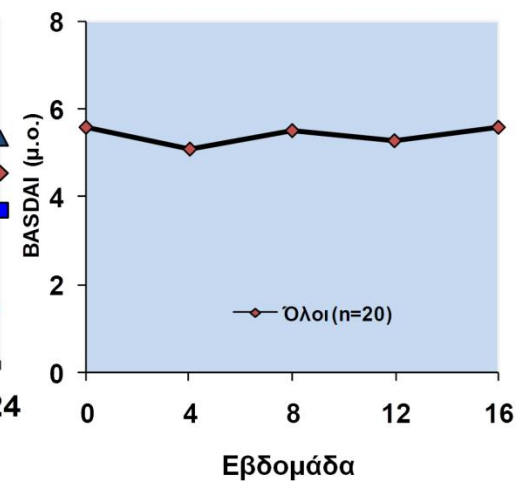
Σουλφασαλαζίνη¹
2 g/ημέρα



Λεφλουνομίδη²
20 mg/ημέρα



Μεθοτρεξάτη³
20 mg/εβδομάδα ΥΔ



1. Braun J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1147-53
2. Haibel H et al. Ann Rheum Dis 2005;64:124-6
3. Haibel H et al. Ann Rheum Dis. 2007;66:419-21



Επικαιροποίηση των συστάσεων της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλαρθρίτιδες (2012)

Περίληψη

Το Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών σε συνεργασία με την Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία (ΕΡΕ), αναγνωρίζοντας την ανάγκη ύπαρξης αρχών χρήσης των βιολογικών θεραπειών στην καθημερινή κλινική πράξη, δημοσίευσε τις συστάσεις για τη χρήση των θεραπειών αυτών το 2004. Οι αρχικές συστάσεις επικαιροποιήθηκαν το 2009. Δεδομένης της νέας γνώσης που δημιουργείται, κατά τη διάρκεια του πρόσφατου πανελληνίου Ρευματολογικού συνεδρίου έγινε η τελευταία επικαιροποίηση (Δεκέμβριος 2012).

Θεραπευτικά Πρωτόκολλα ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

08-006

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΡΩΙΜΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ (πρώιμη ΡΑ) – Συμπτώματα <12 μήνες

08-006

Α. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ (Εγκτεστημένη 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)

Θεραπευτικά Πρωτόκολλα ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

08-008

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ (ΨΑ) - ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Σε ασθενείς με περιφερική προσβολή θα πρέπει να υπάρχουν >3 διογκωμένες και >3 ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοκιμή με **DMARDs**, όπως αυτή αναφέρεται στην περίπτωση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (βλέπε ΘΠΣ 08-006), δηλαδή:

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)

-Λεφλουνομίδη: 20 mg/ημέρα

-Σουλφασαλαζίνη: 3 gr/ημέρα

-Κυκλοσπορίνη: 3 mg/kg/ημέρα

Η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη και η κυκλοσπορίνη δεν έχουν επίσημη ένδειξη για τη θεραπεία της ΨΑ (η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη έχουν μόνο για την αντιμετώπιση της ψωρίασης) αλλά υπάρχουν πολλά κλινικά δεδομένα για τη δράση τους στην αρθρίτιδα και συνιστάται η χορήγηση τους.

Θεραπευτικά Πρωτόκολλα ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

08-007

**A. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ
(Αγκυλοποιητική και άλλες Σπονδυλαρθίτιδες)**

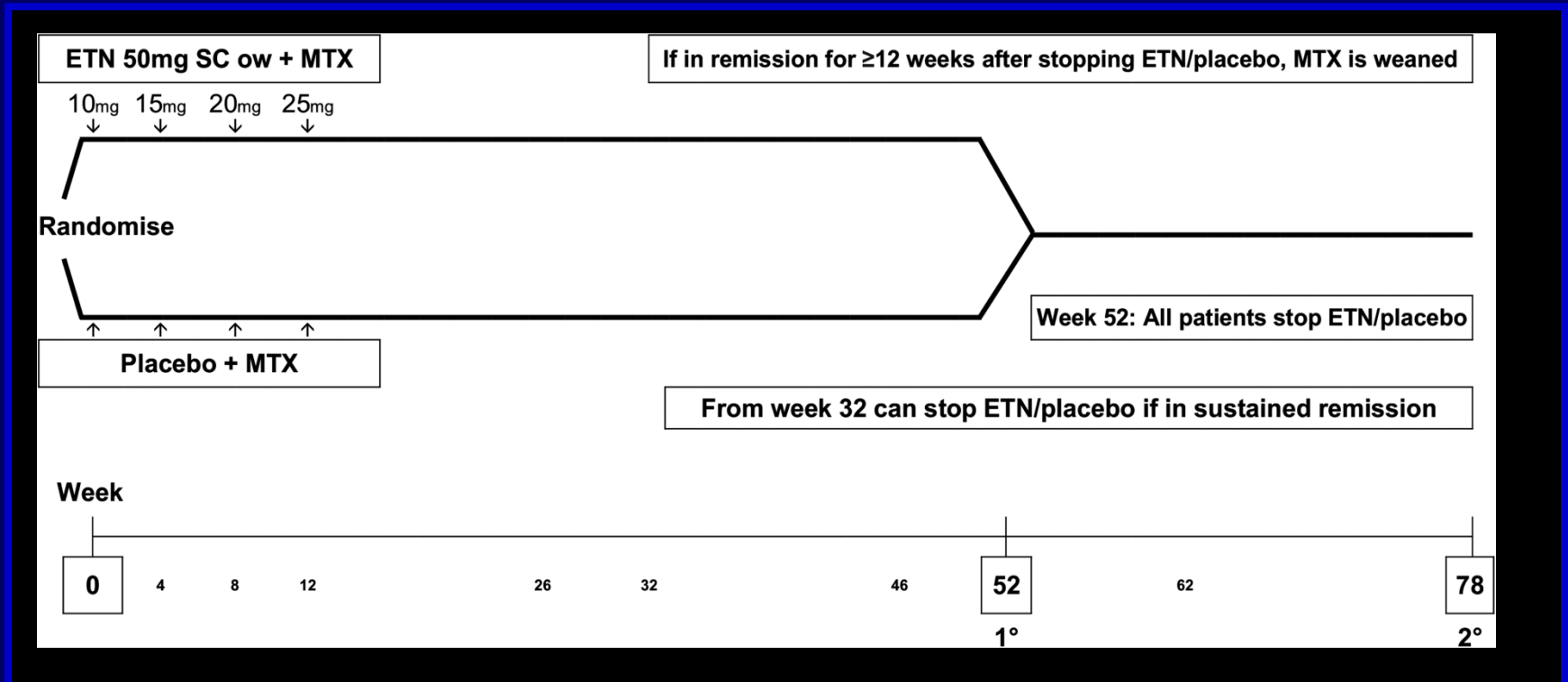
08-007

**B. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΜΗ
ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗΣ (Αγκυλοποιητική και άλλες Σπονδυλαρθίτιδες)**

- II. Στους ασθενείς με **περιφερική αρθρίτιδα** θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία ≥ 3 μηνών (εκτός δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων) με 1 από τα 2:
1. Σουλφασαλαζίνη: 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση.
 2. Μεθοτρεξάτη: $\geq 7,5$ mg/εβδομάδα (προτιμώμενες δόσεις - στόχοι 15-25mg).

A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial

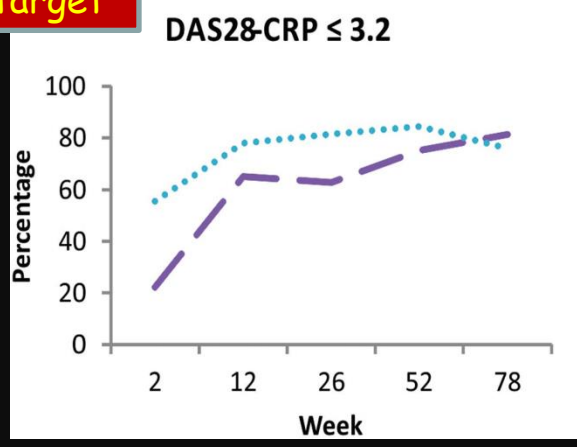
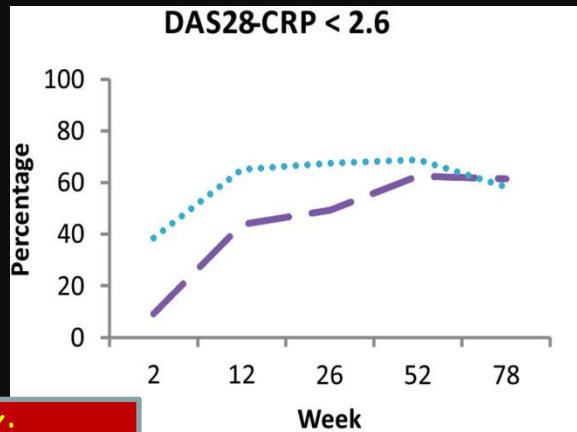
J L Nam,¹ E Villeneuve,^{1,2} E M A Hensor,¹ R J Wakefield,¹ P G Conaghan,¹ M J Green,^{3,4} A Gough,⁴ M Quinn,⁴ R Reece,^{1,5} S R Cox,⁶ M H Buch,¹ D M van der Heijde,⁷ P Emery¹



Στη πλειοψηφία των νέων μελετών που δημοσιεύονται η MTX χορηγείται έως τα 25mg είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με bDMARDs ή csDMARDs

A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial

J L Nam,¹ E Villeneuve,^{1,2} E M A Hensor,¹ R J Wakefield,¹ P G Conaghan,¹ M J Green,^{3,4} A Gough,⁴ M Quinn,⁴ R Reece,^{1,5} S R Cox,⁶ M H Buch,¹ D M van der Heijde,⁷ P Emery¹



MTX:
"Treat to target"

At week 52, the proportions of patients that achieved **NTSJ** were similar between the two groups (32.5% vs 28.1%)

Remission using the 2011 ACR/EULAR definition was 26.7% in the MTX+ETN and 22.5% in the MTX+PBO groups

High proportions in both groups achieved **radiographic non-progression**. There was progression \leq SDC in 93.1% and 95.5% of the MTX+ETN group and MTX monotherapy group

Adverse events were comparable between the two groups (events per 100 patient-years MTX+ETN=451.6; MTX+PBO=417.3)

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*

48-week, double-blind, noninferiority trial

353 RA patients

Active disease despite MTX therapy

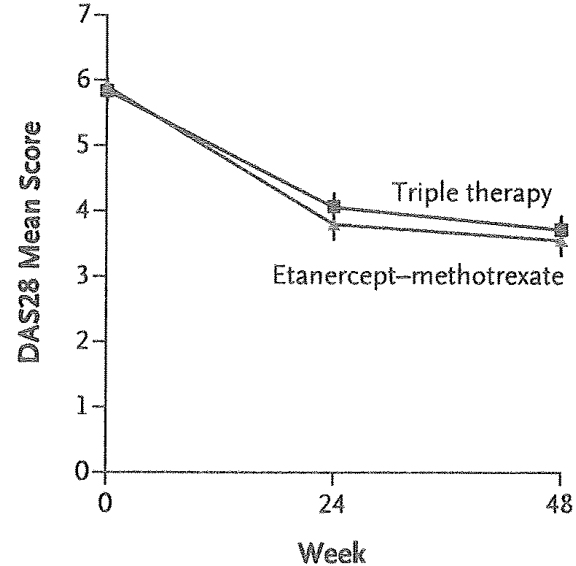
Triple regimen (MTX+SSZ+HCQ)
Or ETN+MTX

Primary Outcome: DAS28 Improvement

Triple therapy was **non inferior** to ETN+MTX

No differences in secondary outcomes
(Rx, Pain, HrQoL, major adverse events)

Change in DAS28 According to Initial Treatment



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 25, 2013

VOL. 369 NO. 4

Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure

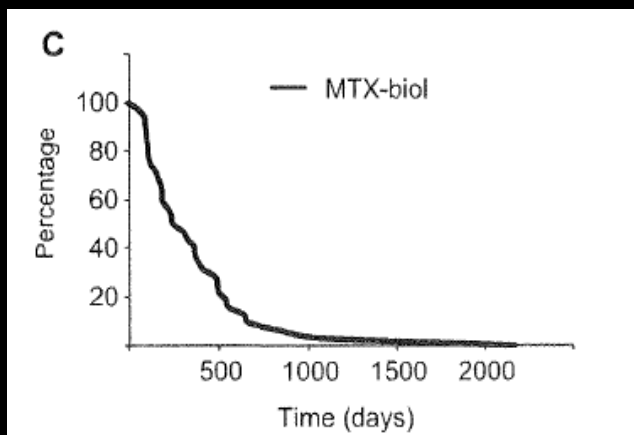
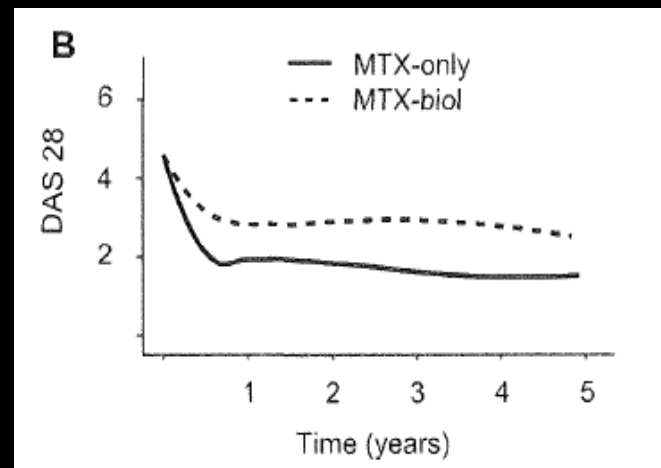
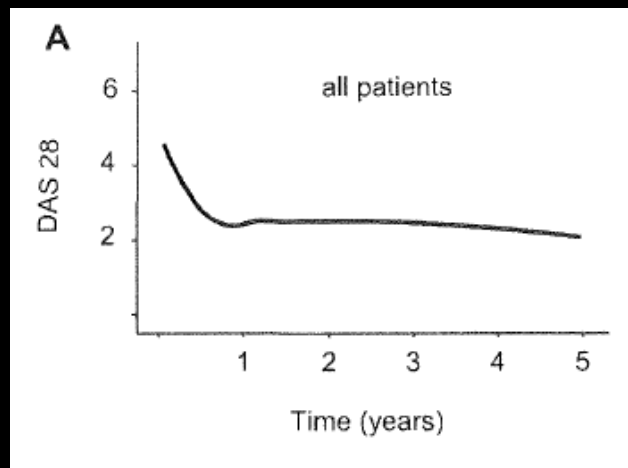
James R. O'Dell, M.D., Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Thomas H. Taylor, M.D., Vandana Ahluwalia, M.D., Mary Brophy, M.D., M.P.H., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Robert A. Lew, Ph.D., Amy C. Cannella, M.D., Gary Kunkel, M.D., Ciaran S. Phibbs, Ph.D., Aslam H. Anis, Ph.D., Sarah Leatherman, M.A., and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

Methotrexate	Triple Therapy (N=178)	Etanercept-Methotrexate (N=175)
Mean dose — mg/wk	19.5±5.0	19.7±4.5
Distribution — no. (%)	Most of previous trials: 13.5-17mg	
10 or 12.5 mg/wk¶	3 (1.7)	4 (2.3)
15 or 17.5 mg/wk	55 (30.9)	52 (29.7)
20 or 22.5 mg/wk	77 (43.3)	95 (54.3)
25 mg/wk	43 (24.2)	23 (13.1)
Oral glucocorticoids — no. (%)	84 (47.2)	87 (49.7)

70%

Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort

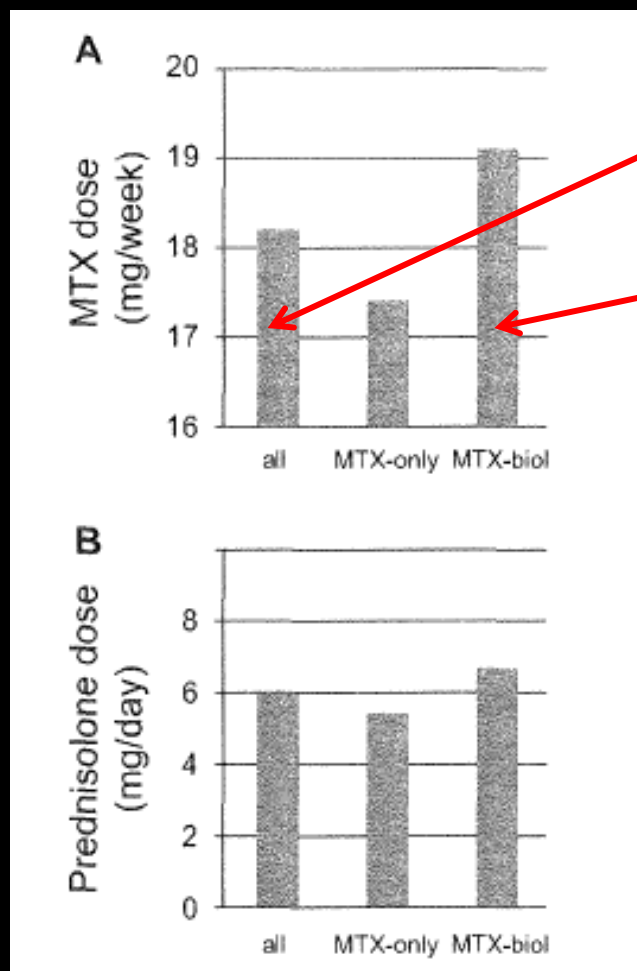
Rüdiger B. Müller, MD^{1,a,*}, Johannes von Kempis, MD^{1,a}, Sarah R. Haile^b,
Michael H. Schiff, MD^c



70 ασθενείς με ERA.
Baseline DAS28: **M.O. 4,8**
53% sc MTX παρέμειναν χωρίς
βιολογικό και **47%** έλαβαν
βιολογικό μετά απο μέσο
διάστημα **387 ± 404d**.
LDAS: 78.8% vs 81.1%
Ύφεση: 69.7% vs 75.7%.

Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort

Rüdiger B. Müller, MD^{1,a,*}, Johannes von Kempis, MD^{1,a}, Sarah R. Haile^b,
Michael H. Schiff, MD^c



Η μέση δόση της *sc* MTX ήταν **17,1 mg/w** και στο συνδυασμό με βιολογικό ήταν **19,4 mg/w**.

Seminars in Arthritis
and Rheumatology 2015, In Press.

Αντίρρηση 1η:

Δεν υπάρχει η ανάγκη να πάμε σε υψηλότερες δόσεις, οι ασθενείς μου είναι ρυθμισμένοι.

Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival[☆]

Irini Flouri, MD^a, Theodora E. Markatseli, MD^b, Paraskevi V. Voulgari, MD^b, Kyriaki A. Boki, MD^c, Ioannis Papadopoulos, MD^d, Loukas Settas, MD^e, Dimitrios Zisopoulos, MD^{e,f}, Fotini N. Skopouli, MD^g, Alexios Iliopoulos, MD^h, George K. Bertsiyas, MD^a, Pierre Geborek, MDⁱ, Alexandros A. Drosos, MD, FACR^b, Dimitrios T. Boumpas, MD^{a,j}, Prodromos Sidiropoulos, MD^{a,*}

Baseline characteristics of the RA patients treated with anti-TNF agents (analysis per treatments)

	Valid N	Infliximab (n = 560)	Adalimumab (n = 435)	Etanercept (n = 302)	p Value ^a
Gender (female) (%)	1297	74 ^c	81 ^c	80	0.009
Age (years), median (IQR ^b)	1296	58 (17)	59 (18)	57 (19)	0.995
Disease duration (years), median (IQR)	1296	8.5 (12.7)	7.8 (12.8)	7.4 (10.6)	0.354
Erosive arthritis (%)	991	43	41	41	0.820
Failure of previous anti-TNF agent (%)	1297	7.0 ^{c,d}	29.7 ^c	33.4 ^d	< 0.001
One anti-TNF agent (%)		5.0 ^{c,d}	28.0 ^c	27.5 ^d	< 0.001
Two anti-TNF agents (%)		2.0 ^d	1.6	6.0 ^d	0.001
Follow-up (years), median (IQR)	1297	3.0 (5.0)	2.9 (4.8)	2.9 (3.9)	0.062
Glucocorticoids use (%)	1142	59	55	53	0.259
Dose (prednisone mg/week), median (IQR)		31.5 (52.5)	17.5 (35.0)	17.5 (52.5)	0.138
Previous DMARDs (number), median (IQR)	1142	2 (1) ^{c,d}	3 (2) ^c	3 (1) ^d	0.002
Previous DMARDs except TNF α , median (IQR)	1142	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0.229
Methotrexate use (%)		70	65	66	< 0.001
Dose (mg/week), median (IQR)		12.5 (5.0)	15.0 (5.0)	12.5 (5.0)	0.225
CRP (mg/dL), median (IQR)	816	1.4 (2.8)	0.9 (2.0)	1.5 (2.4)	0.030
ESR (mm/h), median (IQR)	972	41 (37)	37 (25)	37 (30)	0.072
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	251	12.7 (1.7)	12.7 (1.5)	12.7 (1.6)	0.619
SJC (0–28), median (IQR)	963	6 (9)	8 (10)	8 (8)	0.135
TJC (0–28), median (IQR)	963	10 (10)	10 (11)	10 (11)	0.554
Physician global assessment (0–10), median (IQR)	821	7.5 (2.5)	7.5 (2.5) ^e	7.5 (2.5) ^e	0.044
Patients global assessment (0–100), median (IQR)	968	70 (30) ^c	60 (34) ^{c,e}	70 (30) ^e	< 0.001
Patients pain assessment (0–100), median (IQR)	908	70 (24) ^{c,d}	60 (33) ^c	60 (30) ^d	< 0.001
HAQ (0–3), median (IQR)	589	1.0 (0.9)	1.0 (0.9)	1.0 (0.9)	0.634
DAS28 (0–9.35), median (IQR)	963	5.4 (1.5)	5.6 (1.6)	5.7 (1.6)	0.331
SDAI, median (IQR)	696	32 (19)	31 (20)	33 (20)	0.327
CDAI, median (IQR)	817	30 (19)	31 (21)	33 (20)	0.546

Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival[☆]

Irini Flouri, MD^a, Theodora E. Markatseli, MD^b, Paraskevi V. Voulgari, MD^b, Kyriaki A. Boki, MD^c, Ioannis Papadopoulos, MD^d, Loukas Settas, MD^e, Dimitrios Zisopoulos, MD^{e,f}, Fotini N. Skopouli, MD^g, Alexios Iliopoulos, MD^h, George K. Bertsiyas, MD^a, Pierre Geborek, MDⁱ, Alexandros A. Drosos, MD, FACR^b, Dimitrios T. Boumpas, MD^{a,j}, Prodromos Sidiropoulos, MD^{a,*}

Treatment response to anti-TNFα agents in RA patients.

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	p Value ^a	p Value			
No. of patients	334	296	187	161	143	121		
Remission (N%)	19/5.7	23/7.8 ^d	21/11	24/15 ^{d,f}	14/9.8	8/6.6 ^f	0.061	0.022
LUNDEX-corrected (%)	5.2 ^d	6.1 ^d	9.9 ^d	11 ^{d,f}	8.5	5.1 ^f	0.015	0.001
ACR/EULAR remission Boolean-based definition								
No. of patients	334	295	182	144	144	118		

At 12 months, rates of remission assessed by DAS28, CDAI, and the ACR/EULAR criteria ranged 15–23%, 4.1–15%, and 7.5–21%, for infliximab, adalimumab, and etanercept, respectively

At 12 months, rates of low disease activity according to DAS28 were 27%, 34%, and 31% for infliximab, adalimumab, and etanercept, respectively ($p = 0.309$).

EULAR response	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	p Value ^a	p Value			
No. of patients	338	292	203	151	150	115		
Good (N%)	68/20	76/26	49/24	45/30	29/19	28/24		
Moderate (N%)	166/49	155/53	97/48	69/46	89/59	60/52		
No response (N%)	105/31	61/21	57/28	36/24	33/22	28/24	0.137	0.674

Με τη δόση της συγχρησιμοποιούμενης MTX να είναι <15mg μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών είναι σε ύφεση της νόσου

CDAI	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	p Value ^a	p Value			
CDAI 25 (N%)	219/73 ^e	214/83	124/74 ^f	102/82	105/86 ^{e,f}	79/81	0.012	0.831
CDAI 50 (N%)	156/52	165/64	94/56	81/65	73/60	70/71	0.275	0.368
CDAI 75 (N%)	60/20	65/25	43/26	38/31	21/17	25/26	0.131	0.467
LUNDEX-corrected								
CDAI 25 (%)	67 ^e	67	65 ^f	64	75 ^{e,f}	64	0.010	0.519
CDAI 50 (%)	48	52	50	50	52	56	0.451	0.289
CDAI 75 (%)	19	20	23 ^f	24	15 ^f	19	0.023	0.185

Αντίρρηση 2^η:

Δεν αυξάνεται η αποτελεσματικότητα της ΜΤΧ σε δόσεις υψηλότερες των 15mg

Μεθοτρεξάτη

➤ Χρήση ΜΤΧ:

- η χορήγηση οδηγεί σε διαφορετική/ασθενή/δόση απορρόφηση του φαρμάκου
- **Βιοδιαθεσιμότητα** 17,5mg/w ηο ΜΤΧ = 0.25-1.0! (Μ.Ο. = 0.70, 2/3 της sc)
- ηο ΜΤΧ > 17.5mg/w: κορεσμός εντερικού συστήματος μεταφοράς φυλλικού
Herman RA, et al. J Pharm Sci 1989;78:165-71.
- ΓΟΠ = σημαντικό πρόβλημα σε παχύσαρκους ασθενείς που περιορίζει την αναγκαία πολύ συχνά χορήγηση υψηλών δόσεων ηο ΜΤΧ
- Απαιτείται παρεντερική χορήγηση για την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων του φαρμάκου
El-Serag HB et al, Gut 2007;56:749-755.

Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration

Michael H Schiff,¹ Jonathan S Jaffe,² Bruce Freundlich^{3,4}

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the patients in the safety population

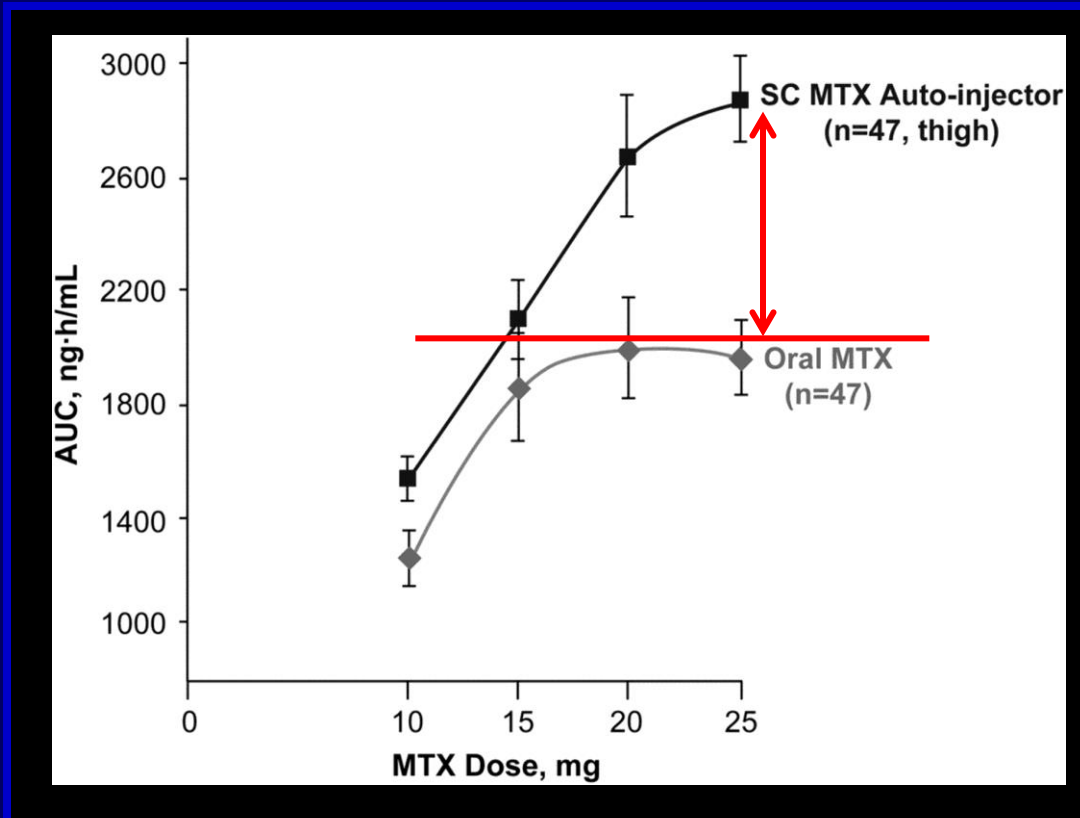
	MTX				Overall (N=49)
	10 mg (n=13)	15 mg (n=12)	20 mg (n=12)	25 mg (n=12)	
Mean age,* y (SD)	62.9 (12.51)	63.4 (7.49)	60.0 (10.40)	59.0 (11.53)	61.4 (10.53)
Women, n (%)	11 (84.6)	5 (41.7)	8 (66.7)	7 (58.3)	31 (63.3)
White, n (%)	12 (92.3)	11 (91.7)	10 (83.3)	11 (91.7)	44 (89.9)
Black, n (%)	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	5 (10.2)
Mean (SD) BMI, kg/m ²	30.7 (7.64)	31.1 (5.35)	30.5 (5.54)	30.6 (7.43)	30.7 (6.39)
Mean (SD) duration of RA,* years	13.9 (9.29)	14.4 (7.33)	11.6 (8.76)	13.4 (10.32)	13.3 (8.78)

*At informed consent.

BMI, body mass index; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis.

Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration

Michael H Schiff,¹ Jonathan S Jaffe,² Bruce Freundlich^{3,4}



Η **po** χορήγηση MTX κάνει πλατό στις υψηλότερες δόσεις των **15mg** σε αντίθεση με την **sc** χορήγηση που η απορρόφηση είναι γραμμική έως και τα **25mg**.

Αντίρρηση 3^η:

Δεν υπάρχει διαφορά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα μεταξύ po και sc MTX

Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis

J Wegrzyn, P Adeleine, P Miossec

Table 1 Effects of a switch from intramuscular to oral methotrexate in 143 patients

	Increase	No change	Decrease	Not answered
Morning pain	70 (49)	59 (41)	0	14 (10)
Hand morning stiffness	92 (64)	49 (34)	0	2 (2)
Duration of morning joint stiffness	89 (63)	49 (34)	0	5 (3)
Joint pain	102 (71)	41 (29)	0	0
Joint swelling	85 (59)	49 (34)	0	9 (7)
Consumption of analgesics	94 (66)	45 (31)	0	4 (3)
Duration of analgesic consumption	94 (66)	45 (31)	0	4 (3)
Eye dryness	19 (14)	82 (57)	0	42 (29)
Mouth dryness	27 (19)	71 (50)	0	45 (31)
Nausea after taking methotrexate	69 (48)	32 (22)	0	42 (29)
Transaminase levels	23 (16)	89 (62)	1	30 (22)

Ann Rheum Dis 2004;63:1232-1234.

Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis

J Wegrzyn, P Adeleine, P Miossec

Table 2 Combinations in changes when switching first from intramuscular to oral methotrexate and then from oral to intramuscular in 47 patients with rheumatoid arthritis

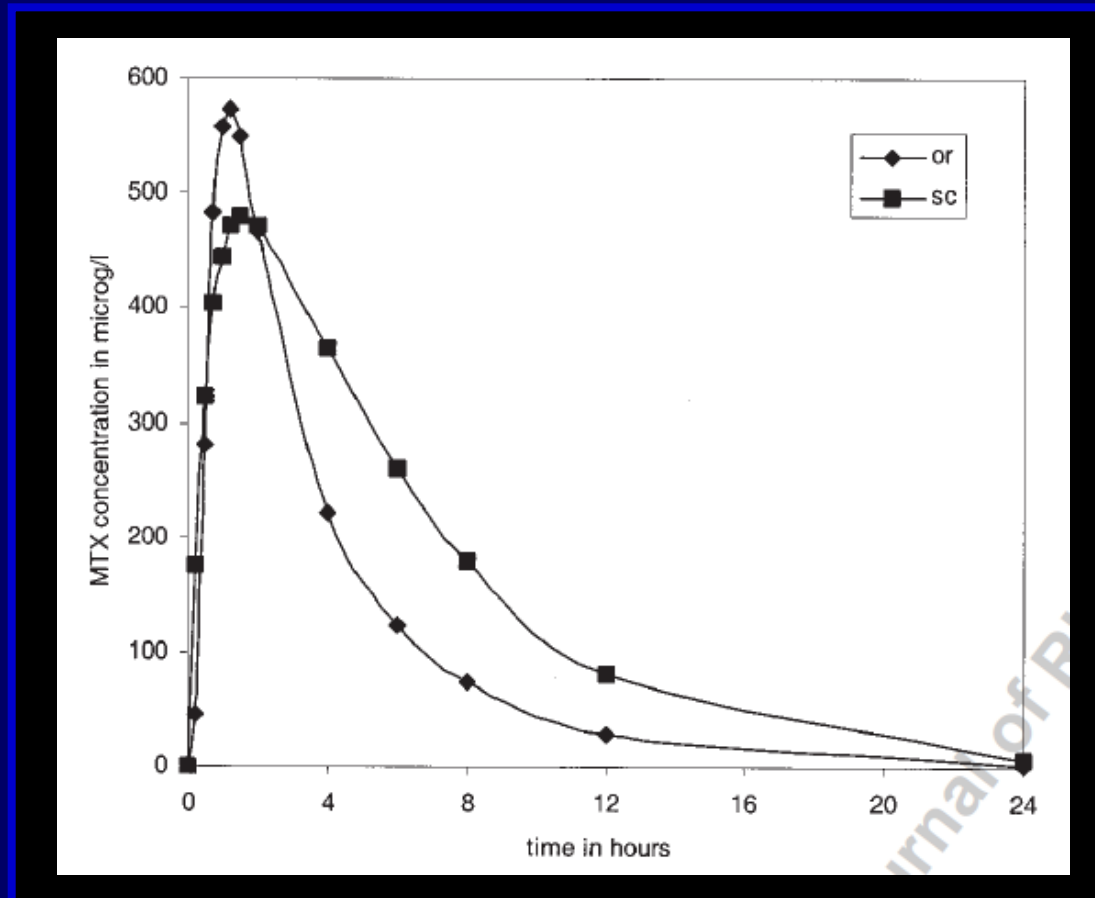
IM to oral MTX	Oral to IM MTX	Morning pain	Hand morning stiffness	Duration of morning joint stiffness	Joint pain	Joint swelling
No change	Decrease	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	2 (4)
No change	No change	19 (40)	16 (34)	14 (30)	9 (19)	14 (30)
No change	Increase	0	0	0	1 (2)	0
Increase	Decrease	20 (43)	23 (49)	28 (60)	33 (70)	19 (40)
Increase	No change	2 (4)	6 (13)	2 (4)	3 (7)	9 (20)
Increase	Increase	0	0	1 (2)	0	0
Decrease	Decrease	0	0	0	0	0
Decrease	No change	0	0	0	0	0
Decrease	Increase	0	0	0	0	0
Not answered	Not answered	5 (11)	1 (2)	2 (4)	0	3 (6)

Values are n (%)

Ann Rheum Dis 2004;63:1232-1234.

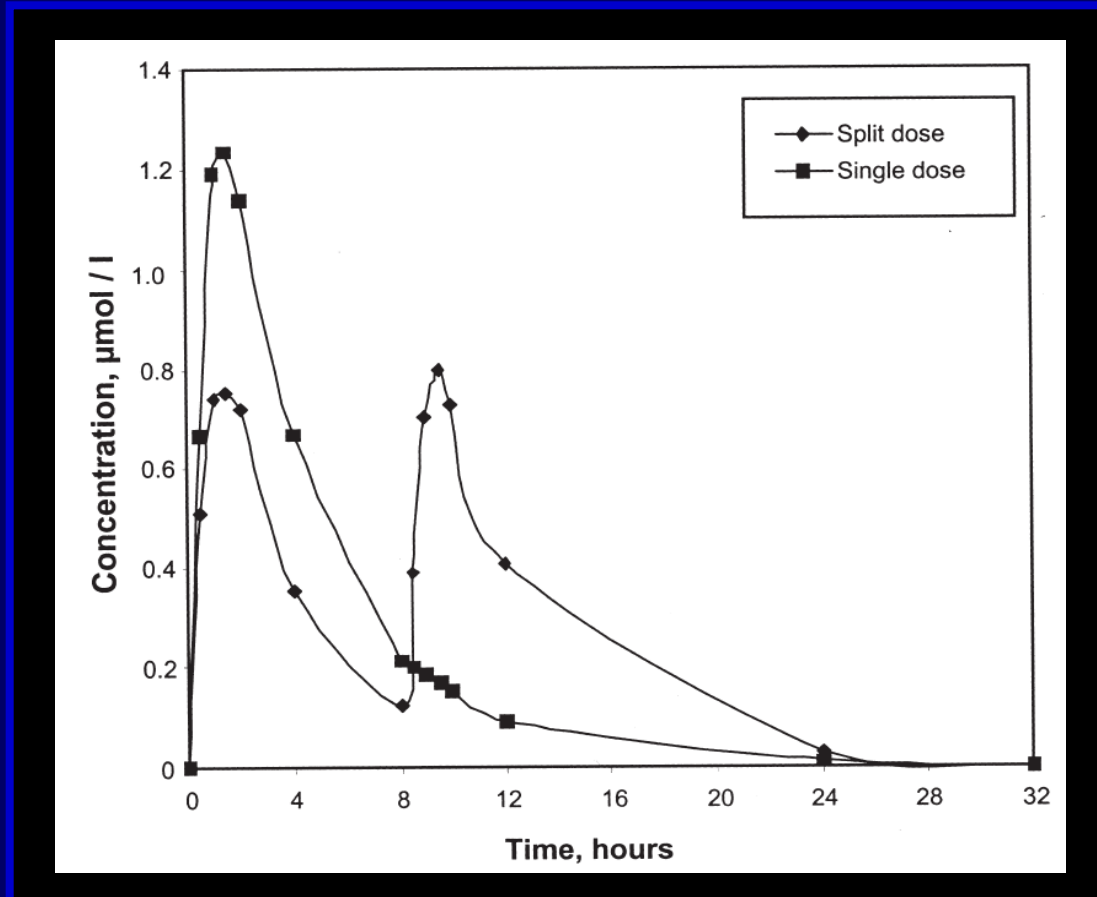
Bioavailability of Higher Dose Methotrexate Comparing Oral and Subcutaneous Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis

MONIQUE HOEKSTRA, CEES HAAGSMA, CEES NEEF, JOHANNES PROOST, ANTONIUS KNUIF,
and MART van de LAAR



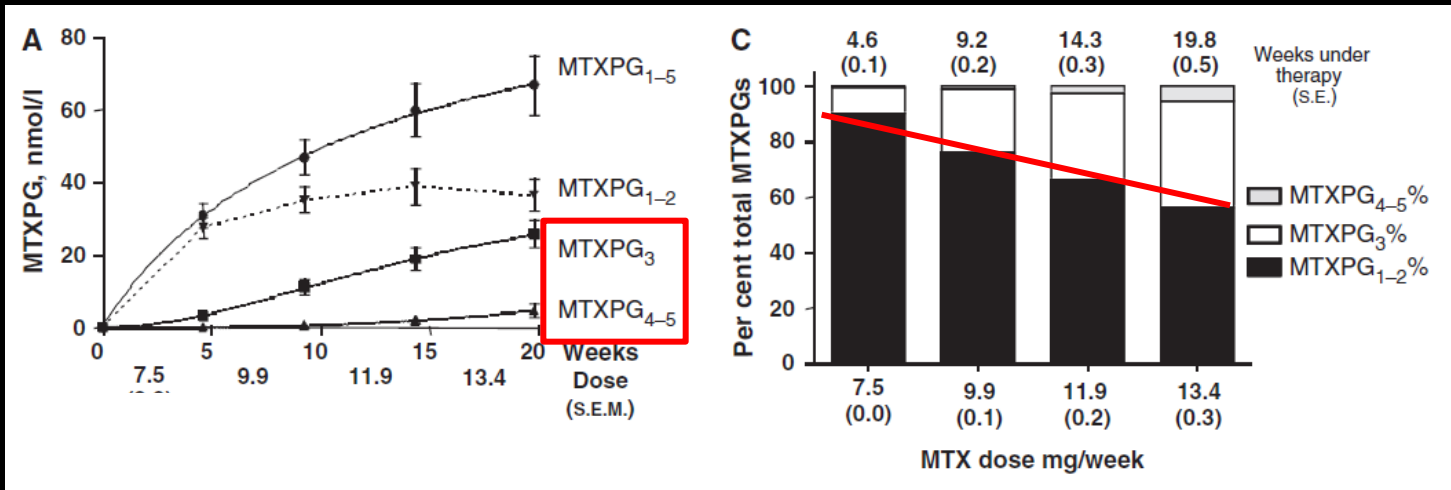
Splitting High-Dose Oral Methotrexate Improves Bioavailability: A Pharmacokinetic Study in Patients with Rheumatoid Arthritis

MONIQUE HOEKSTRA, CEES HAAGSMA, CEES NEEF, JOHANNES PROOST, ANTONIUS KNUIF, and MART van de LAAR



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

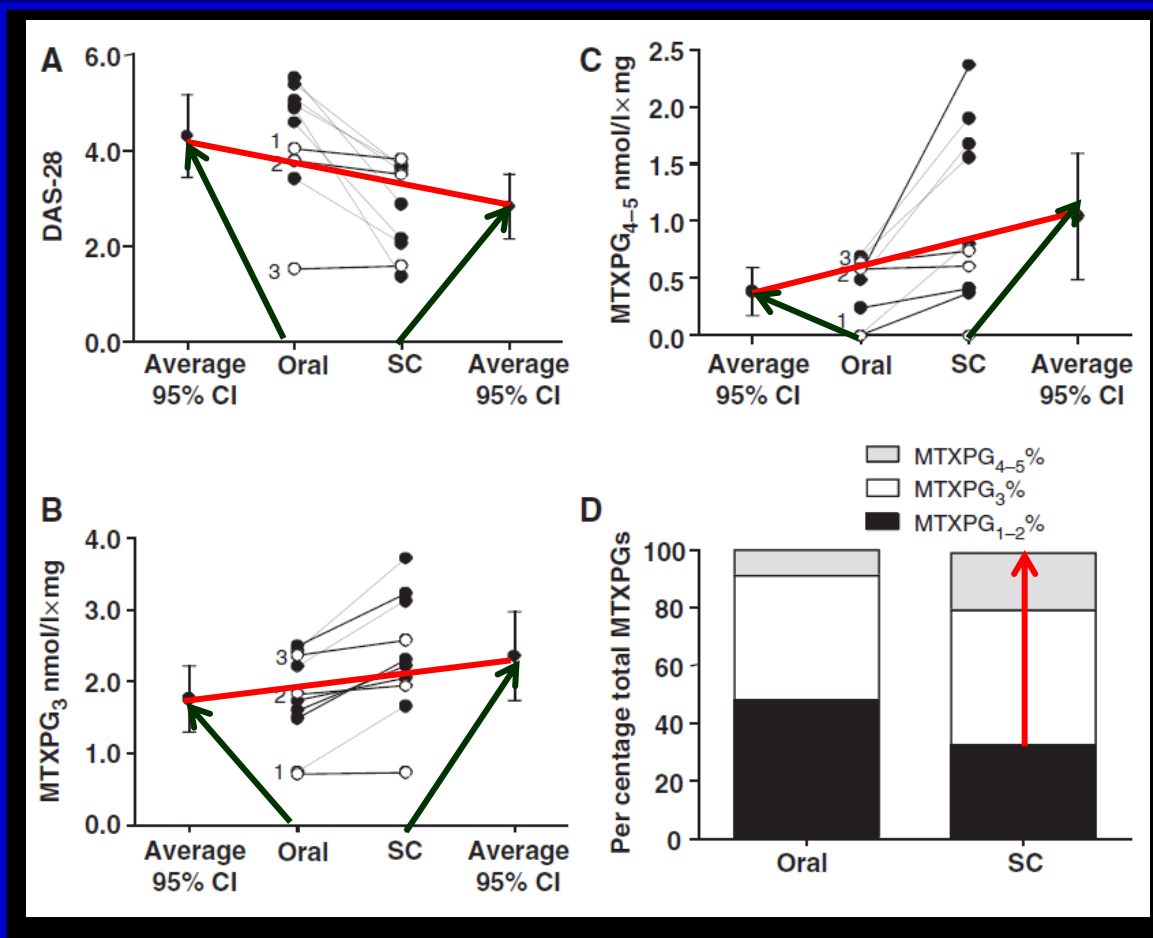


47 ασθενείς, po MTX 7,5mg x 20w.
Αύξηση δόσης 2,5mg/month,
10 ασθενείς, switch to sc MTX

Rheumatology 2010;49:2337-2345.

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



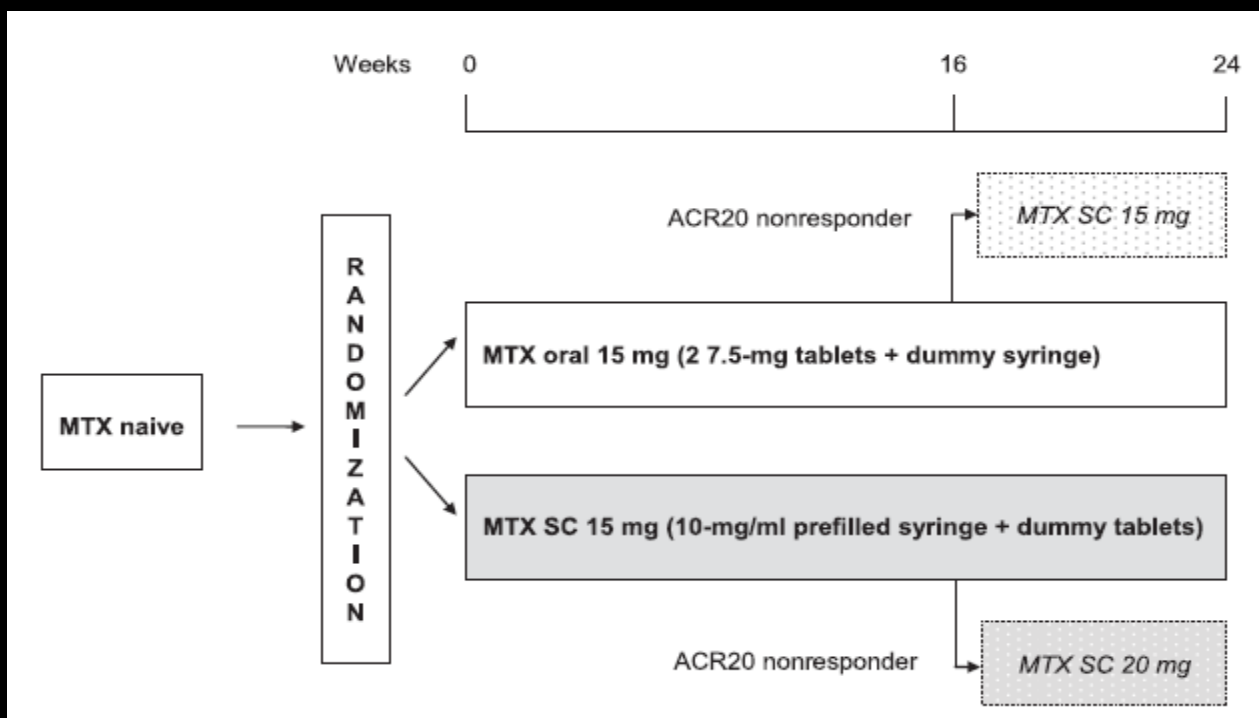
Από το MTX:
μέση δόση
17.7mg/w
σε sc MTX:
μέση δόση
19mg/w

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

Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial

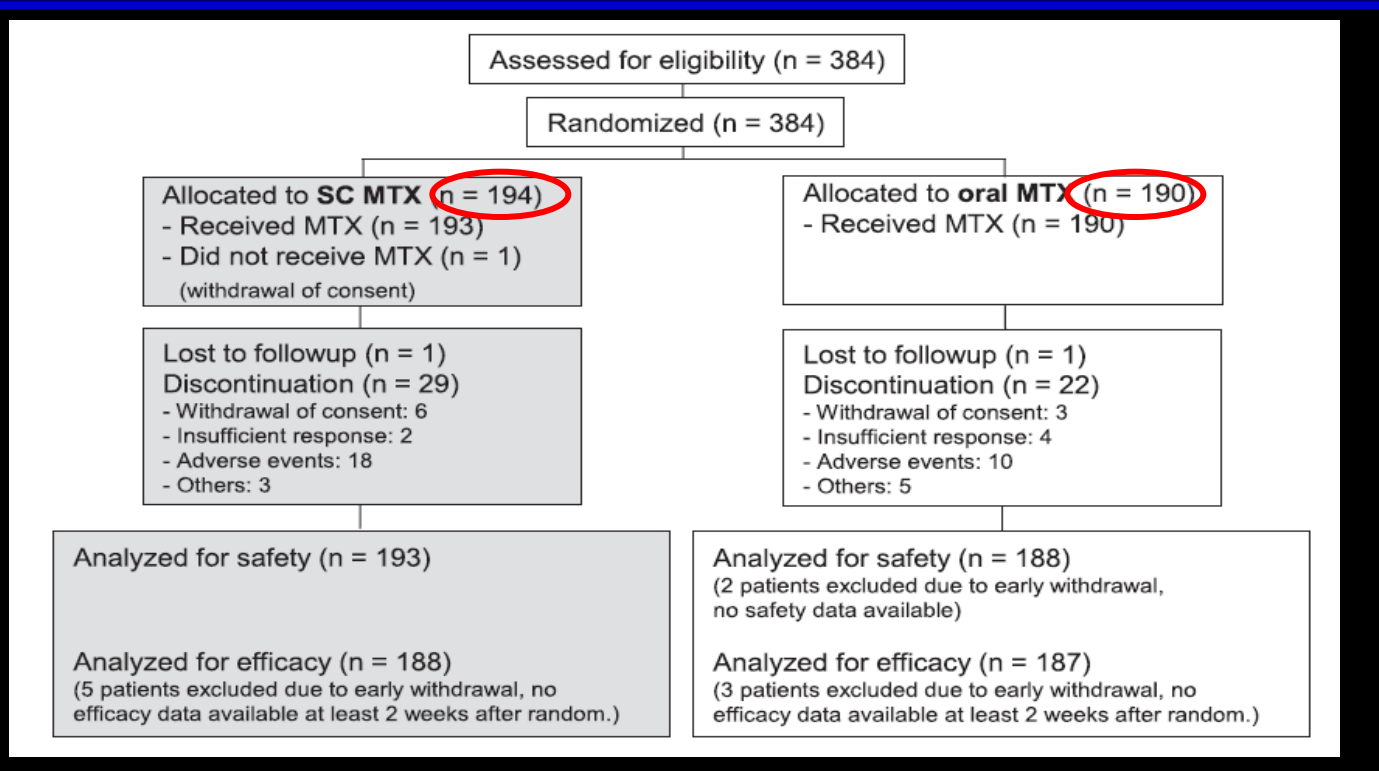
J. Braun,¹ P. Kästner,² P. Flaxenberg,³ J. Währisch,³ P. Hanke,⁴ W. Demary,⁵ U. von Hinüber,⁵ K. Rockwitz,⁶ W. Heitz,⁷ U. Pichlmeier,⁸ C. Guimbal-Schmolck,⁸ and A. Brandt,⁸ for the MC-MTX.6/RH Study Group



Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial

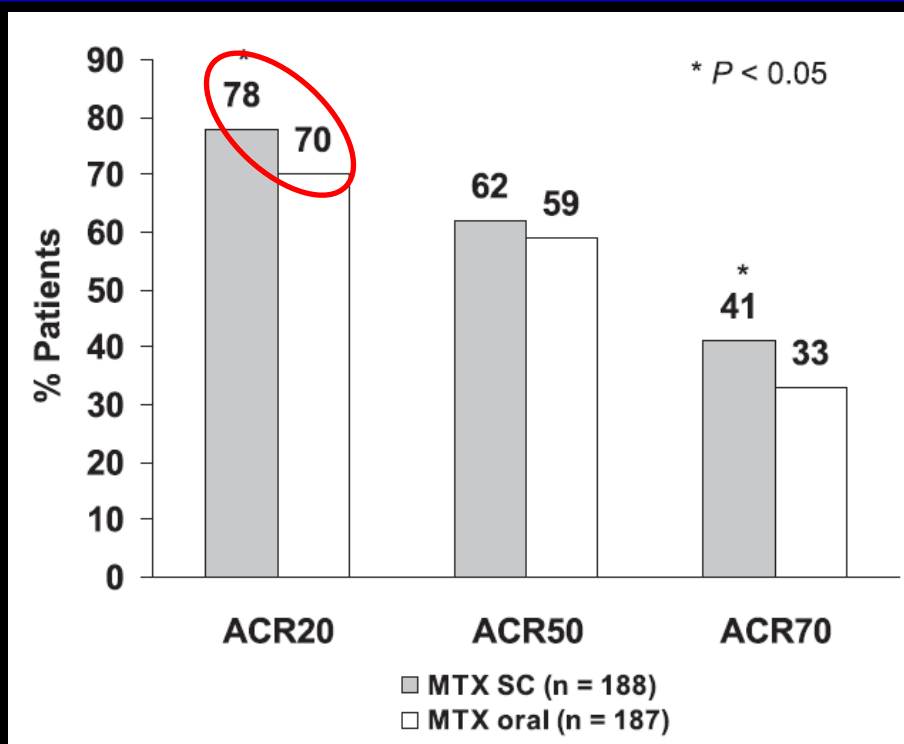
J. Braun,¹ P. Kästner,² P. Flaxenberg,³ J. Währisch,³ P. Hanke,⁴ W. Demary,⁵ U. von Hinüber,⁵ K. Rockwitz,⁶ W. Heitz,⁷ U. Pichlmeier,⁸ C. Guimbal-Schmolck,⁸ and A. Brandt,⁸ for the MC-MTX.6/RH Study Group



Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial

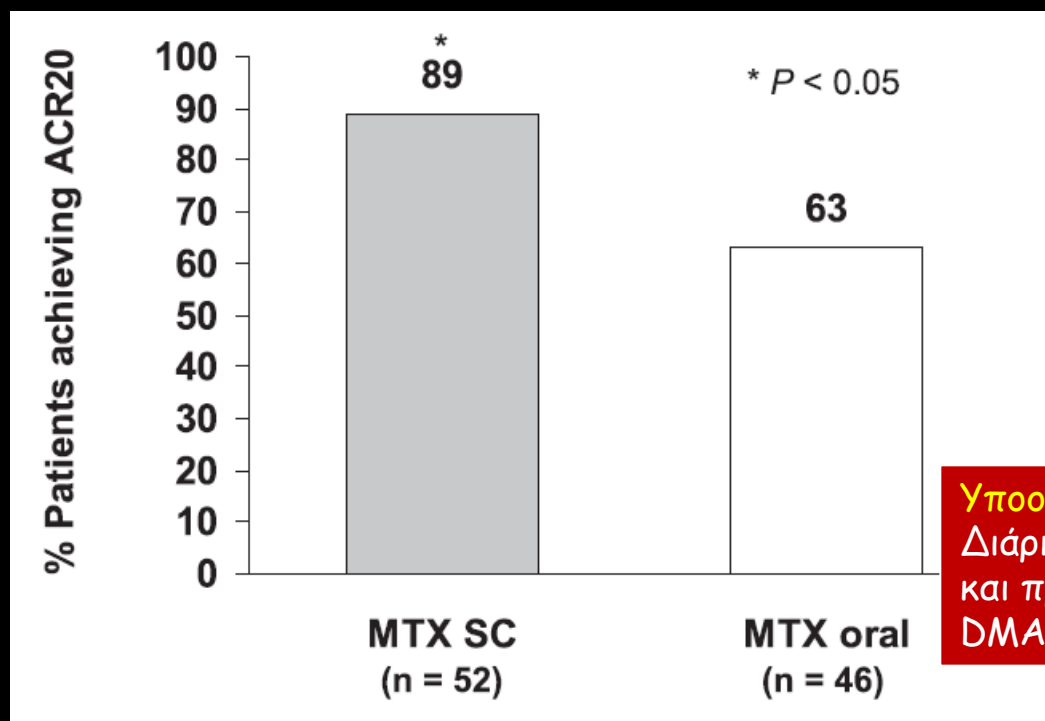
J. Braun,¹ P. Kästner,² P. Flaxenberg,³ J. Währisch,³ P. Hanke,⁴ W. Demary,⁵ U. von Hinüber,⁵ K. Rockwitz,⁶ W. Heitz,⁷ U. Pichlmeier,⁸ C. Guimbal-Schmolck,⁸ and A. Brandt,⁸ for the MC-MTX.6/RH Study Group



Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial

J. Braun,¹ P. Kästner,² P. Flaxenberg,³ J. Währisch,³ P. Hanke,⁴ W. Demary,⁵ U. von Hinüber,⁵ K. Rockwitz,⁶ W. Heitz,⁷ U. Pichlmeier,⁸ C. Guimbal-Schmolck,⁸ and A. Brandt,⁸ for the MC-MTX.6/RH Study Group

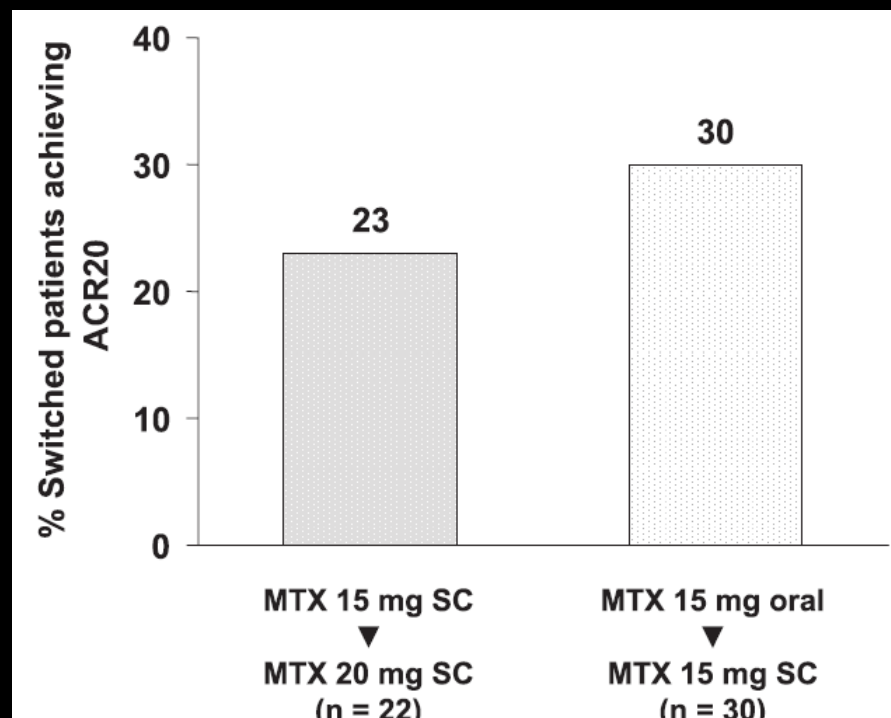


Υποομάδα 98 ασθενών:
Διάρκεια νόσου >1 έτος
και προηγούμενη λήψη
DMARDs + στεροειδών

Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial

J. Braun,¹ P. Kästner,² P. Flaxenberg,³ J. Währisch,³ P. Hanke,⁴ W. Demary,⁵ U. von Hinüber,⁵ K. Rockwitz,⁶ W. Heitz,⁷ U. Pichlmeier,⁸ C. Guimbal-Schmolck,⁸ and A. Brandt,⁸ for the MC-MTX.6/RH Study Group



Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis

Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial

J. Braun,¹ P. Kästner,² P. Flaxenberg,³ J. Währisch,³ P. Hanke,⁴ W. Demary,⁵ U. von Hinüber,⁵ K. Rockwitz,⁶ W. Heitz,⁷ U. Pichlmeier,⁸ C. Guimbal-Schmolck,⁸ and A. Brandt,⁸ for the MC-MTX.6/RH Study Group

More patients in the SC MTX group (9,3%) than in the oral MTX group (4,3%) withdrew because of AEs.

	No. (%) of patients receiving SC MTX (n = 193)	No. (%) of patients receiving oral MTX (n = 188)
Adverse events		
Any adverse event	128 (66)	116 (62)
At least a moderate adverse event	79 (41)	77 (41)
Adverse event possibly related to study drug	102 (53)	90 (48)
Serious adverse event	11 (5.7)	8 (4.3)
Adverse event leading to withdrawal	18 (9.3)	8 (4.3)
At least moderate adverse events reported at a $\geq 3\%$ incidence		
Gastrointestinal		
Abdominal pain	17 (8.8)	20 (10.6)
Diarrhea	5 (2.6)	13 (6.9)
Dyspepsia	13 (6.7)	11 (5.9)
Loss of appetite	14 (7.3)	6 (3.2)
Nausea	32 (16.6)	23 (12.2)
Stomatitis	6 (3.1)	7 (3.7)
Vomiting	7 (3.6)	6 (3.2)
Increased alanine aminotransferase	3 (1.6)	8 (4.3)
Bronchitis	4 (2.1)	7 (3.7)
Headache	4 (2.1)	8 (4.3)
Nasopharyngitis	9 (4.7)	10 (5.3)

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

DGI Scott, P Claydon, C Ellis

Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK

Mean dose of oral MTX at treatment failure, mg/week	17.7
Reasons for treatment failure of oral MTX, n (%)	
Lack of efficacy	99 (50.5)
Adverse events	86 (43.9)
Unknown	11 (5.6)

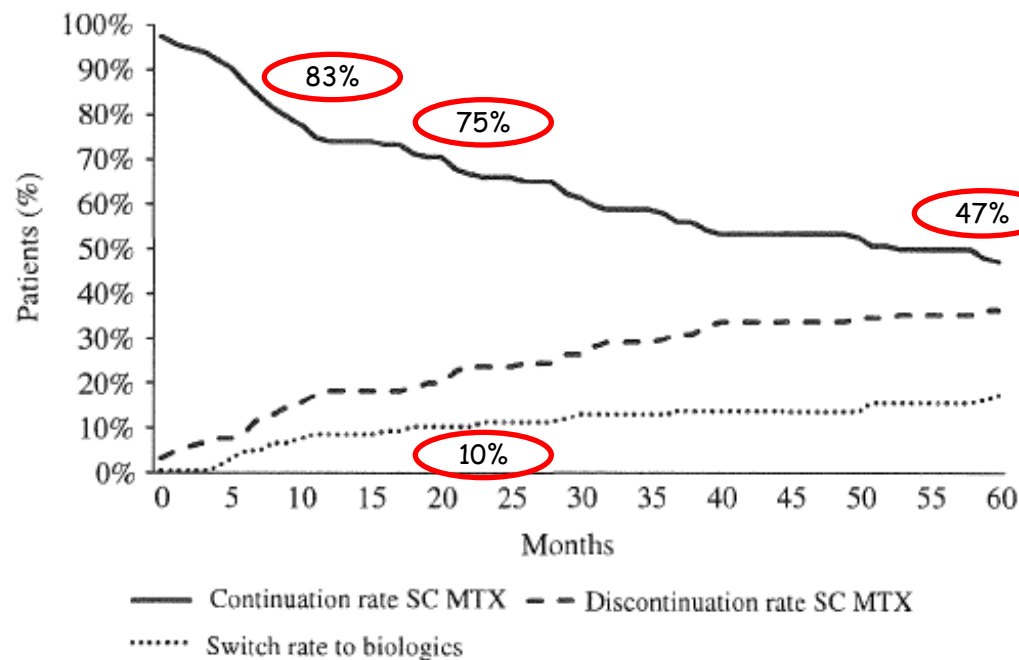
196 ασθενείς

Time period for treatment failure of oral MTX, n (%)	
< 5 years	113 (57.6)
5–10 years	38 (19.4)
> 10 years	45 (23.0)

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

DGI Scott, P Claydon, C Ellis

Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK



Πολύ υψηλά ποσοστά επιβίωσης της sc MTX μέχρι και 5 έτη μετά την αλλαγή

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

Καθυστέρηση χορήγησης βιολογικού: Κατά Μ.Ο: 3.4 έτη

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

Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs

Recommendations	Level	Strength
General RA management strategies		
1. The goal of treatment is remission and, when not possible, minimal disease activity (I) while controlling symptoms, halting damage, preventing disability, and improving quality of life (IV)	I, IV	A
2. The presence of the following poor prognostic features should be assessed at baseline and considered when making treatment decisions: RF positivity, anti-CCP positivity, functional limitation, high number of swollen and tender joints, early erosions, extraarticular features, high ESR or CRP	II	B
3. RA care providers should monitor disease activity as frequently as every 1 to 3 months in patients with active RA (I). Patients with well controlled disease and patients in remission can be monitored at longer intervals (IV)	I, IV	A
4. Traditional and biologic DMARD therapy should be adjusted every 3-6 months, as long as the goal has not been achieved	I, IV	B
5. Radiographs of the hands and feet are recommended as frequently as every 6-12 months in patients with recent-onset disease (II). Radiographs can be performed at longer intervals in patients with established disease (IV)	II, IV	B
6. A change in therapy should be considered in patients with radiographic progression despite adequate clinical response	IV	D
Treatment with glucocorticoids		
7. Glucocorticoids (oral, intramuscular, or intraarticular) can be added to DMARD therapy as part of the initial treatment strategy of patients with RA (I), and may be an option for managing flares, as bridge therapy while waiting for DMARD to take effect, or for symptom control if no other options exist (IV). Glucocorticoids should be used in the lowest possible dose and tapered as rapidly as clinically feasible (IV)	I, IV	A/D
Treatment with MTX/DMARD		

11. Dosing of MTX should be individualized to the patient (IV). MTX should be started oral or parenteral and titrated to a usual maximum dose of 25 mg/week by rapid dose escalation. In patients with an inadequate response or intolerance to oral MTX, parenteral administration should be considered (I)

11. Dosing of MTX should be individualized to the patient (IV). MTX should be started oral or parenteral and titrated to a usual maximum dose of 25 mg/week by rapid dose escalation. In patients with an inadequate response or intolerance to oral MTX, parenteral administration should be considered (I)	I, IV	A
12. Initial combination therapy with traditional DMARD should be considered, particularly in patients with poor prognostic features, moderate-high disease activity, and in patients with recent-onset disease. Combination therapy should also be considered in patients who have an inadequate response to monotherapy	I	B
13. When treating with combination therapy, MTX should be used as the anchor drug unless contraindicated. Combinations not including MTX can be considered on a case-by-case basis	I	A
14. Combination therapy with leflunomide and MTX should be used with caution as it is associated with higher toxicity (gastrointestinal and liver) (I) and has no added benefit relative to other DMARD combinations (IV)	I, IV	A

Review

Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review

S.M. Goodman¹, B.N. Cronstein², V.P. Bykerk¹

REVIEW

Literature review of methotrexate in RA patients / S.M. Goodman et al.

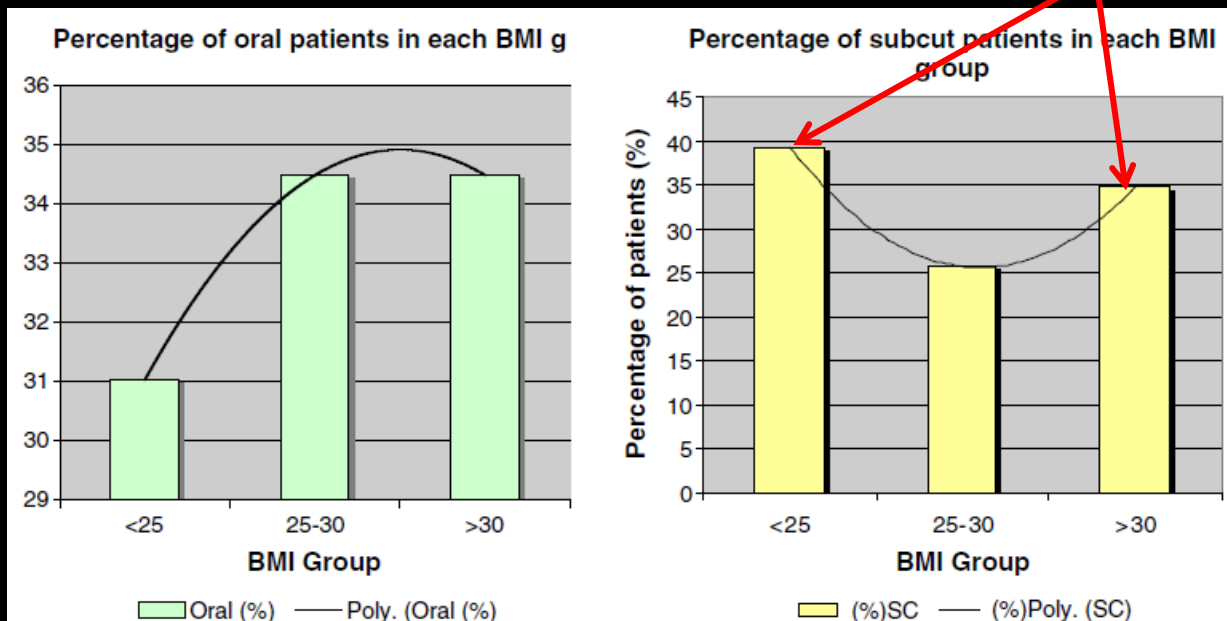
Table I. Journal articles that form the framework for our study.

Study reference	Study design and quality	Study characteristics	Intervention	Outcome	Conclusion
Mouterde <i>et al.</i> 2011 (35)	Systematic review 2a	11 studies of RA patients treated with MTX	Change in MTX dose or route of administration	Disease activity (ACR response or DAS 28)	Rapid escalation of dose, switch to parenteral MTX when oral therapy fails to achieve response
Visser <i>et al.</i> 2009 (33)	Systematic review 1a	38 publications including 3 dbRCT* (481 RA) 2 open-label RCT** (484 RA)	Change in MTX dose or route of administration	Clinical, radiological, and toxicity outcomes	Rapid escalation of dose, switch to parenteral MTX when oral therapy fails to achieve response
Islam <i>et al.</i> 2013 (37)	Prospective open label randomised trial 1b	Active RA meeting ACR criteria (n=96)	subQ vs. oral MTX at equivalent dose	Clinical, and toxicity outcomes	subQ MTX more efficacious than PO at equal doses
Stamp <i>et al.</i> 2011 (38)	Longitudinal trial switching from PO to subQ MTX	Adult active RA (n=30)	Switch to subQ MTX from po MTX	Disease activity (DAS28, SJC) MTX PG levels	Decrease DAS28 >0.6 in active RA with increased long chain MTXPGs*
Ng <i>et al.</i> 2014 (41)	Retrospective cohort 2b	Veterans with recent diagnosis of RA (n=7,017)		MTX start and maximum dose, route of administration, and retention of MTX	Higher MTX dose and injectable MTX increased likelihood of remaining on MTX
Bakker <i>et al.</i> 2010 (40)	prospective open label randomised trial 1b	Adult RA <1yr duration, DMARD naïve	Switch from PO to subQ MTX at the same dose or MTX +CYC**	Change in disease	Switch to SubQ MTX is useful (DAS28 decrease on SubQ of 0.5)*

When should we use parenteral methotrexate?

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

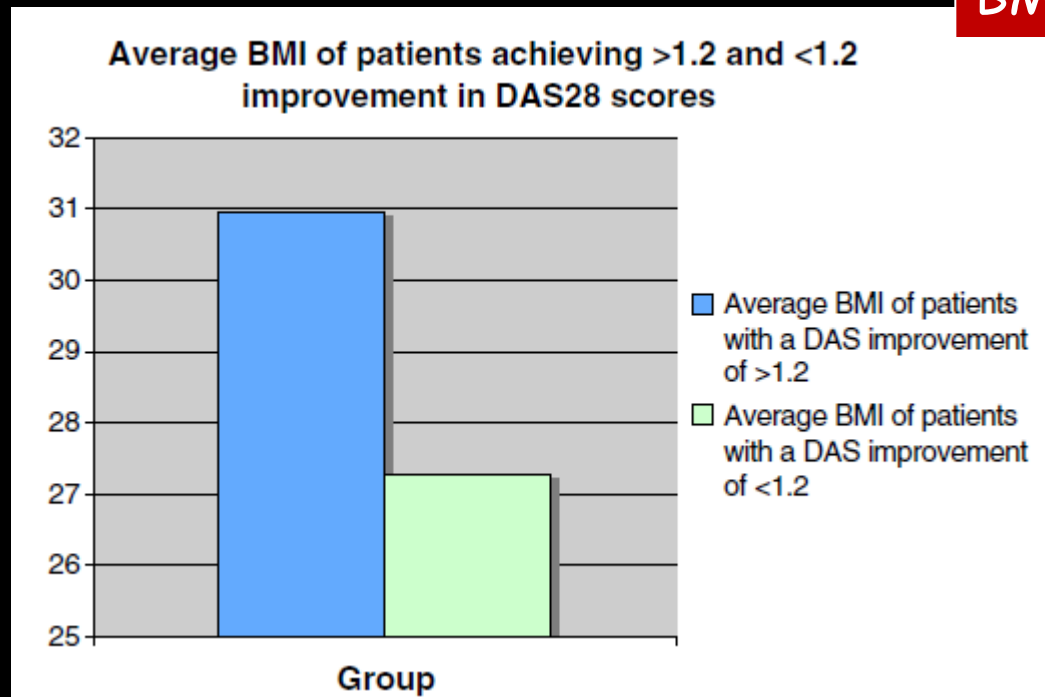
BMI: Bimodal distribution
in sc MTX patients



When should we use parenteral methotrexate?

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

Screening
BMI+GORD!



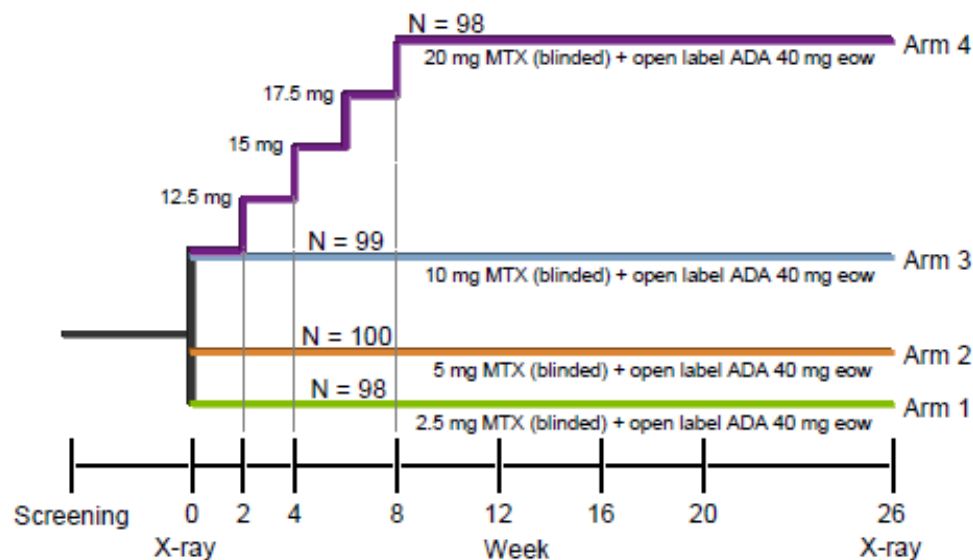
Αντίρρηση 4η:

Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των χαμηλών και των υψηλών δόσεων ΜΤΧ στο συνδυασμό με βιολογικό

Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial

Gerd-Rüdiger Burmester,¹ Alan J Kivitz,² Hartmut Kupper,³ Udayasankar Arulmani,⁴ Stefan Florentinus,⁵ Sandra L Goss,⁴ Suchitrita S Rathmann,⁴ Roy M Fleischmann⁶

CONCERTO Study Design



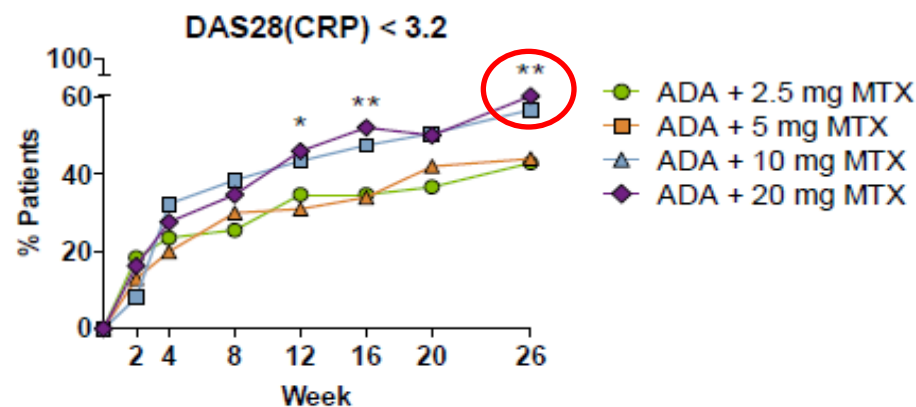
The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving DAS28(CRP) <3.2 at week 26

Week 26 dose response was tested using the two-sided Cochran-Armitage Trend test

Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial

Gerd-Rüdiger Burmester,¹ Alan J Kivitz,² Hartmut Kupper,³ Udayasankar Arulmani,⁴ Stefan Florentinus,⁵ Sandra L Goss,⁴ Suchitrita S Rathmann,⁴ Roy M Fleischmann⁶

Increasing Trends in Achieving Primary Endpoint¹, DAS28(CRP) <3.2



*, **, and *** denote statistical significance at .05, .01, and .001 levels, respectively

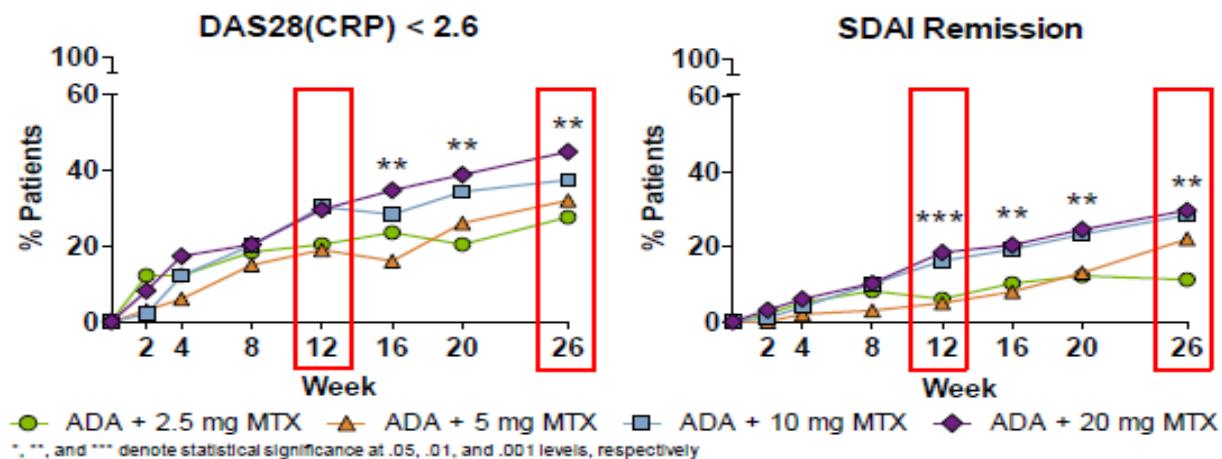
Following 26 weeks of treatment, there were statistically significant increasing trends in proportion of patients achieving DAS28 < 3.2 with increasing doses of MTX

43, 44, 57, and 60% of patients achieved DAS28(CRP) < 3.2 when administered 2.5, 5, 10, or 20 mg blinded MTX in combination with ADA, respectively

Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial

Gerd-Rüdiger Burmester,¹ Alan J Kivitz,² Hartmut Kupper,³ Udayasankar Arulmani,⁴ Stefan Florentinus,⁵ Sandra L Goss,⁴ Suchitrita S Rathmann,⁴ Roy M Fleischmann⁶

Increasing Trends in Achieving DAS28(CRP) <2.6 and SDAI Remission



Following 26 weeks of treatment, there were statistically significant increasing trends in proportion of patients achieving DAS28 < 2.6 and SDAI remission with increasing doses of MTX

Remission was achieved by up to 30% of patients at week 26

The issue of bioavailability of oral low dose methotrexate: should we choose only 10 mg of MTX a week in conjunction with anti-TNF therapy?

Παρατηρήσεις:

- EULAR **recommendations** : αύξηση μέχρι την βέλτιστη δόση (25-30 mg/w)
- **Βιοδιαθεσιμότητα** της po MTX ποικίλει ανά ασθενή (μεταξύ 30% - 90%), πέφτει >30% σε po δόσεις > 15 mg/w
- Η **μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των 20 mg po MTX** μάλλον εξηγεί την παρόμοια δραστικότητα των 10 and 20 mg/w MTX σε συνδυασμό με ADA
- **Μελλοντικές μελέτες οφείλουν να εξετάσουν:**
 - την δραστικότητα /ασφάλεια της sc MTX ≥ 15 mg σε MTX naïve ασθενείς στον συνδυασμό με ADA
 - αν η δόση της MTX (po or sc) μπορεί να μειωθεί χωρίς απώλεια της δραστικότητας σε ασθενείς με επιτυχή θεραπεία με anti-TNFs + MTX σε δόσεις ≥ 15 mg
 - αν το σπάσιμο της υψηλής δόσης po MTX/w σε 2 δόσεις (σε διαστήματα 12h) βελτιώνει την βιοδιαθεσιμότητα/δραστικότητα συγκρινόμενη με 1 δόση po MTX/w

Αντίρρηση 5η:

Οι ΑΕ της ΜΤΧ είναι δοσοεξαρτώμενες

Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial

Gerd-Rüdiger Burmester,¹ Alan J Kivitz,² Hartmut Kupper,³ Udayasankar Arulmani,⁴ Stefan Florentinus,⁵ Sandra L Goss,⁴ Suchitrita S Rathmann,⁴ Roy M Fleischmann⁶

Overview of Adverse Events Through Week 26

	2.5 mg MTX + ADA 40 mg (N = 98) n (%)	5 mg MTX + ADA 40 mg (N = 100) n (%)	10 mg MTX + ADA 40 mg (N = 99) n (%)	20 mg MTX + ADA 40 mg (N = 98) n (%)
Any adverse event (AE)	61 (62.2)	59 (59.0)	66 (66.7)	68 (69.4)
Any serious AE (SAE)	5 (5.1)	2 (2.0)	3 (3.0)	7 (7.1)
Any SAE leading to discontinuation from study	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)
Any AE leading to discontinuation from study	3 (3.1)	0	2 (2.0)	4 (4.1)
Any infection	20 (20.4)	17 (17.0)	24 (24.2)	34 (34.7)
Any serious infection	0	2 (2.0)	0	0
Any non-melanoma skin cancer	0	0	1 (1.0)	0

ADA, adalimumab; MTX, methotrexate.

In this study, no opportunistic infections, tuberculosis, lymphomas, other malignancies (with the exception of 1 case of non-melanoma skin cancer), demyelinating disorder, or deaths were observed through week 26

Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial

Gerd-Rüdiger Burmester,¹ Alan J Kivitz,² Hartmut Kupper,³ Udayasankar Arulmani,⁴ Stefan Florentinus,⁵ Sandra L Goss,⁴ Suchitrita S Rathmann,⁴ Roy M Fleischmann⁶

Overall Incidence of 18 Pre-Specified Adverse Events Through Week 26^a

	2.5 mg MTX + ADA 40 mg (N = 98) n (%)	5 mg MTX + ADA 40 mg (N = 100) n (%)	10 mg MTX + ADA 40 mg (N = 99) n (%)	20 mg MTX + ADA 40 mg (N = 98) n (%)
Infection	20 (20.4)	17 (17.0)	24 (24.2)	34 (34.7)
Nausea and/or vomiting	7 (7.1)	5 (5.0)	13 (13.1)	8 (8.2)
Stomach pain/discomfort	6 (6.1)	6 (6.0)	7 (7.1)	12 (12.2)
Abnormal hair loss	1 (1.0)	5 (5.0)	6 (6.1)	8 (8.2)
Unexplained diarrhea	3 (3.1)	6 (6.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Dizziness	4 (4.1)	0	6 (6.1)	4 (4.1)
Excessive fatigue and/or malaise	4 (4.1)	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
Skin rash and/or hives	1 (1.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
Oral ulcers	0	1 (1.0)	5 (5.1)	2 (2.0)
Fever and/or chills	0	1 (1.0)	3 (3.0)	0
Abnormal sweating	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Chronic dry cough	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Unexplained visual changes	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Tinnitus	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Conjunctivitis	0	0	0	2 (2.0)
Skin pigment changes	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Unintended weight loss	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
Nose bleed	1 (1.0)	0	0	0

ADA, adalimumab; MTX, methotrexate. ^a18 pre-specified AEs assessed at each study visit for relation to MTX.

The overall incidence of commonly MTX-related AEs was low and similar between the different doses of MTX; infection and hair loss exhibited a trend with increasing MTX dose

Αντίρρηση 6η:

Δεν αυξάνεται η επιβίωση του βιολογικού με τη χορήγηση MTX στη σωστή δόση και οδό χορήγησης

Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner

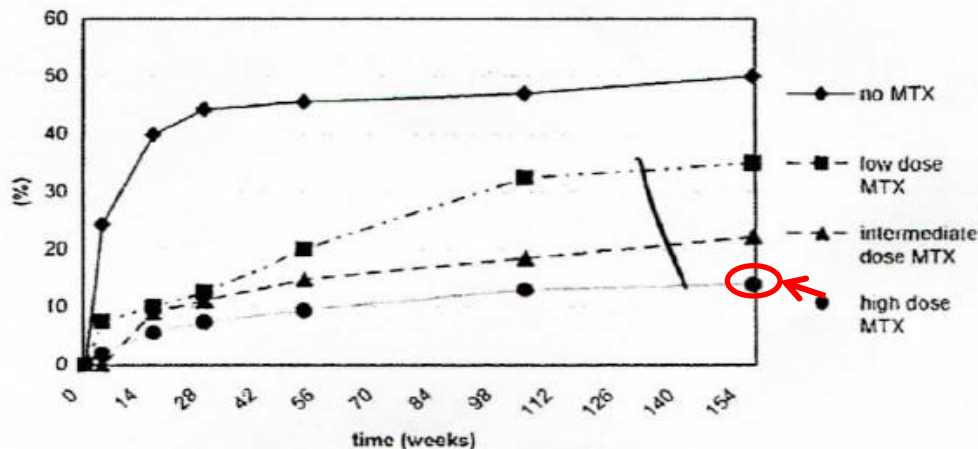


Figure 1 Percentage of patients developing antiadalimumab antibodies (AAA) per baseline methotrexate (MTX) dose group. No MTX (0 mg/week, n=70), low dose MTX (5–10 mg/week, n=40), intermediate dose MTX (12.5–20 mg/week, n=54), or high dose MTX (≥ 22.5 mg/week, n=108).

Η καταστολή των αντισωμάτων κατά του βιολογικού είναι MTX-δοσοεξαρτώμενη, με τους ασθενείς που είναι στα **25mg MTX+ADA** να εμφανίζουν το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης αντισωμάτων

Methotrexate polyglutamation in relation to infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis

Thierry Dervieux,¹ Michael E Weinblatt,² Alan Kivitz,³ Joel M Kremer⁴

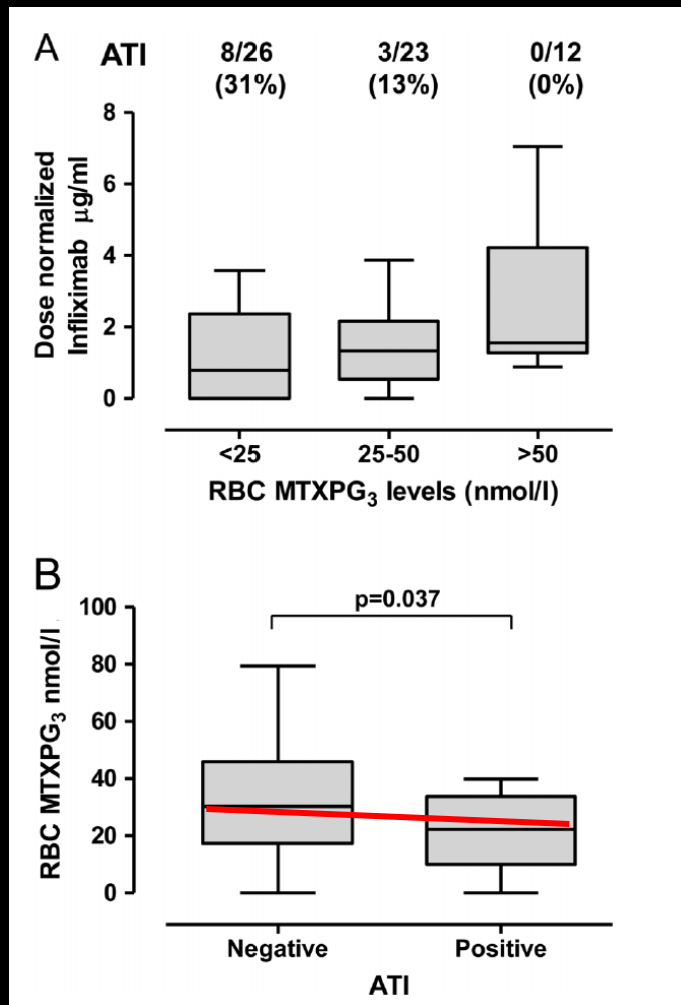


Figure 1 Effects of red blood cell (RBC) methotrexate polyglutamates (MTXPG₃) on infliximab pharmacokinetics. (A) Dose-normalised infliximab levels (in µg/ml per mg infliximab every 8 weeks) as a function of RBC MTXPG₃. The incidence of anti-infliximab antibodies (ATIs) for each category of MTXPG₃ level is indicated. Four patients had MTXPG₃ <5 nmol/l, and three of them had ATIs. Median methotrexate dose was 10 mg/week (IQR 7.5–15) in patients with RBC MTXPG₃ below 25 nmol/l, 15 mg/week (IQR 12.5–17.5) in those with RBC MTXPG₃ ranging from 25 to 50 nmol/l, and 20 mg/week (IQR 13.7–23.7) in those with RBC MTXPG₃ >50 nmol/l. (B) RBC MTXPG₃ in patients with (n=50) or without (n=11) ATIs. Bars represent median with IQR and min max values.

Οι υψηλές συγκεντρώσεις πολυγλουταμιτών μακράς και πολύ μακράς αλύσου συσχετίζονται με την καταστολή των αντισωμάτων κατά του βιολογικού.

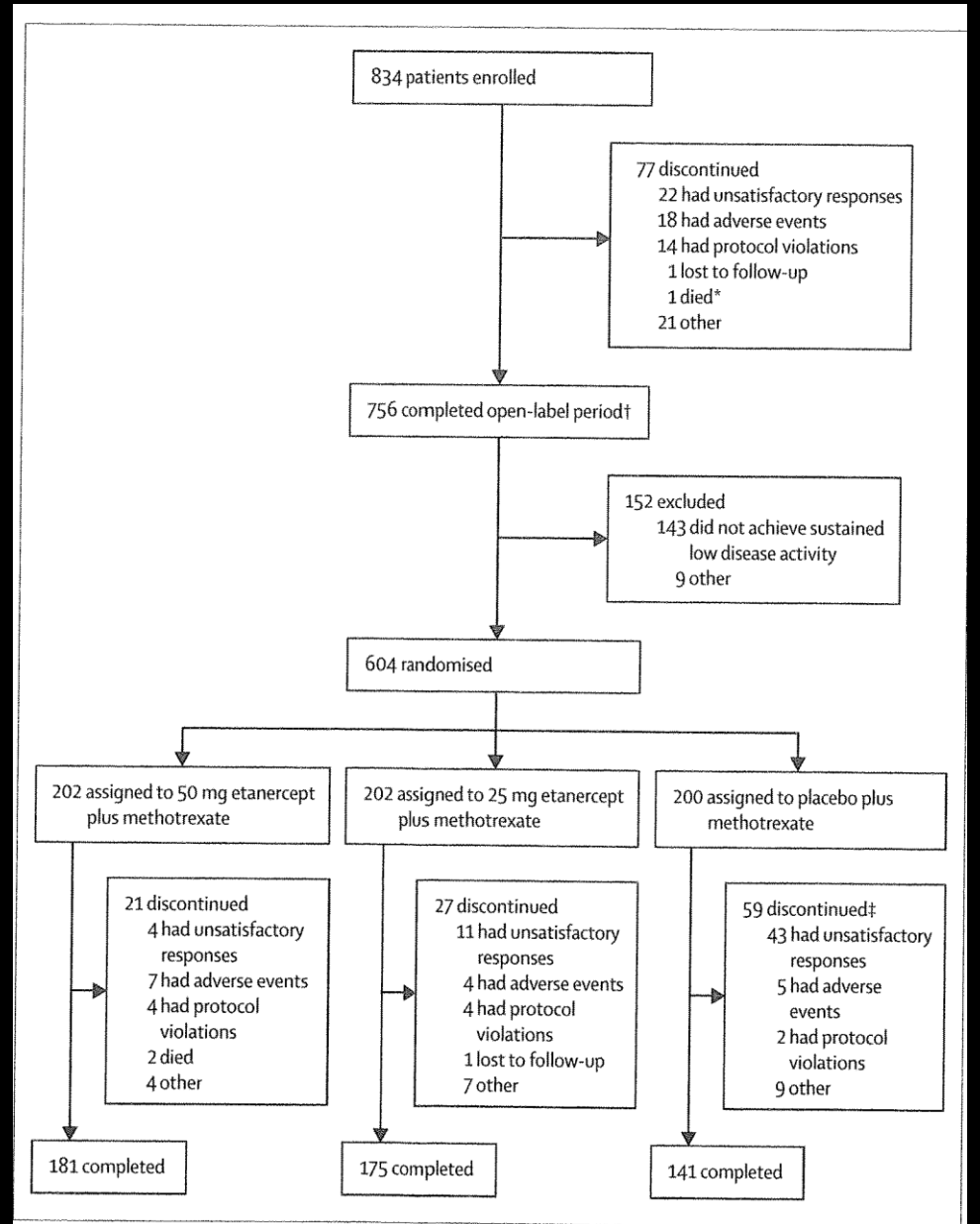
Αντίρρηση 7η:

Μετά την επίτευξη ύφεσης, μάλλον φαίνεται αδύνατη η μείωση ή διακοπή του βιολογικού παράγοντα

Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial

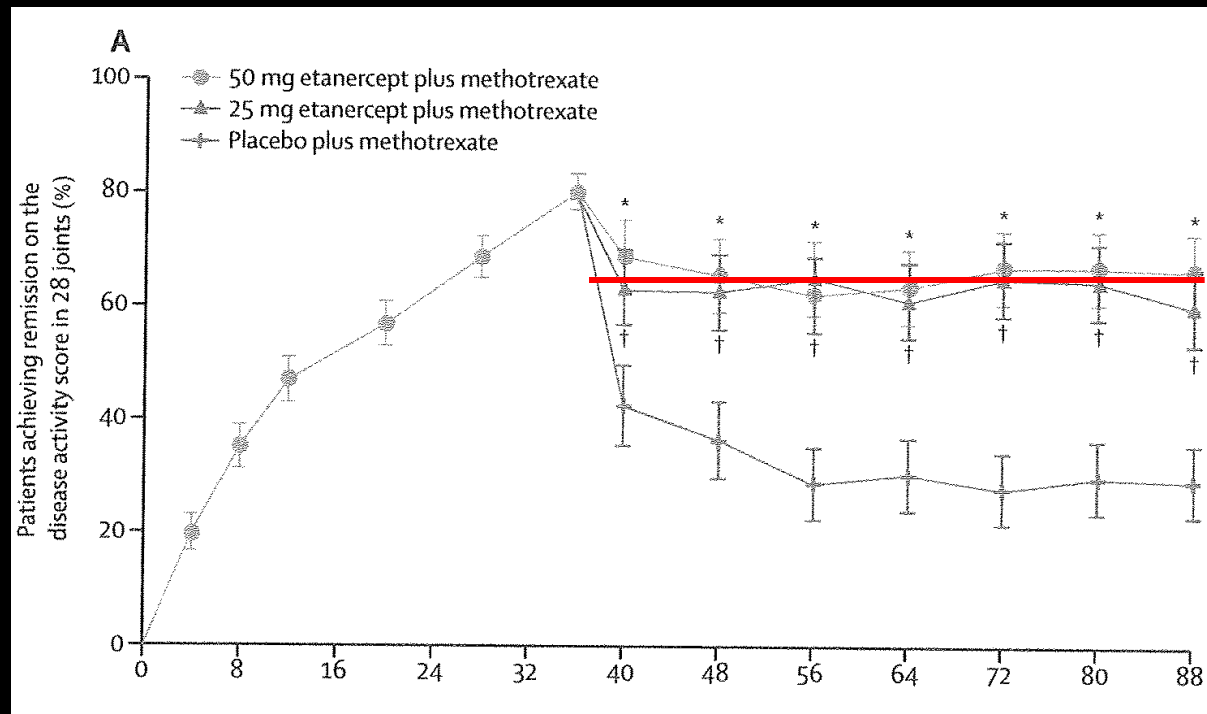
Josef S Smolen, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elena Ilivanova, Fedra Irazoque-Palazuelos, Pedro Miranda, Min-Chan Park, Karel Pavelka, Ronald Pedersen, Annette Szumski, Constance Hammond, Andrew S Koenig, Bonnie Vlahos

Δόση MTX: 15-25mg/week



Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial

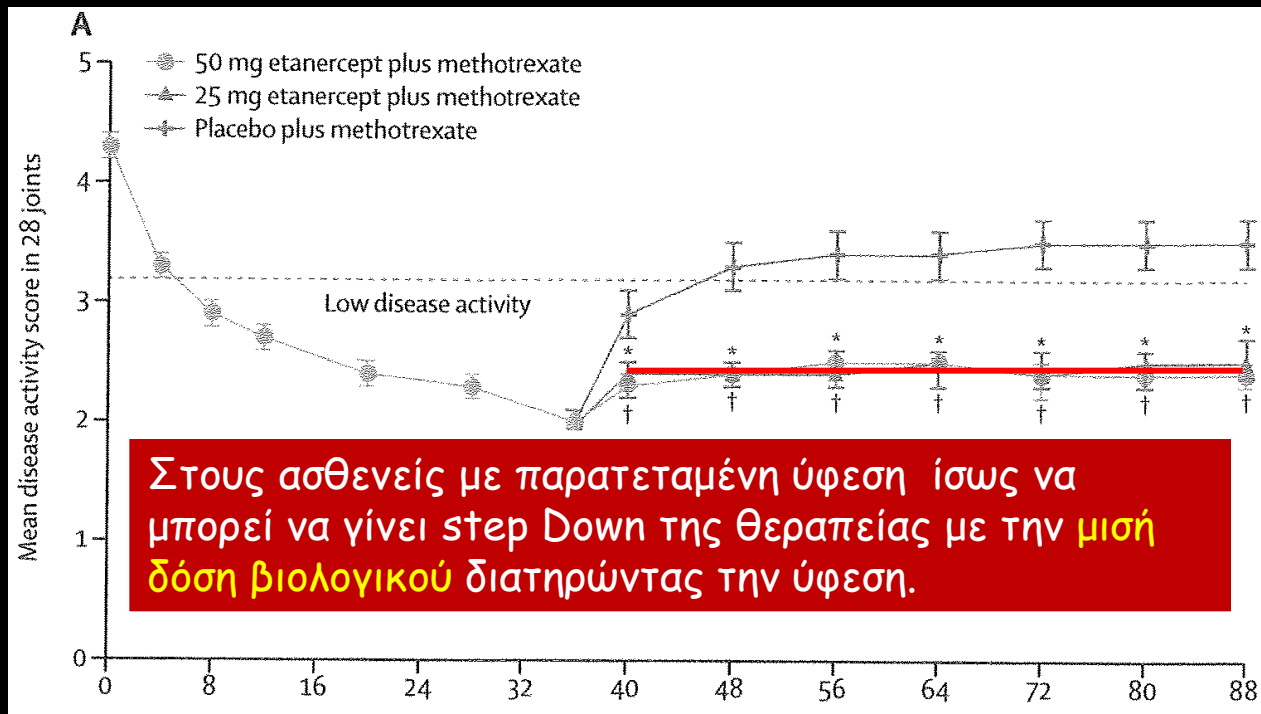
Josef S Smolen, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elena Ilivanova, Fedra Irazoque-Palazuelos, Pedro Miranda, Min-Chan Park, Karel Pavelka, Ronald Pedersen, Annette Szumski, Constance Hammond, Andrew S Koenig, Bonnie Vlahos



Lancet 2013, 381:918-29.

Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial

Josef S Smolen, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elena Ilivanova, Fedra Irazoque-Palazuelos, Pedro Miranda, Min-Chan Park, Karel Pavelka, Ronald Pedersen, Annette Szumski, Constance Hammond, Andrew S Koenig, Bonnie Vlahos

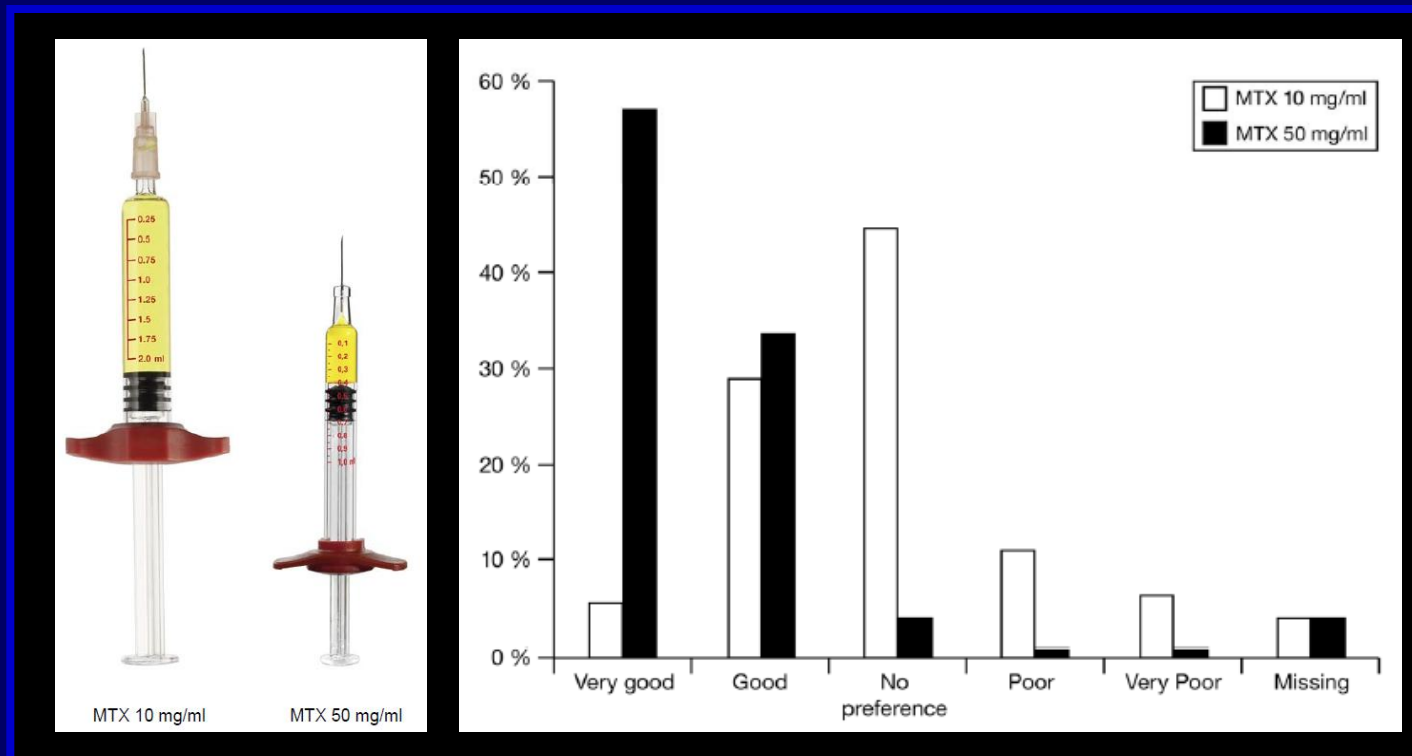


Αντίρρηση 8η:

Η sc MTX υψηλής συγκέντρωσης 50mg/ml δεν διαφέρει απο την sc MTX χαμηλής συγκέντρωσης 10 mg/ml

Tolerability and Patient/Physician Satisfaction with Subcutaneously Administered Methotrexate Provided in Two Formulations of Different Drug Concentrations in Patients with Rheumatoid Arthritis

Ulf Müller-Ladner^{*1}, Karin Rockwitz², Jan Brandt-Jürgens³, Roland Haux³, Peter Kästner⁴, Jürgen Braun⁵, Winfried Demary⁶, Cécile Guimbal-Schmolck⁷, Uwe Pichlmeier⁷ and Andreas Brandt⁷ for the MC-MTX.10/RH Study Group

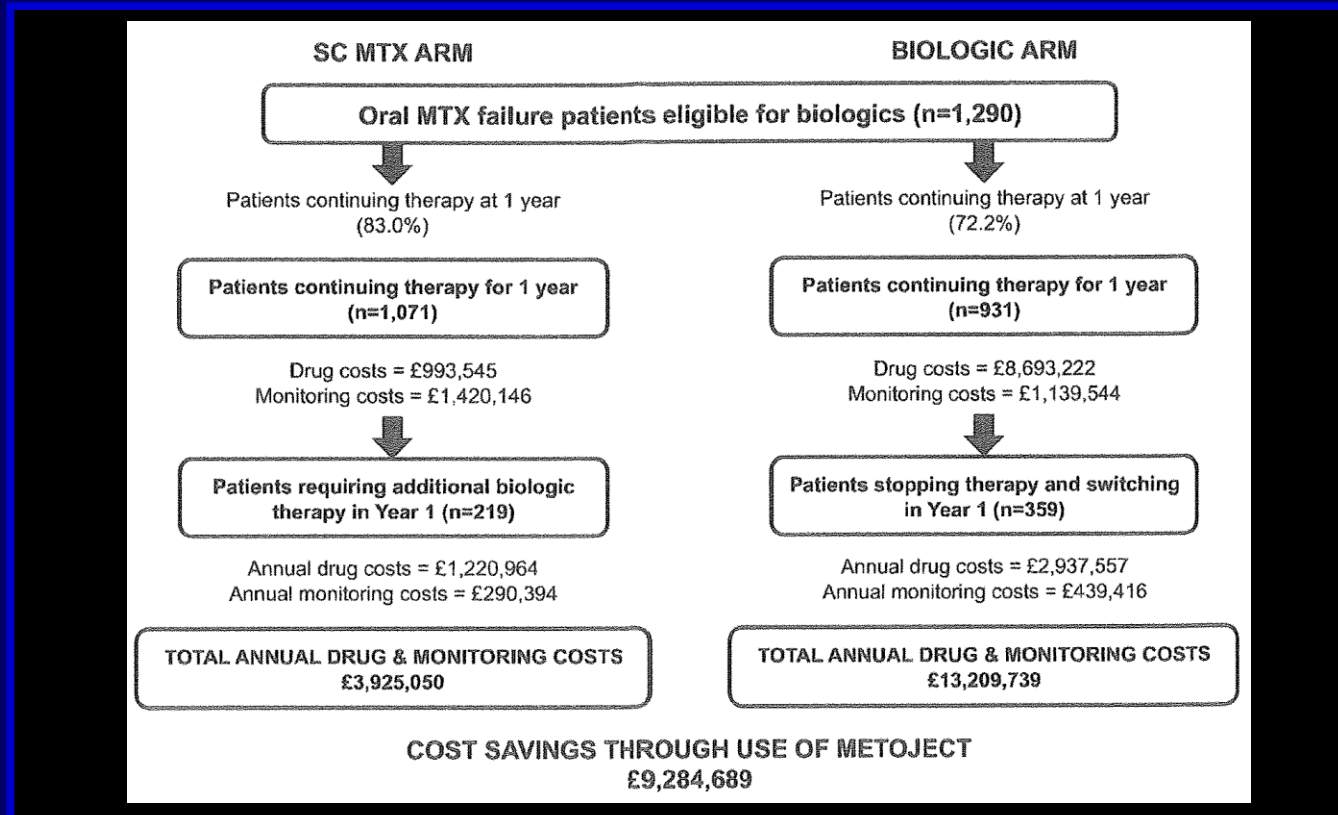


1. Προτίμηση sc MTX υψηλής συγκέντρωσης (50mg/ml) έναντι σκευασμάτων χαμηλής συγκέντρωσης. 2. Καλύτερη τοπική ανοχή για την sc MTX των 50 mg/ml.

Αντίρρηση 9η:
Κόστος Θεραπείας

Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate

Ray Fitzpatrick · David GI Scott · Ian Keary



Η χορήγηση *sc* MTX είναι *cost effective* (όφελος 7000 λίρες/έτος /νεοδιαγνωσθέντα ασθενή με RA και > 9 εκ. λιρών/έτος θεραπείας) και προτείνει την χορήγησή της επί αποτυχίας *po* MTX πριν τη προσθήκη βιολογικού παράγοντα.

Χρήση της ΜΤΧ στην καθημερινή κλινική πράξη

Ασθενής με ΡΑ ξεκινά αγωγή με ΜΤΧ+στεροειδή. Επανεξέταση σε 4-8w
Πιθανά σενάρια:

1. Καλή ανοχή και καλή δραστηριότητα
2. Κακή ανοχή αλλά καλή δραστηριότητα
3. Καλή ανοχή αλλά κακή αποτελεσματικότητα
4. Κακή ανοχή και κακή αποτελεσματικότητα

1. Η αρχική δόση ήταν πολύ υψηλή/χαμηλή;
2. Η οδός χορήγησης δεν ήταν η καλύτερη;
3. Μήπως τα επίπεδα φυλλικού οξέος στον ορό είναι χαμηλά;
4. Η νεφρική λειτουργία έγινε/ήταν ανεπαρκής;
5. Τα φάρμακα του ασθενούς επηρεάζουν τα επίπεδα της ΜΤΧ;

1. Αύξηση/μείωση δόσης
2. Σπάσιμο δόσης/12h
3. Αλλαγή οδού (sc)
4. Προσθήκη/αύξηση φυλλικού οξέος
5. Αλλαγή υπόλοιπης αγωγής
6. Αύξηση πρόσληψης υγρών
7. Περιμένουμε και βλέπουμε.....

Συμπεράσματα

- **MTX**: Gold Standard, highly effective first-choice csDMARD, Optimal dose (25-30 mg/w)
- Η **po MTX** κάνει πλατό στις υψηλότερες δόσεις των **15mg/w** σε αντίθεση με την **sc** χορήγηση που η απορρόφηση είναι γραμμική έως και τα **25mg/w**.
- Η **sc MTX** δρα κυρίως μέσω των πολυγλουταμιτών μακράς και πολύ μακράς αλύσου σε αντίθεση με την **po MTX** που δρα κυρίως μέσω πολυγλουταμιτών βραχείας αλύσου.
- Οι υψηλές συγκεντρώσεις **πολυγλουταμιτών μακράς/πολύ μακράς αλύσου** σχετίζονται μάλλον με υψηλότερη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
- Σε χορήγηση ίσων υψηλών δόσεων **po/sc** η **sc χορήγηση** εμφανίζει μεγαλύτερη δραστηριότητα

Συμπεράσματα

- Η **sc MTX** πιθανότατα πρέπει να χορηγείται πριν τη προσθήκη βιολογικού σε περίπτωση μη απόκρισης ή κακής ανοχής και η αποτυχία της MTX μπορεί να οριστεί ως αποτυχία μόνο όταν έχει αποτύχει η **sc MTX**
- Η **BMI** και η **ΓΟΠ** θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή οδού χορήγησης
- Το **προφίλ ασφαλείας** μεταξύ μικρών και μεγάλων δόσεων MTX δεν είναι ιδιαίτερα διαφορετικό
- **Προτίμηση** και **καλύτερη ανοχή** των ασθενών σε **sc MTX** υψηλής συγκέντρωσης (50mg/ml) έναντι σκευασμάτων χαμηλής συγκέντρωσης
- Σε καλά κοστολογημένα συστήματα Υγείας η χορήγηση **sc MTX** αποτελεί **cost effective** επιλογή και πιθανότατα θα πρέπει να προτιμάται επι αποτυχίας **po MTX** πριν τη προσθήκη βιολογικού παράγοντα

Ευχαριστώ