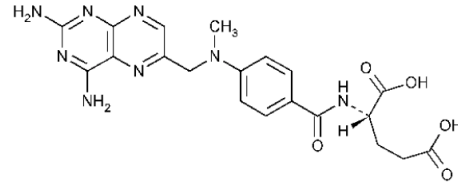


# ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Σε ποιες δόσεις είναι αποτελεσματική και ασφαλής



ΕΠΕΜΥ, Ρόδος, Ιούνιος 2017

**ΣΤΑΜΑΤΗΣ-ΝΙΚΟΣ ΛΙΟΣΗΣ**

Ρευματολόγος

Καθηγητής Παν/μίου Πατρών

## ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

### Honoraria

- Genesis Pharma
- GSK
- BMS
- MSD
- Novartis
- Janssen
- Pfizer
- Roche
- Actelion

### Χρηματοδότηση Ερ. προγραμμάτων (ΕΛΚΕ Πανεπ. Πατρών)

- Aenorasis
- ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ
- Specifar
- BMS
- Hospital Line
- MSD

# Η MTX αποτελεί τη βάση της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

**“Methotrexate is considered the anchor drug in rheumatoid arthritis”**

ΕΠΕΝΔΥΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΙΑ

Recommendations

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

**Σε τι δόσεις, σε ποια μορφή και γιατί;**

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

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

# Συμπεράσματα

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

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

K Visser, D van der Heijde

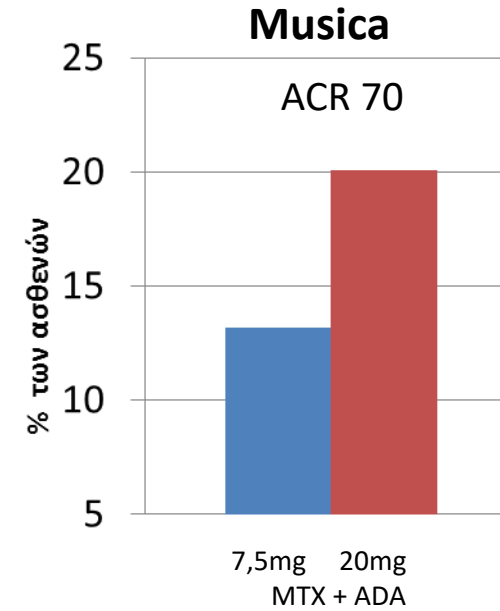
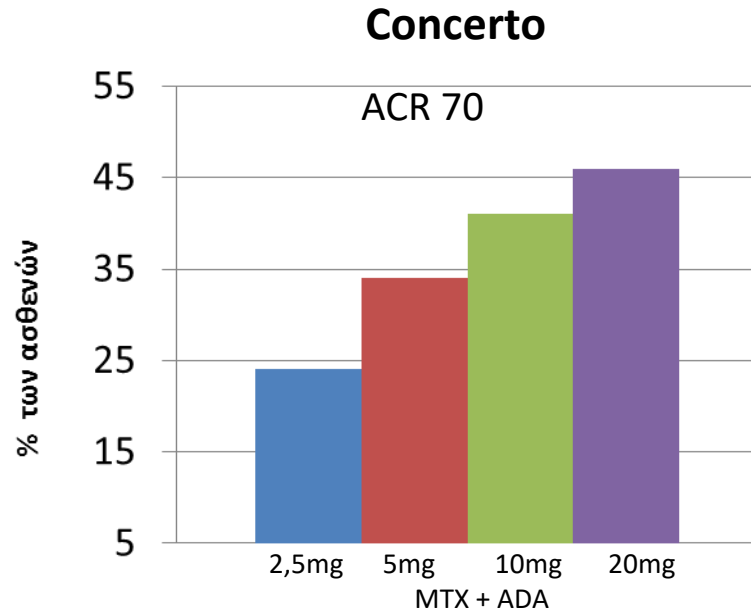
- Συστηματική ανασκόπηση όλης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας (38 τυχαιοποιημένες μελέτες)
- με στόχο τον καθορισμό της βέλτιστης δόσης χορήγησης της MTX σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

# 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



Οι μελέτες **Concerto** και **Musica** αποδεικνύουν πως η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ADA + MTX εξαρτάται από τα επίπεδα της MTX στο πλάσμα



## Οι ΑΕ που σχετίζονται με τη χορήγηση MTX δεν είναι δοσοεξαρτώμενες

	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

**Διακοπή της MTX λόγω ΑΕ συνέβη σε ποσοστό  
μικρότερο του 5% των ασθενών**

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

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

## Συμπεράσματα (I)

**... invariably recommend MTX monotherapy or combination with other DMARDs for the treatment of patients with RA**

Dr Tuulikki Sokka  
Head of Rheumatology  
Jyväskylä Central Hospital, Finland

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

## Συμπεράσματα (II)

Υψηλές δόσεις MTX (20-30 mg/εβδομάδα) είναι απολύτως απαραίτητες για την άντληση του μέγιστου κλινικού οφέλους από τη χρήση της

# Η per os χορήγηση της MTX χαρακτηρίζεται από πτωχή βιοδιαθεσιμότητα

- Η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση είναι περίπου 70% για δόσεις έως 10 mg/m<sup>2</sup>.
- Σε υψηλότερες δόσεις η βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται δραματικά εξαιτίας του κορεσμού του μηχανισμού απορρόφησης της MTX.
- Έχει αποδειχθεί ότι μετά από per os χορήγηση σε δόσεις  $\geq 12$  mg/m<sup>2</sup>, η MTX δεν απορροφάται ικανοποιητικά.

# Η βιοδιαθεσιμότητα της per os MTX είναι απρόβλεπτη

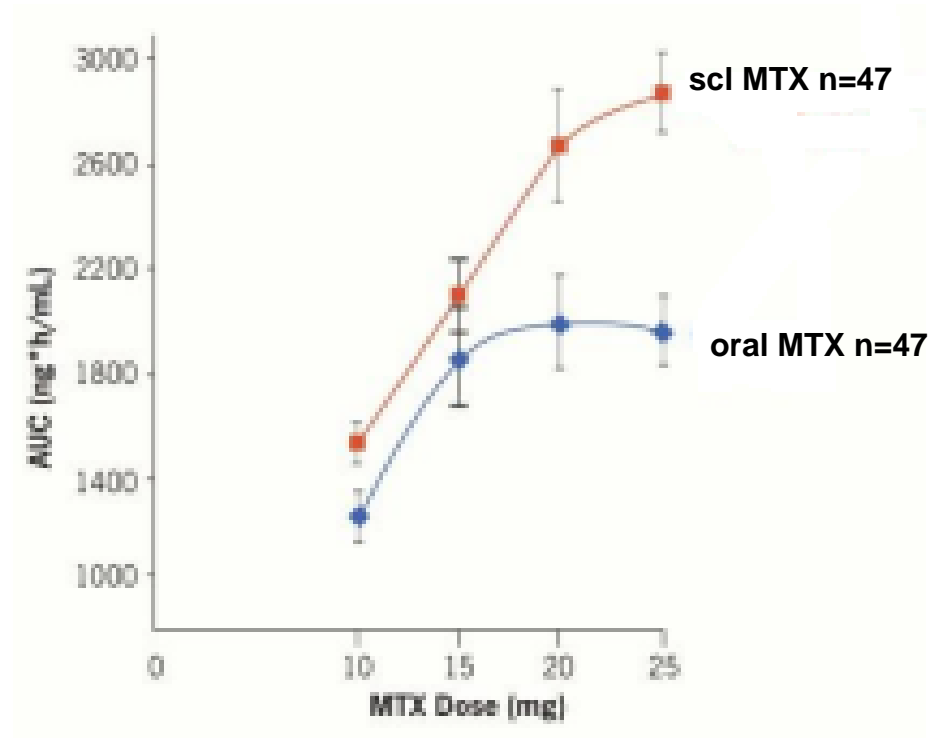
- Στους ενήλικες η βιοδιαθεσιμότητα της MTX μετά από per os χορήγηση κυμαίνεται μεταξύ

**21-96%**

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

**23-95%**

Η βιοδιαθεσιμότητα της per os MTX δεν αυξάνεται μετά από δόσεις υψηλότερες των 15 mg

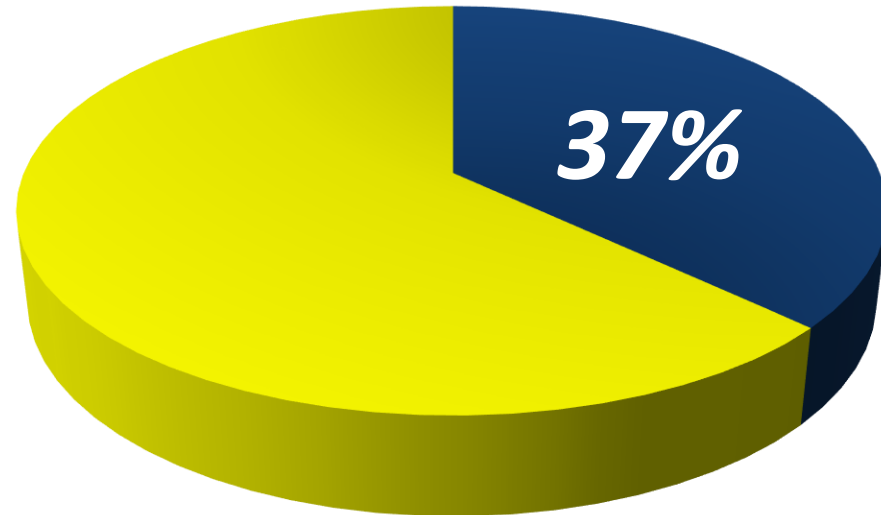


**Παρεντερικά, η MTX εξασφαλίζει υψηλά επίπεδα στο πλάσμα**



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

■ συμμόρφωση για 5 έτη συνεχούς χορήγησης ■ μη συμμόρφωση

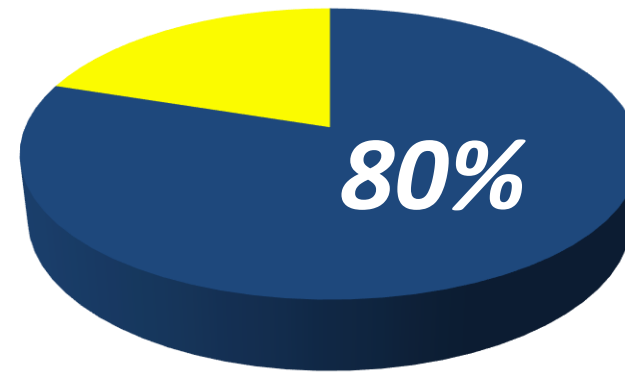


N=285 ασθενείς

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

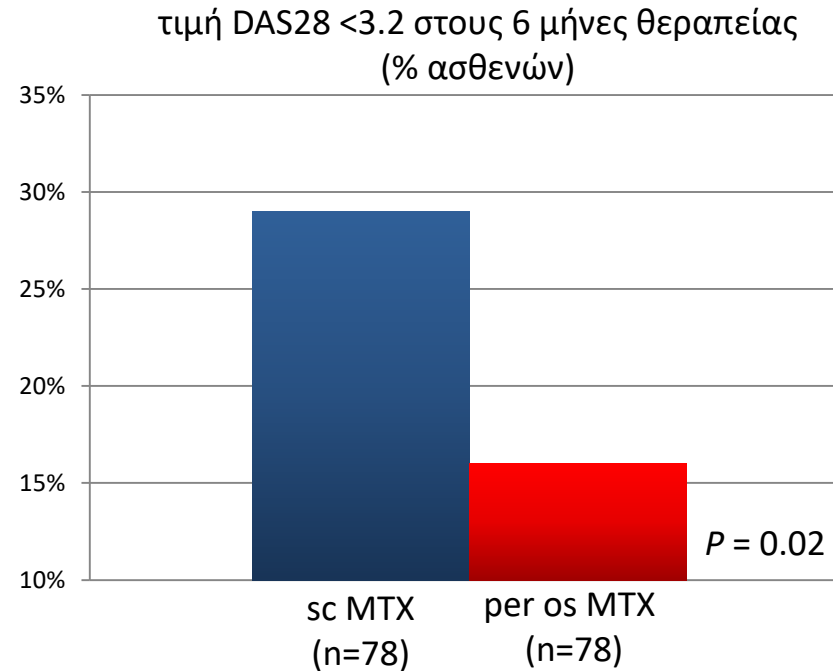
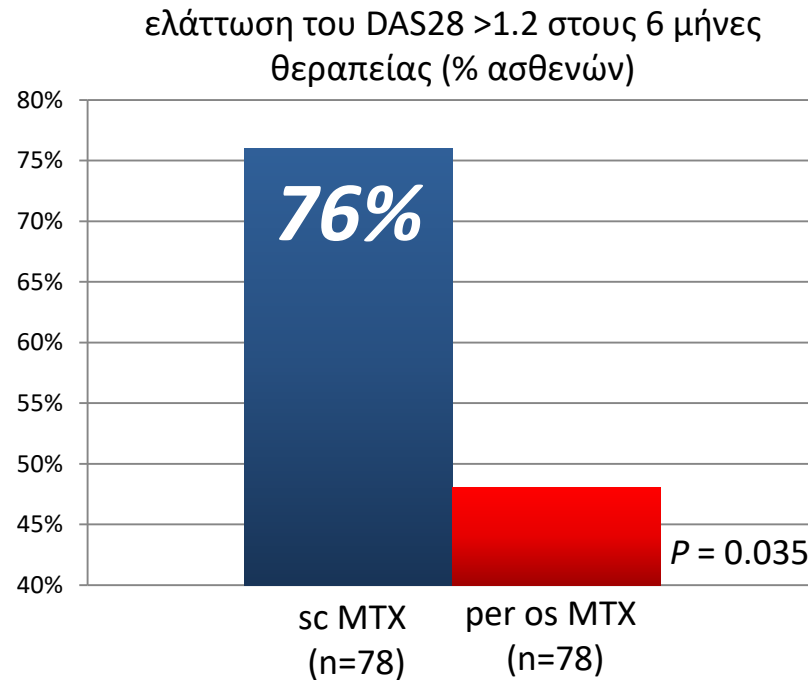
- Αναδρομική ανάλυση 150 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Οι ασθενείς από per os MTX πέρασαν στην ίδια δόση sc MTX εξαιτίας είτε ανεπιθύμητων ενεργειών (1/3) είτε ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας (2/3)
- Εκτιμήθηκε η κλινική ανταπόκριση και η συμμόρφωση των ασθενών μετά την αλλαγή της οδού χορήγησης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

- συμμόρφωση για >4 έτη συνεχούς χορήγησης
- μη συμμόρφωση



N=150 ασθενείς

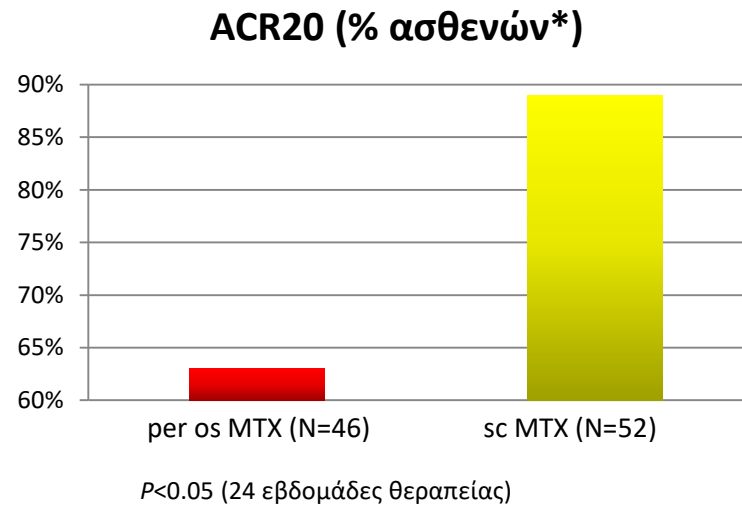
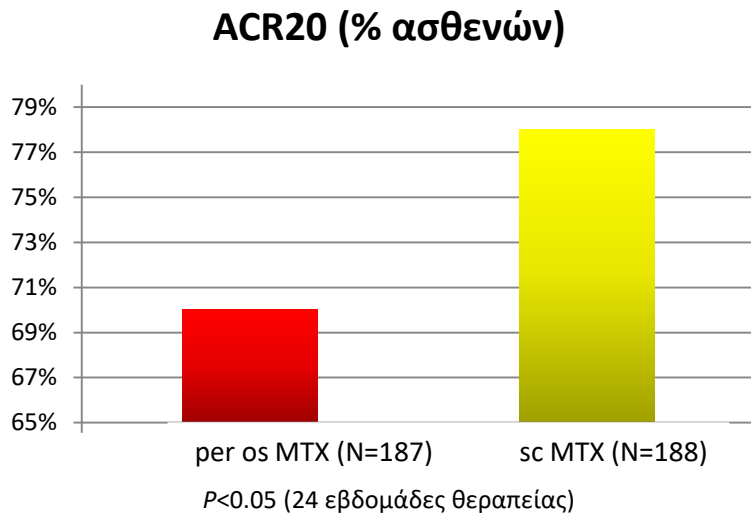
# Κλινική αποτελεσματικότητα της sc MTX vs. της per os MTX (I)



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

## Κλινική αποτελεσματικότητα της sc MTX vs. per os MTX (II)

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



\* Ασθενείς με διάρκεια νόσου > 1 έτος

## Κλινική αποτελεσματικότητα της sc MTX vs. per os MTX (III)

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

## Κλινική αποτελεσματικότητα της sc MTX vs. per os MTX (IV)

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

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

- Η επαναφορά σε sc MTX οδήγησε σε σημαντική κλινική βελτίωση και ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών

## Κλινική αποτελεσματικότητα της sc MTX vs. per os MTX (V)

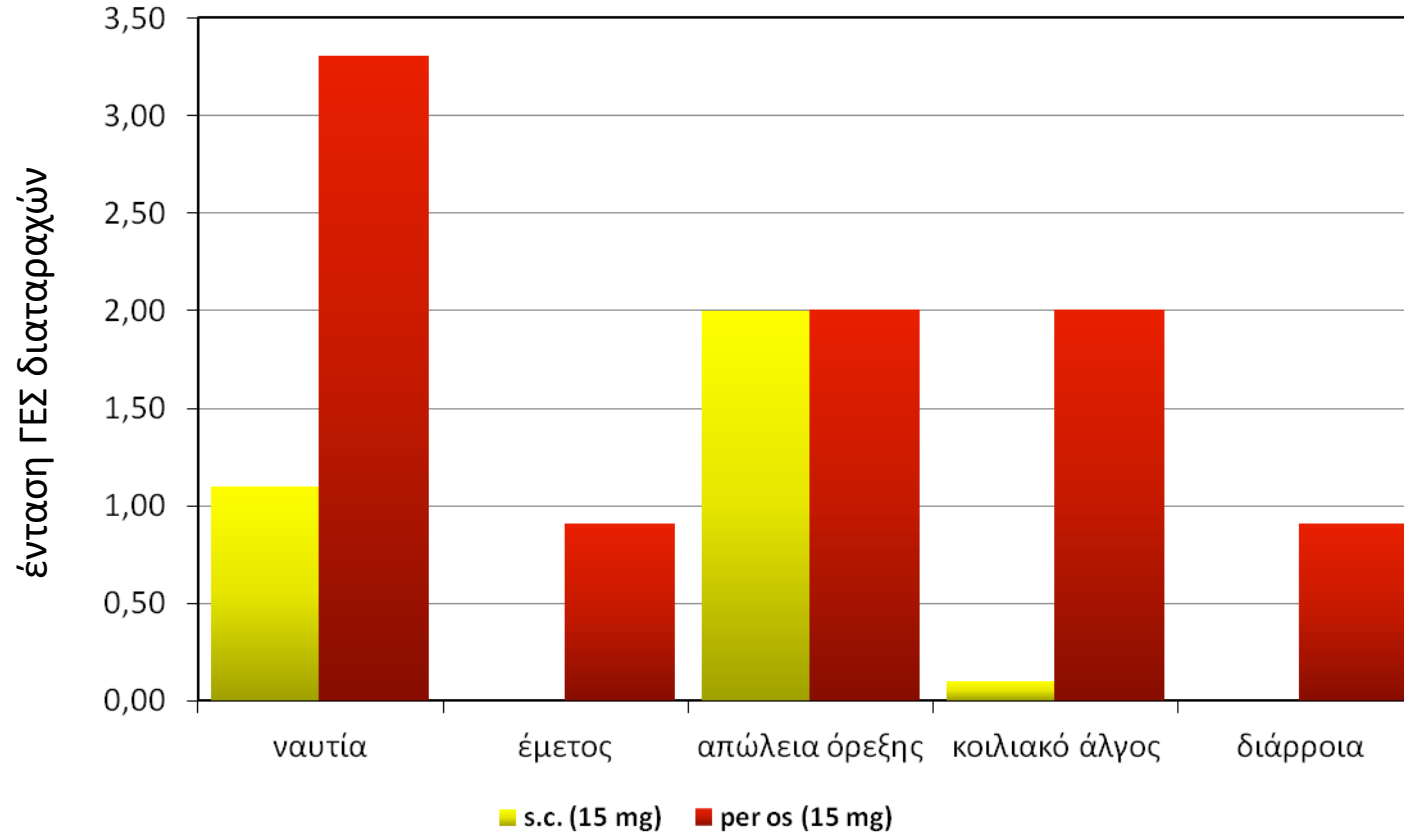
- Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που βρίσκονταν σε ύφεση για τουλάχιστον 3 έτη πέρασαν από sc MTX σε per os MTX στην ίδια δόση
- 3-10 εβδομάδες μετά παρουσίασαν υποτροπή: αύξηση του DAS28 κατά 3.1 μονάδες (από 1.8 σε 4.9)
- Εντός 2 μηνών από την επαναφορά της sc MTX παρουσίασαν σημαντική κλινική βελτίωση: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

**Hazlewood GS, Et al. Ann Rheum Dis 2015, The EULAR Journal**

Η απευθείας έναρξη με sc MTX 25mg οδηγεί σε υψηλά ποσοστά παραμονής των ασθενών σε θεραπεία, χαμηλότερη ενεργότητα της νόσου χωρίς διαφορές στην ασφάλεια, συγκρινόμενη με την από του στόματος χορήγηση MTX.



## Γαστρεντερικές διαταραχές της per os MTX vs. metoject



## Σύνοψη: per os MTX vs. sc MTX

	per os MTX	sc MTX
Επίτευξη υψηλών δόσεων για αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής	πρακτικά πολύ δύσκολη	Εύκολα εφικτή
Βιοδιαθεσιμότητα	πτωχή, απρόβλεπτη (21-96%)	σταθερά >97%
Έλεγχος της δοσολογίας	?	ακριβής
Γαστρεντερικές διαταραχές	συχνές	σπάνιες
Συμμόρφωση ασθενών	πτωχή (37% στα 5 έτη)	υψηλή >80% για > από 4 έτη
Κλινική αποτελεσματικότητα	υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητα της sc MTX vs. της per os MTX	

## Πρόταση για βελτιστοποίηση της θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής

Την ημέρα της διάγνωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας:

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

- ενέσεις MTX 10 mg στην κλινική, και από τη 2<sup>η</sup> εβδομάδα ενέσεις MTX 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

## Συμπεράσματα (I)

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

## Συμπεράσματα (II)

Έναρξη με SC MTX



Άμεση αύξηση της δόσης (20-30 mg/εβδομάδα)



Προσθήκη βιολογικού παράγοντα

Research article

Open Access

## 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<sup>1,2</sup>, Vasileios F Panoulas<sup>1</sup>, Holly John<sup>1</sup>, Karen MJ Douglas<sup>1</sup> and George D Kitas<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ARC 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”**

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ**

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

**“Methotrexate is considered the anchor drug in rheumatoid arthritis”**

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