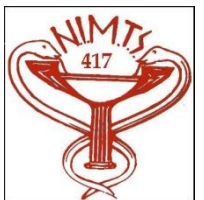


Μεθοτρεξάτη: Σχεδόν 50 χρόνια στις ρευματικές παθήσεις

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Παρουσίαση χωρίς χορηγία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία 5ετία:
Amgen-GSK, BMS, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Enorasis, Abbvie, Lilly

«Μπορεί να ειπωθεί ειλικρινά, ότι η χρήση της MTX στην θεραπεία της RA έχει αλλάξει την ρευματολογία σαν ειδικότητα, και έχει υψώσει τις θεραπευτικές προσδοκίες για τους ασθενείς και για τις φαρμακευτικές εταιρίες να αναπτύξουν νέα φάρμακα, υψώνοντας τον πήχη για την έγκριση νέων φαρμάκων»

OLD DRUGS CAN LEARN NEW TRICKS

**METHOTREXATE AND ITS MECHANISM OF ACTION
*BY BRUCE N. CRONSTEIN, MD***

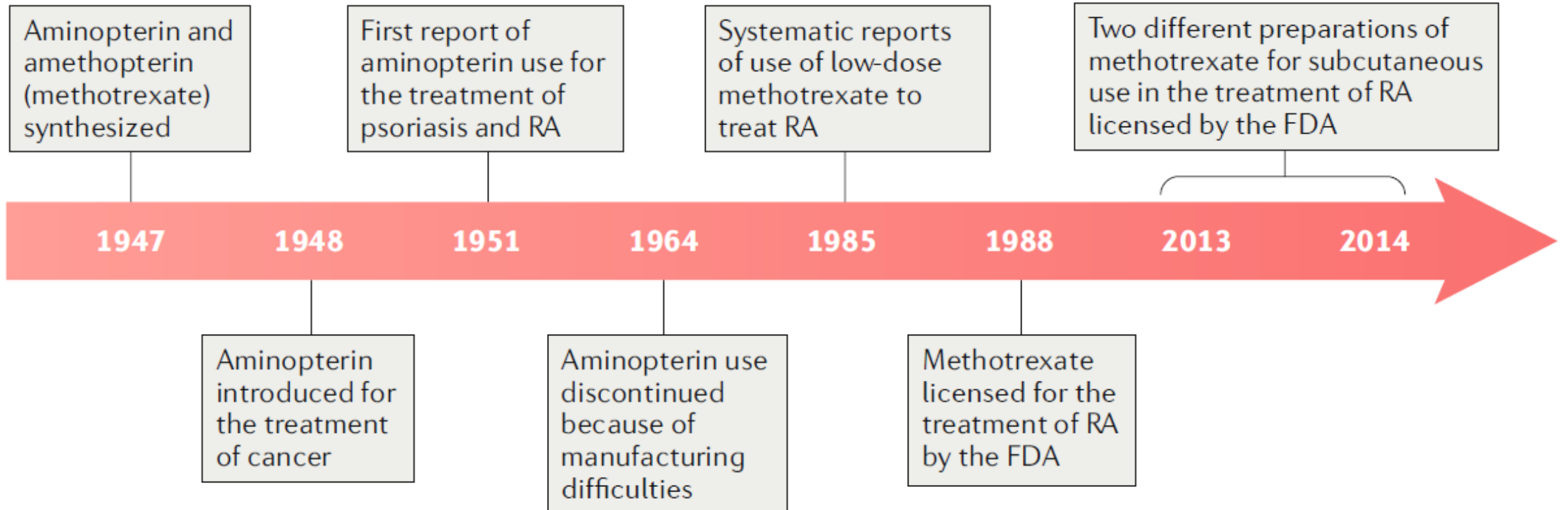
RHEUMATOLOGIST 2011

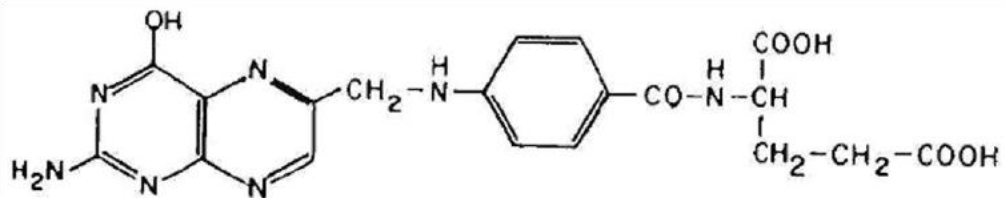
Περίγραμμα της παρουσίας

Νεότερα στην MTX:

- Νεότερα δεδομένα στον μηχανισμό δράσης και την φαρμακοκινητική της MTX
- Υποδόρια και από του στόματος χορήγηση
- Η MTX στις πρόσφατες κλινικές μελέτες στην RA και στις μελέτες διακοπής των βιολογικών παραγόντων
- Νεότερα δεδομένα στην ασφάλεια

Η ανάπτυξη της MTX

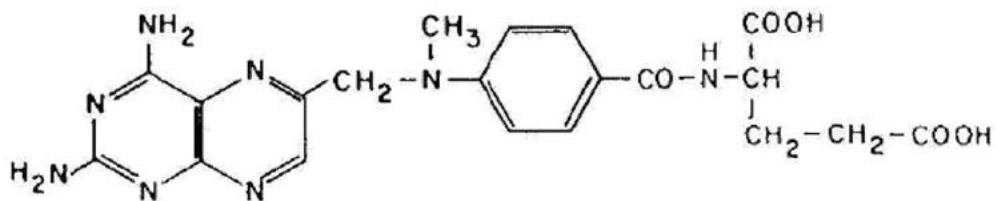




FOLIC ACID

Fig. 1. Structures of folic acid, folinic acid, and methotrexate

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



METHOTREXATE

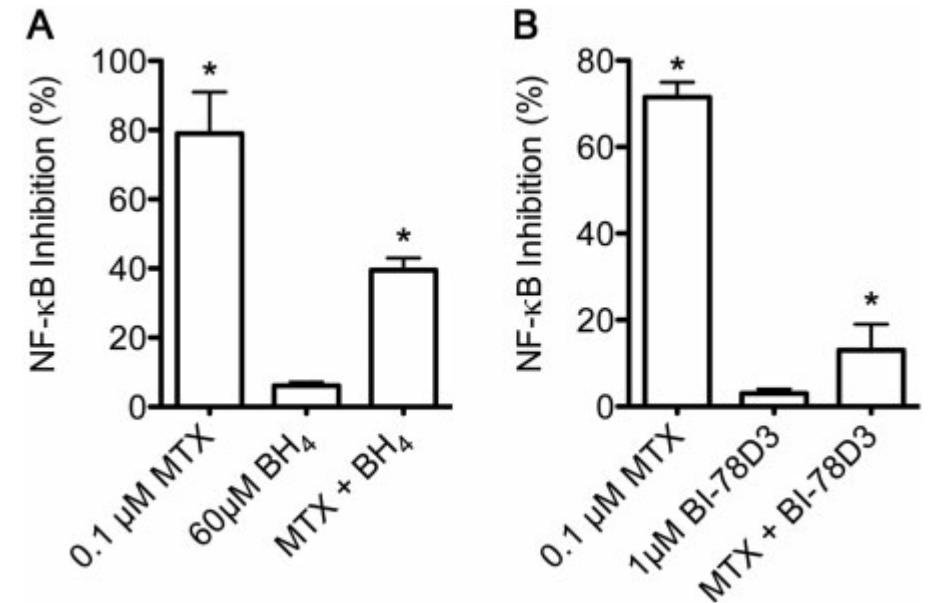
Η ΜΤΧ είναι ανταγωνιστής του φολικού οξέος

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

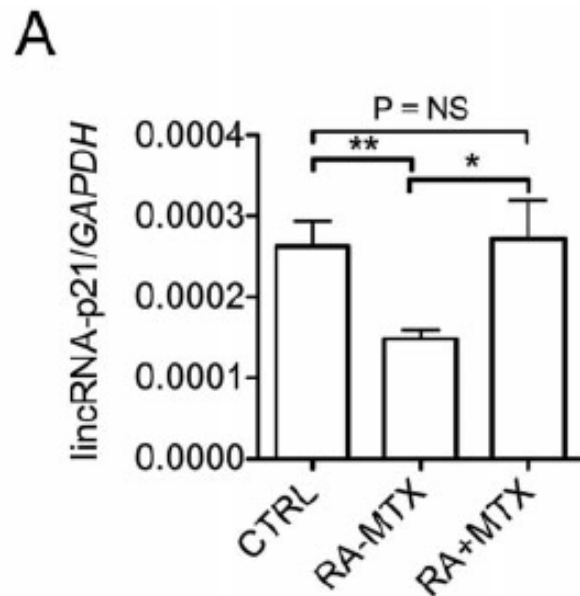
Original article

Methotrexate-mediated inhibition of nuclear factor κ B activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synoviocytes

- Η MTX αναστέλλει την δραστηριότητα του NF- κ B στα T κύτταρα μέσω εξάλειψης της tetrahydrobiopterin (BH₄) και ενεργοποίησης της JNK και του p53
- Η MTX αναστέλλει την δραστηριότητα του NF- κ B στα υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστη μέσω της απελευθέρωσης αδενοσίνης και ενεργοποίησης του υποδοχέα της
- Η MTX ομαλοποιεί την αυξημένη δραστηριότητα του NF- κ B στην RA in vivo



Methotrexate Inhibits NF- κ B Activity Via Long Intergenic (Noncoding) RNA-p21 Induction

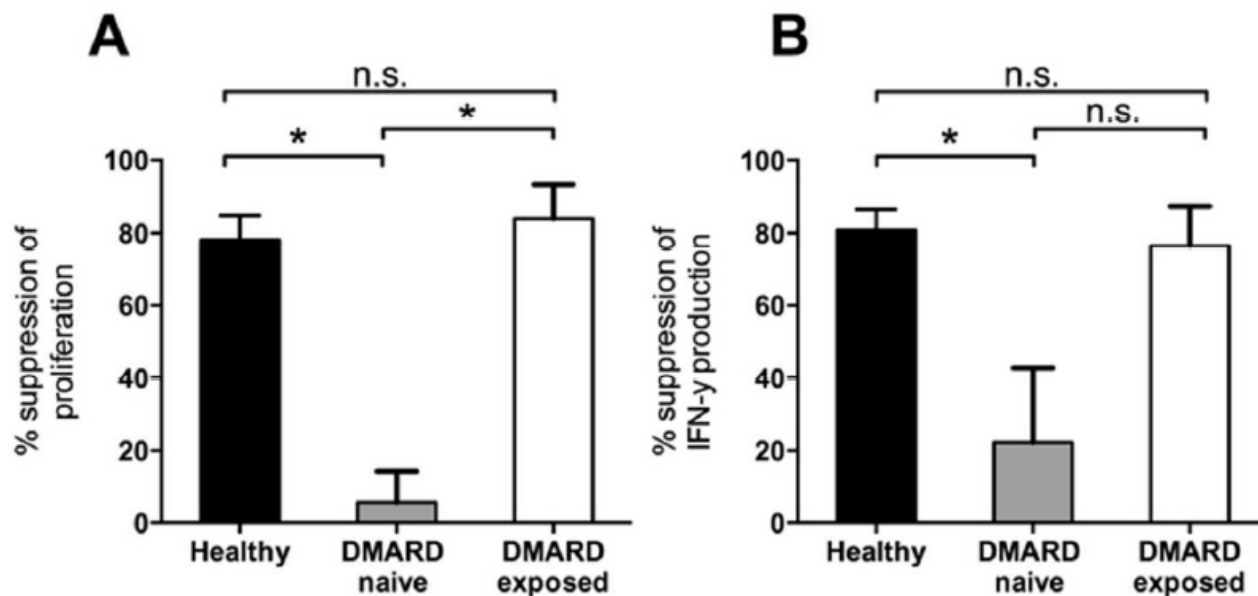


LincRNA-p21 expression levels in control subjects (n=45), patients with RA who did not receive MTX (RA-MTX) (n=18), and patients with RA who did receive MTX (RA+MTX) (n=18), as determined by qRT-PCR. *P<0.05; **P<0.005

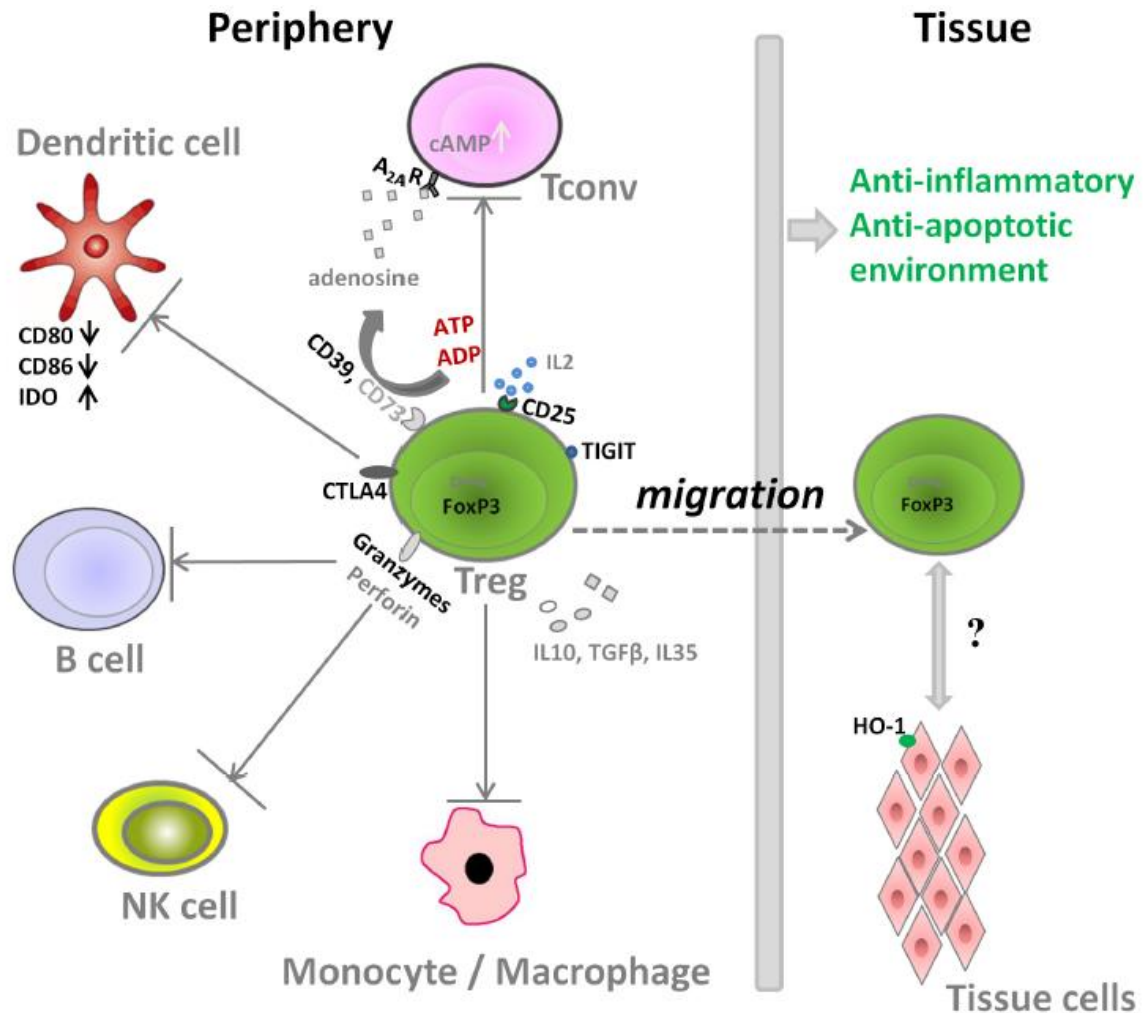
- Νέο μοντέλο φλεγμονής στη RA, στο οποίο μείωση των επιπέδων του lincRNA-p21 συνεργεί στην αύξηση της δραστηριότητας του NF- κ B
- Η MTX ελαττώνει το επίπεδο βασικής δραστηριότητας του NF- κ B αυξάνοντας τα επίπεδα του lincRNA-p21 μέσω μηχανισμού εξαρτώμενου από μία DNA πρωτεΐνη κινάση καταλυτική υποομάδα (DNA-PKcs)

Η MTX επανορθώνει την λειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων μέσω της απομεθυλίωσης του foxp3 ανάντη ενισχυτή σε ασθενείς με RA

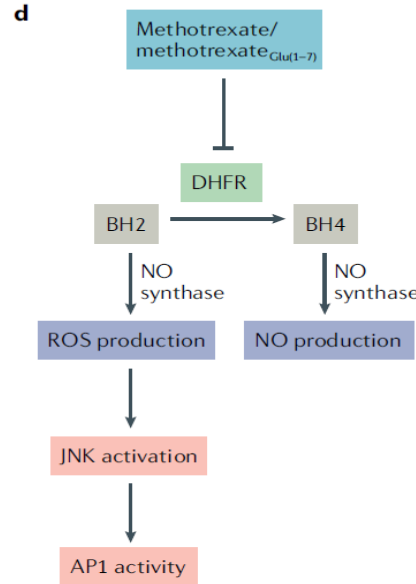
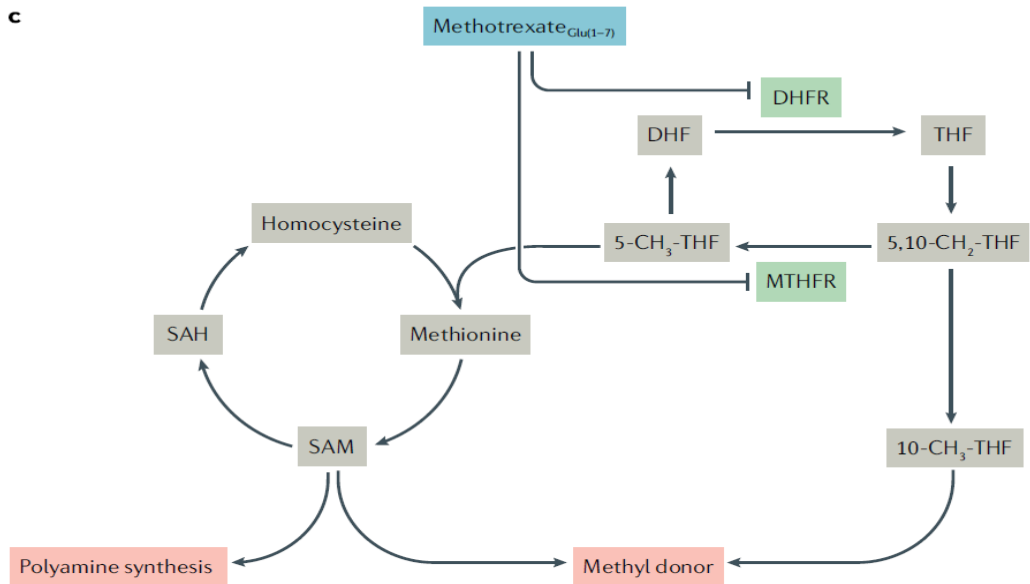
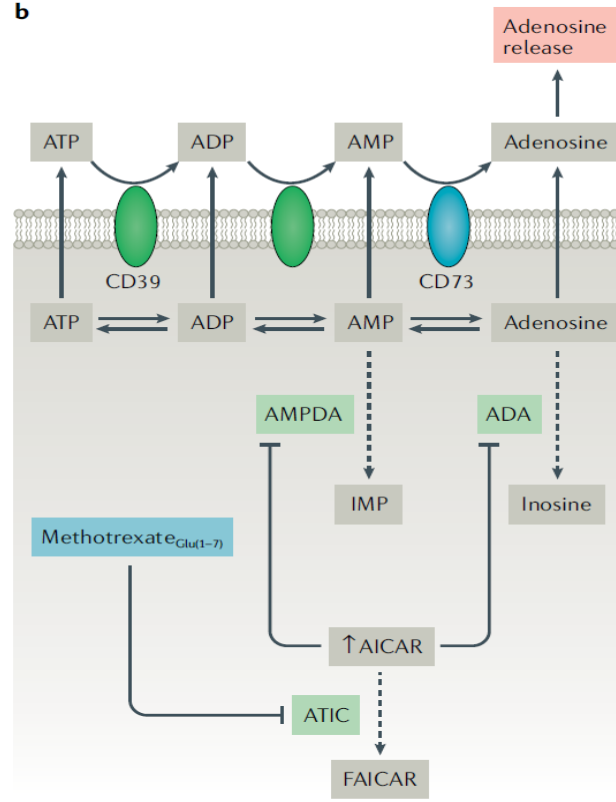
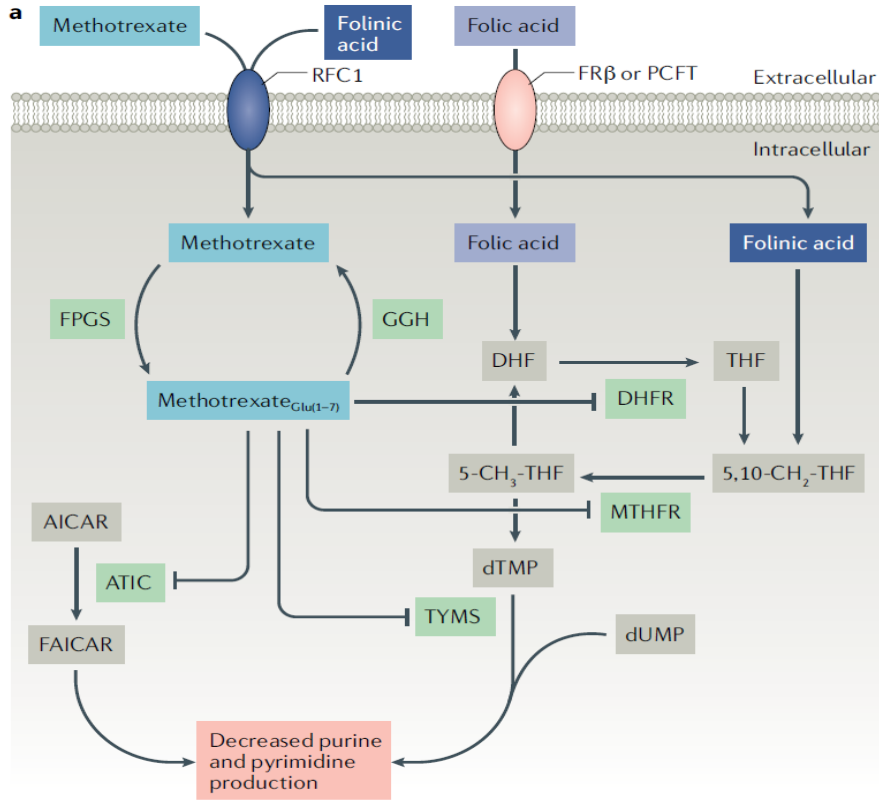
- Μειονεκτική λειτουργικότητα των Treg αναγνωρίζεται σε MTX-naïve ασθενείς με RA, ενώ σε ασθενείς υπό MTX έχει αποκατασταθεί η κατασταλτική λειτουργία των Tregs. Παράλληλα διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση Foxp3 και CTLA-4 στα Tregs.
- Νέος μηχανισμός δράσης της MTX είναι η αποκατάσταση της μειονεκτικής λειτουργίας των Treg μέσω απομεθυλίωσης του FOXP3 locus που οδηγεί σε επακόλουθη αύξηση στην έκφραση Foxp3 και CTLA-4



Περιορισμός της φλεγμονής: Ο ρόλος των Tregs



- Τα ρυθμιστικά T κύτταρα που ευρίσκονται στους ιστούς έχουν δυνατότητα να παρεμβαίνουν και να καταστέλλουν την δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος
- Αναστέλλουν επίσης την λειτουργία των οστεοκλαστών, ενώ ενισχύουν την οστεοβλαστική σειρά από το επίπεδο του πολυδύναμου μεσεγχυματικού κυττάρου



Μηχανισμός δράσης της MTX

Μηχανισμός δράσης της MTX

- Methotrexate polyglutamates inhibit aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase (ATIC), leading to intracellular accumulation of AICAR and **increased adenosine release**; adenosine binds to cell surface receptors and suppresses many inflammatory and immune reactions.
- Methotrexate inhibits dihydrofolate reductase, preventing the reduction of dihydrobiopterin (BH2) to tetrahydrobiopterin (BH4), leading to **nitric oxide synthase uncoupling and increased sensitivity of T cells to apoptosis**, thereby diminishing immune responses.
- Methotrexate **inhibits activation of nuclear factor- κB (NF- κB)** by increasing both adenosine release and activation of adenosine receptor A2a and by inhibiting the reduction of BH2 to BH4.
- Methotrexate **increases the expression of long intergenic non- coding RNA p21 (lincRNA- p21)**, which is a multifunction long non- coding RNA that regulates, both directly and indirectly, a variety of critical immune and inflammatory processes.
- • By **modulating cell- specific signalling pathways**, methotrexate inhibits important pro-inflammatory properties of major cell lineages involved in rheumatoid arthritis pathogenesis, including T cells, macrophages, endothelial cells and fibroblast-like synoviocytes.

Neutrophils

- Inhibits oxidant generation
- Inhibits adhesion and recruitment
- Inhibits neutrophil extracellular trap formation

Macrophages

- Increases M1 to M2 transformation
- Inhibits cytokine expression
- Inhibits osteoclast differentiation

T cells

- Inhibits T cell receptor-triggered activation
- Inhibits activation-induced cell death
- Inhibits FAS–FASL-mediated cell death
- Increases regulatory T (T_{reg}) cell differentiation
- Mediates T_{reg} cell-mediated suppression of T cell proliferation

Endothelial cells

- Increases barrier integrity
- Inhibits oedema formation

Fibroblast-like synoviocytes

- Inhibits metalloproteinase production

MTX: δράση μέσω απελευθέρωσης αδενοσίνης

In a randomized prospective study, ingestion of caffeine, a non-selective adenosine receptor antagonist, reduced the therapeutic response to methotrexate in patients with RA

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

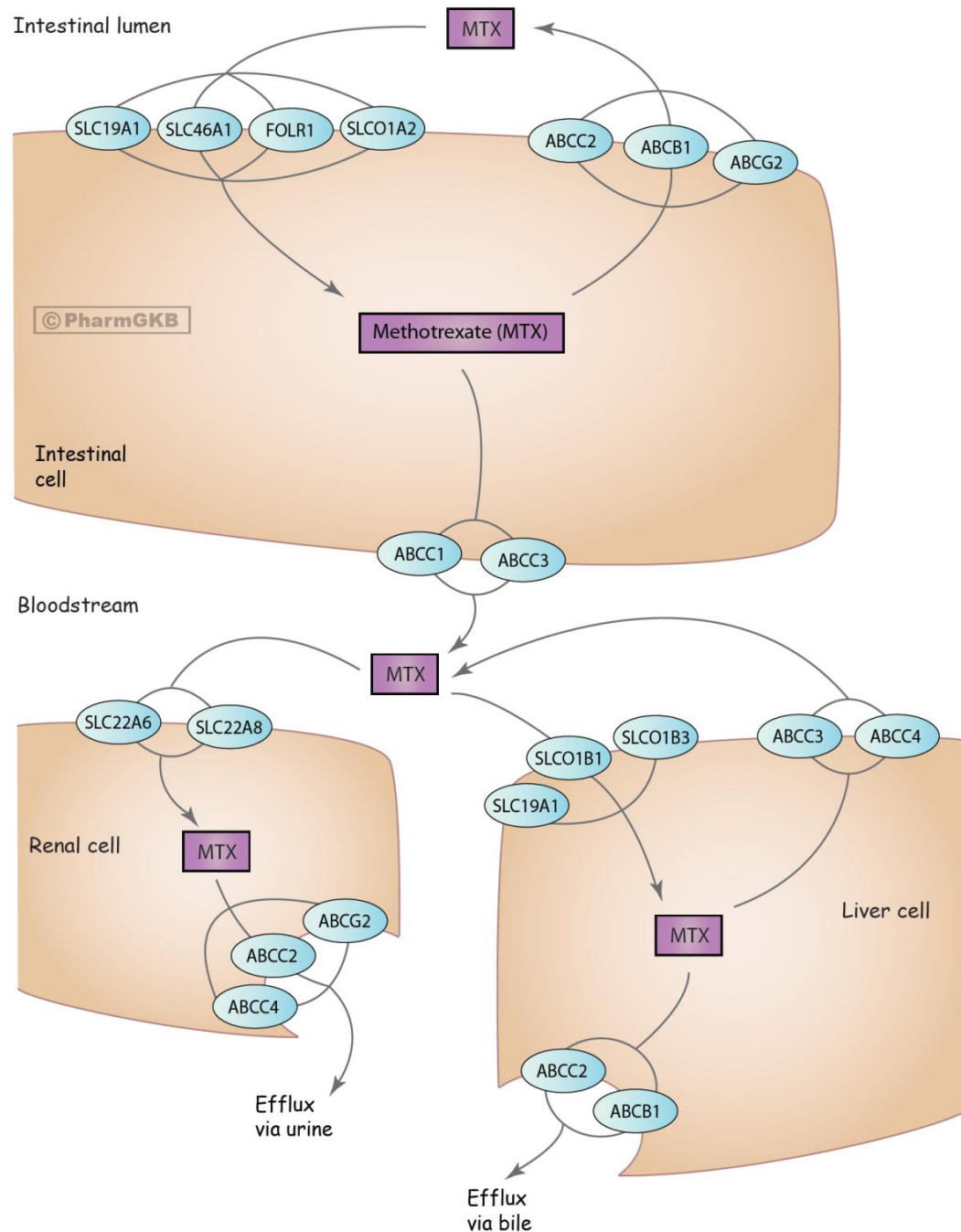
Καφεΐνη επί δυσανεξίας σε MTX

- Μία έως 1½ κουταλιά 'instant coffee' (containing ~30– 45 mg caffeine) σε 160 to 200 ml νερό (πρωί –βράδυ, επόμενο πρωί), συνολικά ~90 to 135 mg καφεΐνης σε 24 ώρες. Για όσους πίνουν ήδη καφέ, μερικά έξτρα φλυτζάνια
- Εναλλακτικά μαύρη σοκολάτα, 20 gr 1 ώρα πριν την λήψη MTX. Τα 20 g μαύρης σοκολάτας περιέχουν 22 mg caffeine, 14.8 mg theophylline and 424 mg of theobromine, όλα παράγωγα της μεθυλ-ξανθίνης.

Αποτελέσματα σε 120 ασθενείς με δυσανεξία:

- 66/120 (55 %) Complete relief—able to continue taking advised MTX dose
- 16/120 (13.3 %) Partial relief—able to continue taking advised MTX dose but only with antiemetics
- 9/120 (7.5 %) Minimal relief better but some symptoms persisting—able to continue taking reduced MTX dose and with antiemetics
- 12 (10 %) Caffeine failure—no relief at all.

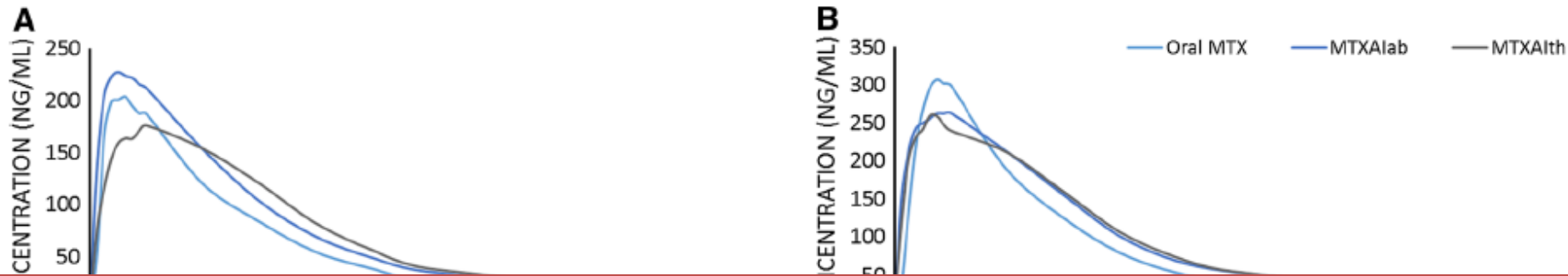
**Νεότερα δεδομένα στον μεταβολισμό και την
φαρμακοκινητική της MTX -Υποδόρια και από
του στόματος MTX**



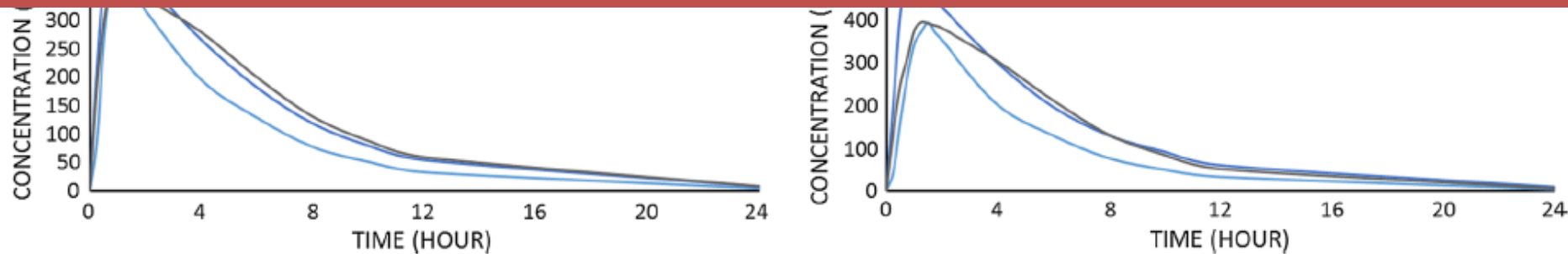
Μονοπάτια μεταφοράς και φαρμακοκινητική της MTX

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

MTX: Φαρμακοκινητική

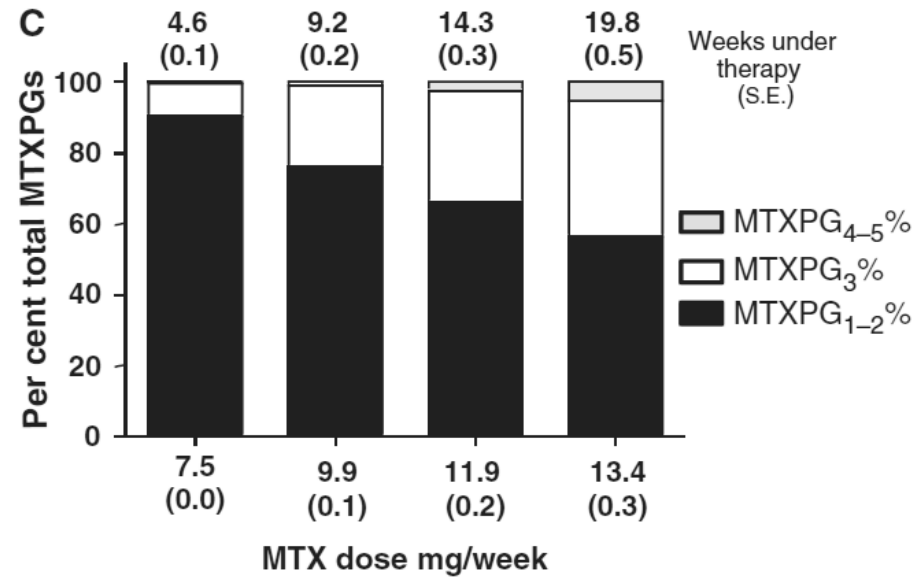
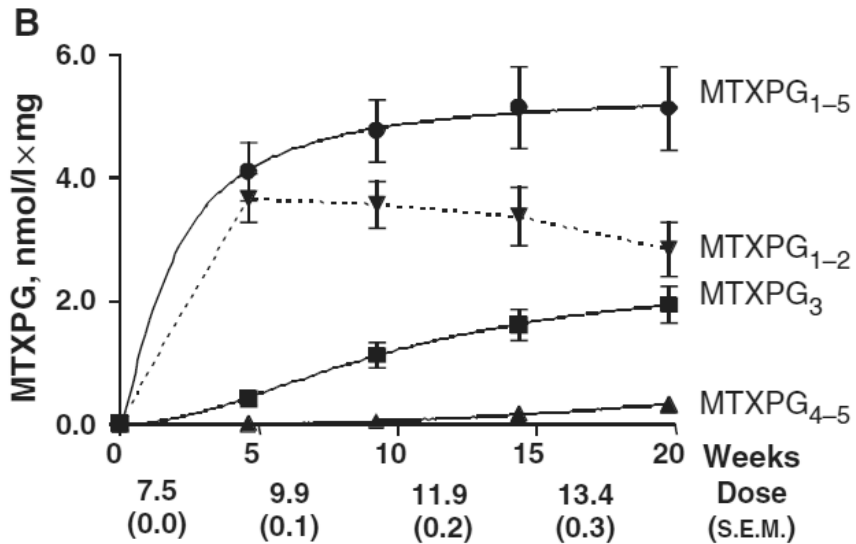
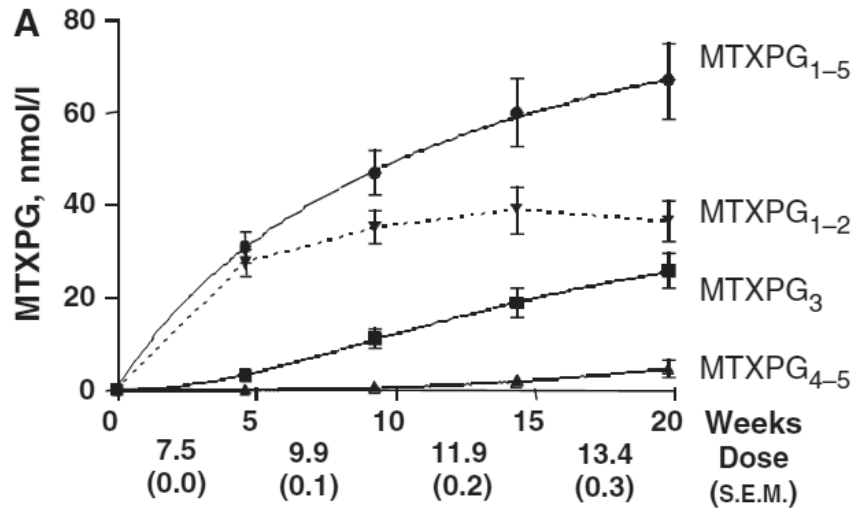


«Από του στόματος ή παρεντερικά σε χαμηλές δόσεις, η μεθοτρεξάτη έχει σχετικά βραχύ χρόνο ημισείας ζωής, περίπου 6 ώρες και δεν ανιχνεύεται πλέον στον ορό μετά 18 ώρες»



Συγκέντρωση MTX έναντι χρόνου από χορήγηση για oral MTX, MTX με ένεση στην κοιλιά και ένεση στο μηρό. a 10 mg dose, b 15 mg dose, c 20 mg dose, and d 25 mg dose

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

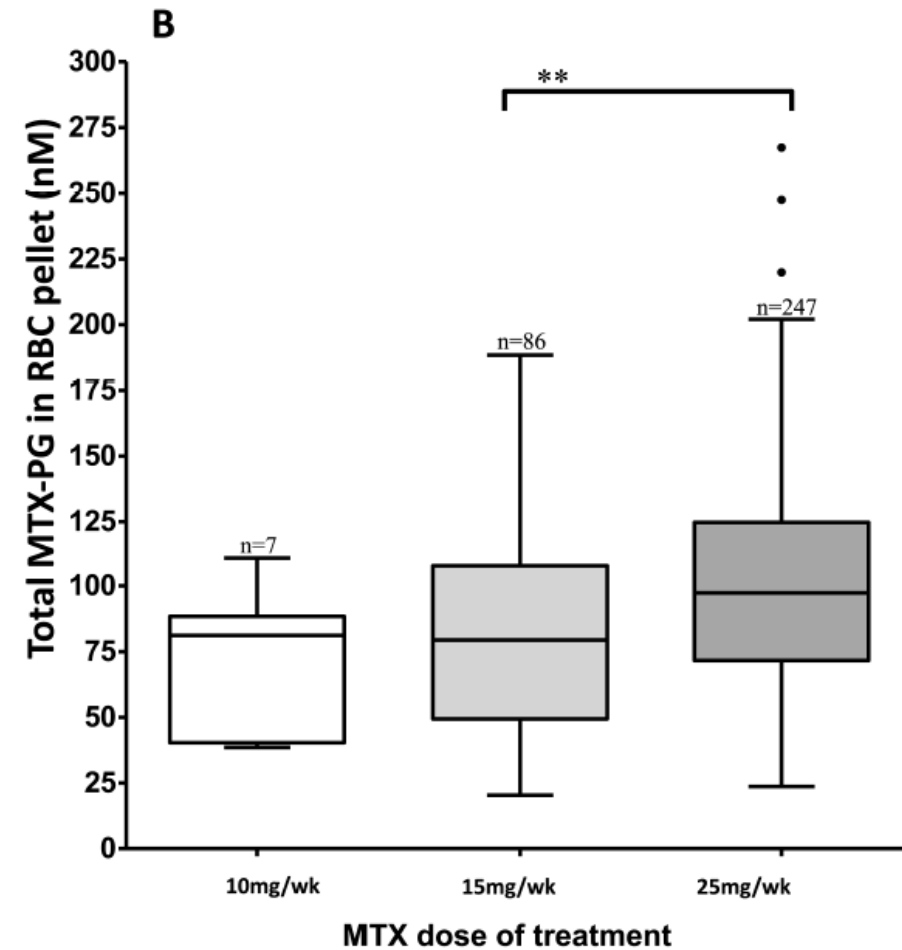


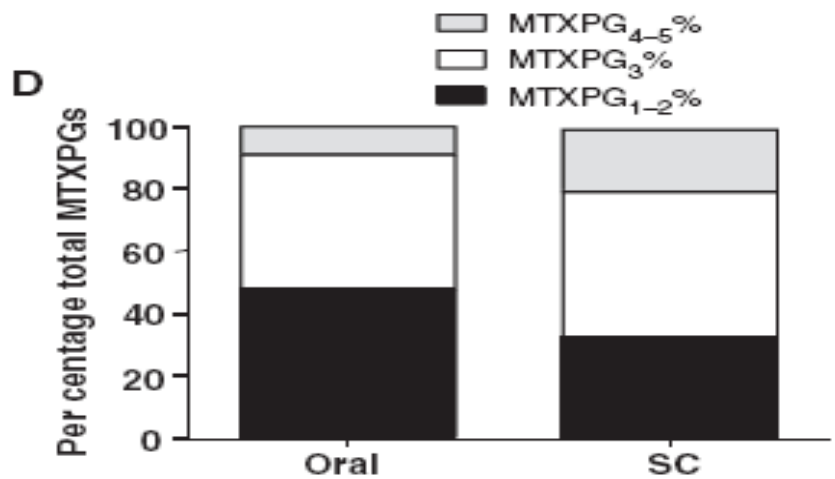
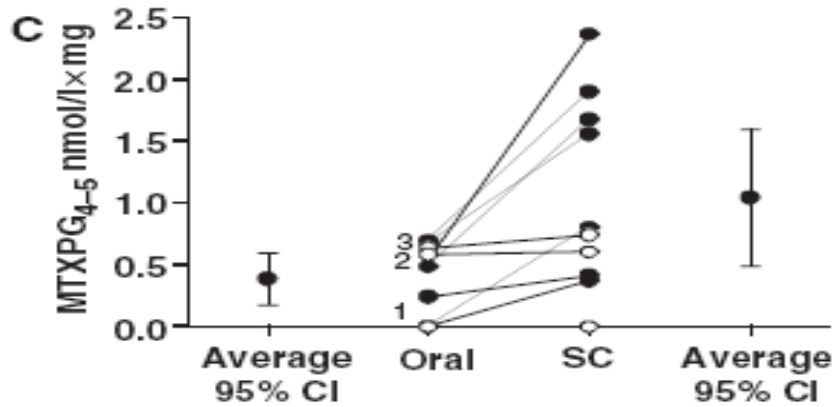
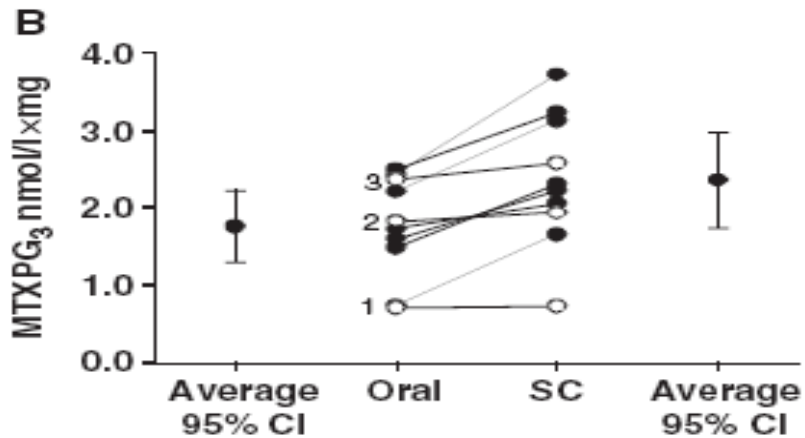
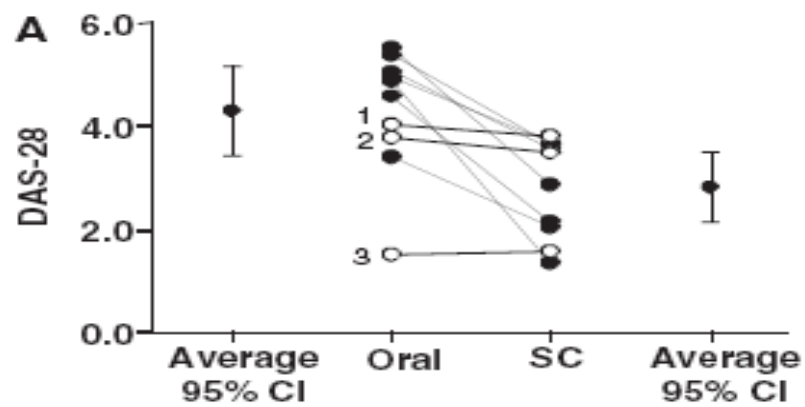
Ο σχηματισμός MTXPGs μακράς και πολύ μακράς αλύσου εξαρτάται από την δόση χορήγησης αλλά και από τον χρόνο έκθεσης

Determinants of Erythrocyte Methotrexate Polyglutamate Levels in Rheumatoid Arthritis

Ethan den Boer, Maurits C.J.F. de Rotte, Saskia M.F. Pluijm, Sandra G. Heil, Johanna M. Hazes, and Robert de Jonge

- Η αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης έχει συσχετισθεί με την ενδοκυττάρια συσσώρευση των MTX-polyglutamate (MTX-PG)
- Σε Ολλανδική μελέτη με περίπου 350 ασθενείς μετρήθηκαν τα επίπεδα των MTX-PG, 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής με MTX
- Θετικοί παράγοντες αύξησης των επιπέδων ήταν μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερη δόση, υψηλότερο επίπεδο φολικού στα ερυθροκύτταρα και ο τύπος του ενζύμου FPGS

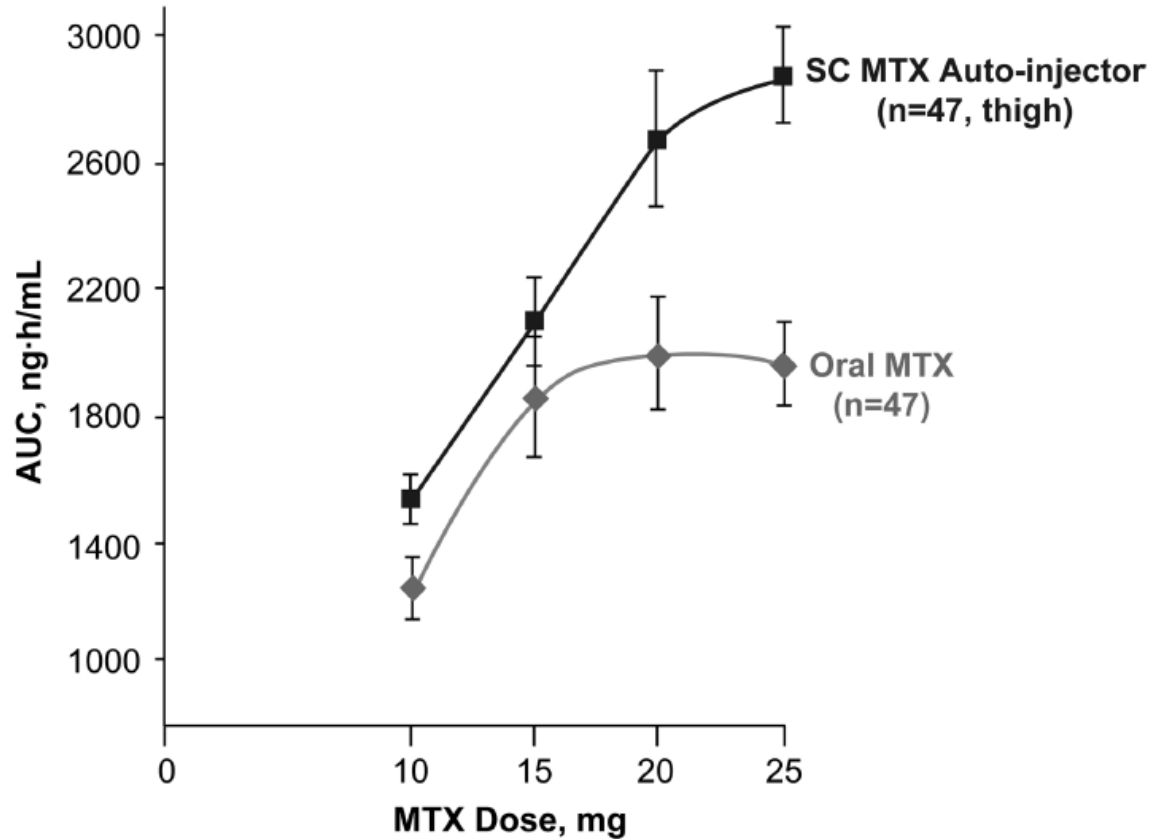




**Αλλαγή από per
OS σε SC MTX**

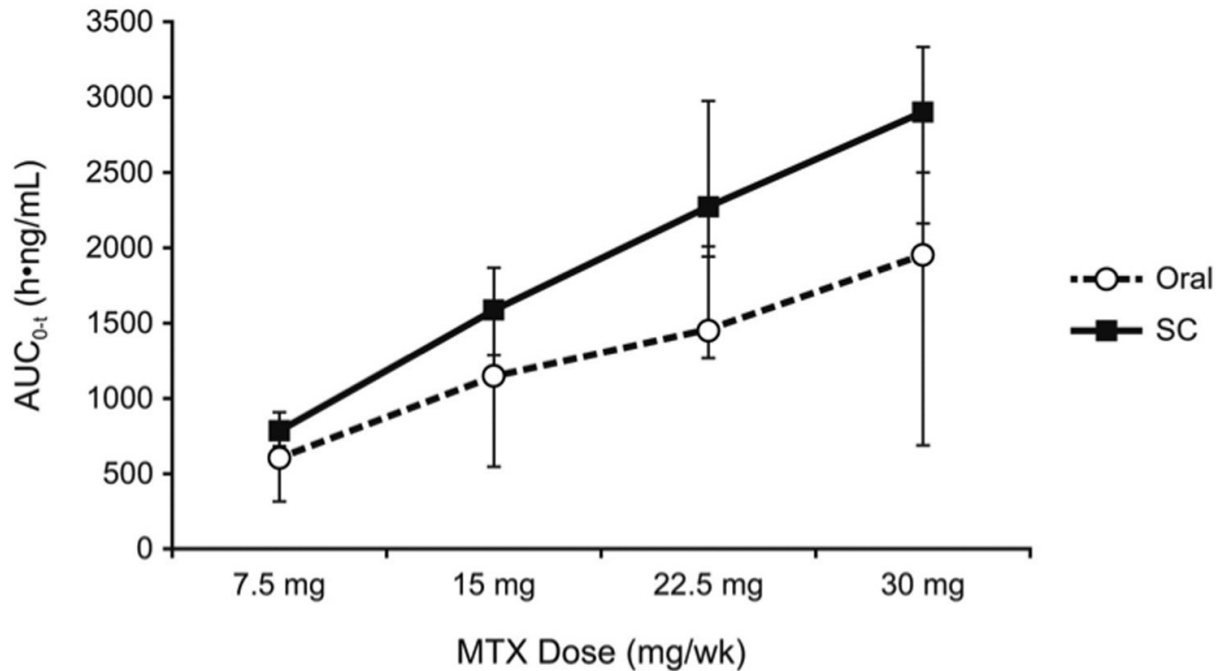
- Μείωση του DAS28 κατά 31%
- Αύξηση του ποσοστού MTXPG3 κατά 37%
- Αύξηση του ποσοστού MTXPG4-5 κατά 132%
- Η μείωση στο DAS28 σχετίζεται με την αύξηση του ποσοστού των MTXPG3 και MTXPG4-5

Βιοδιαθεσιμότητα υποδόριας και per os MTX



- Η χορήγηση MTX σε δόση ≥ 15 mg/εβδομάδα από του στόματος φαίνεται να κάνει πλατό στην απορρόφηση
- Για ανεπαρκή θεραπευτική απάντηση σε δόσεις μικρότερες των 15mg/εβδομάδα προτείνεται η μετάβαση σε υποδόρια MTX

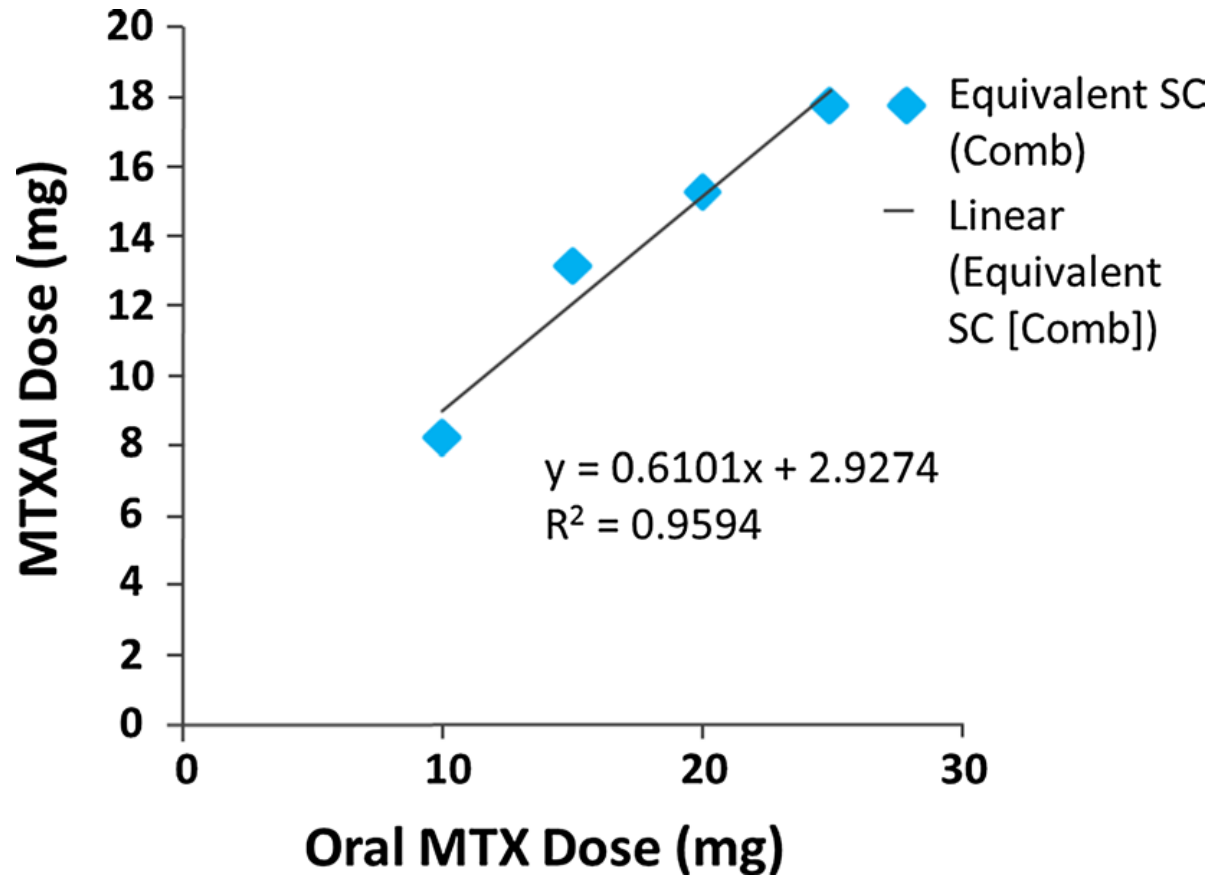
Βιοδιαθεσιμότητα υποδόριας και per os MTX



Median AUC_{0-t} of oral MTX and SC MTX pen at each dose evaluated

- 65 Υγιείς εθελοντές με κριτήρια αποκλεισμού:
 - >10 τσιγάρα ημερησίως
 - >5 φλυτζάνια καφέ ή άλλου ποτού που περιέχει ξανθίνη
 - Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ
- Προγεμισμένες πένες που περιέχουν 0.15, 0.3, 0.45, or 0.6 mL του 50-mg/mL MTX διαλύματος, αντιστοιχία με 7.5-, 15-, 22.5-, or 30-mg MTX tabl (2.5-mg per tablet)

Ισοδυναμία MTX από του στόματος και υποδορίως



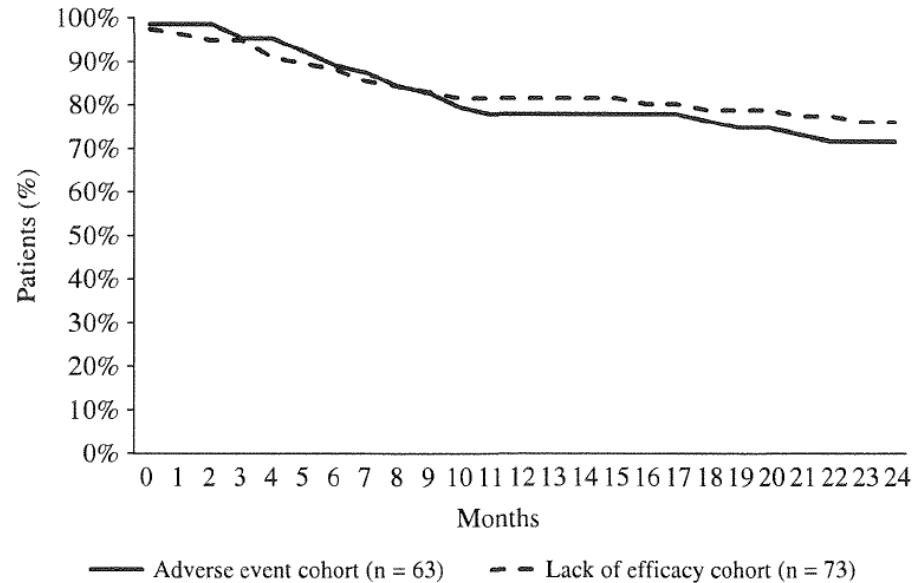
Μετατροπή της MTX από του στόματος σε ισοδύναμη υποδόρια δόση

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της MTX

Interactions	Source of Interactions
Increase MTX levels	<ul style="list-style-type: none">• Allopurinol, triamterene• Decrease renal MTX clearance: ciprofloxacin, cephalothin, penicillin, probenecid, sulfonamides• Decrease MTX excretion: diuretics, proton pump inhibitors• Increase MTX reabsorption by the kidney tubule: probenecid
Decrease MTX levels	<ul style="list-style-type: none">• Decrease intestinal absorption of MTX: chloramphenicol, tetracyclines
Increase the risk of bone marrow suppression	<ul style="list-style-type: none">• Chloramphenicol, co-trimoxazole, pyrimethamine, sulfonamides, trimethoprine-sulfamethoxazole
Increase liver toxicity	<ul style="list-style-type: none">• Alcohol, leflunomide

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

- Αναδρομική μελέτη όλων των ασθενών με RA στους οποίους είχε χορηγηθεί SC MTX σε συνέχεια της oral MTX στα Πανεπιστημιακά νοσοκομεία Norfolk και Norwich
- 196 άλλαξαν από oral σε SC MTX λόγω ανεπαρκούς δράσης (50.5%), ανεπιθύμητες ενέργειες (43.9%), ή άλλες αιτίες (5.6%). Πολύ υψηλός βαθμός παραμονής στην αγωγή διαπιστώθηκε με 83.0% των ασθενών σε SC MTX σε 1 έτος, 75.2% στα 2 έτη, και 47.0% στα 5 έτη.
- Μετά την αλλαγή σε SC MTX, < 10% των ασθενών έλαβαν βιολογική θεραπεία λόγω ανεπαρκούς απάντησης



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

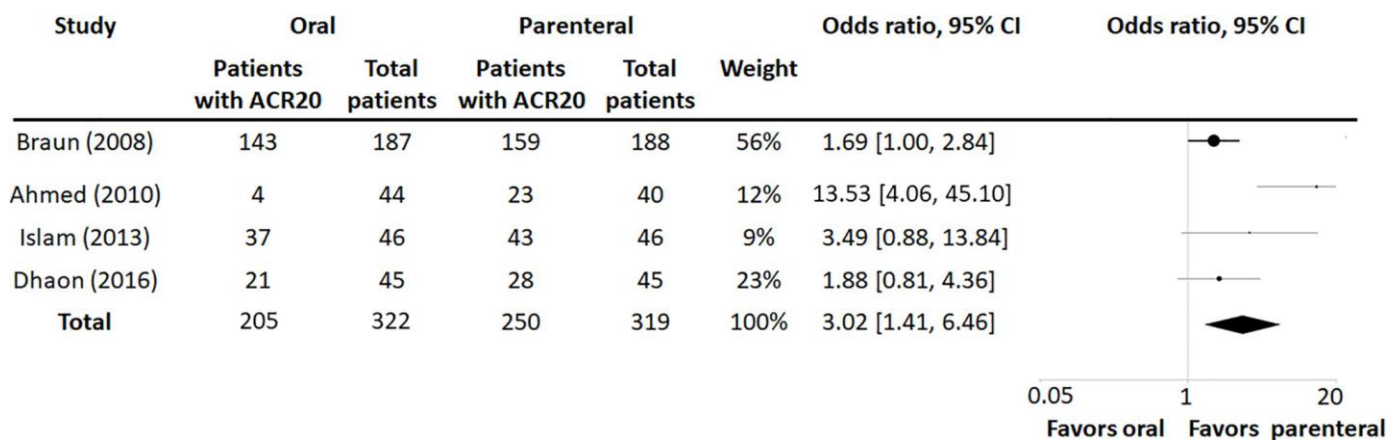
Η καθολική χρήση της SC MTX σε συνέχεια της αποτυχίας της MTX από του στόματος έχει την δυνατότητα να εξοικονομήσει £7,197 ανά ασθενή για το πρώτο έτος της θεραπείας

Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis

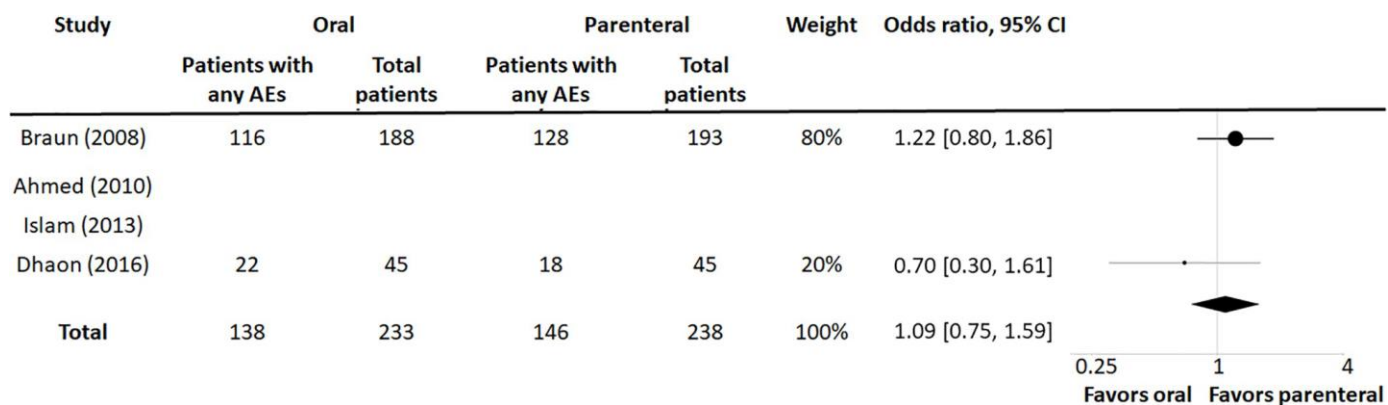
Andrea M. Bujor^{1*}, Sahar Janjua^{1□}, Michael P. LaValley², Josefina Duran³, Jürgen Braun⁴, David T. Felson¹

¹ Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America, ² School of Public Health, Boston University, Boston, Massachusetts, United States of America, ³ Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, ⁴ Institut für angewandte Statistik Dr. Jörg Schnitker GmbH, Bielefeld, Germany

Μετα-ανάλυση: από του στόματος έναντι παρεντερικής MTX στη ΡΑ



Summary OR for achieving ACR20 using parenteral vs. oral MTX

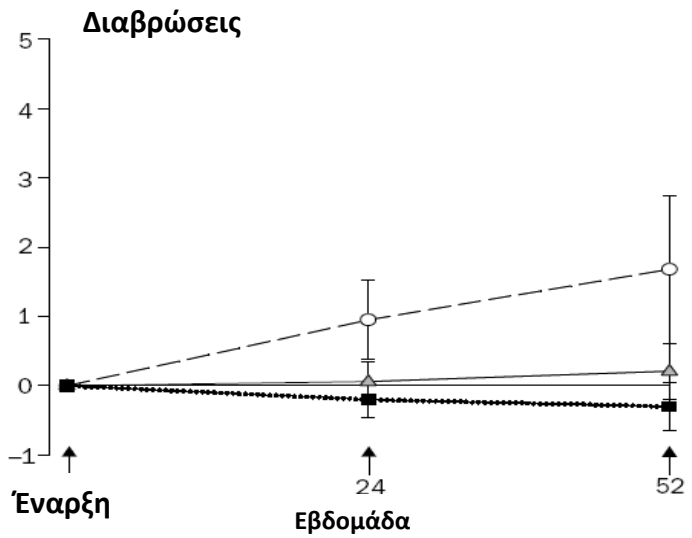
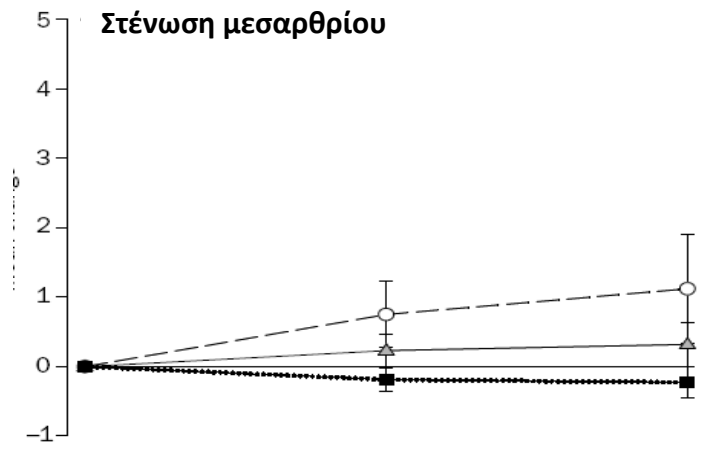
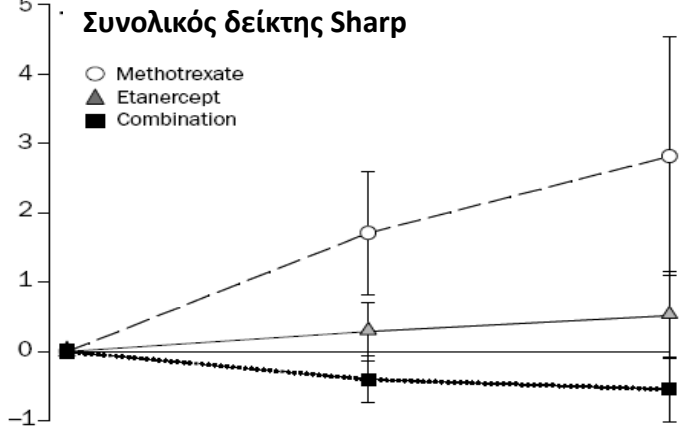


Summary OR for adverse effects data (any AE)

MTX στην κλινική πράξη: Αποτελεσματικότητα

- **Μονοθεραπεία στην RA έναντι βιολογικών παραγόντων και JAK αναστολέων**
- **Αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες**
- **Η δράση της MTX έναντι της ανοσογονικότητας των βιολογικών φαρμάκων**

Μελέτη TEMPO: Εκτίμηση αποτελεσματικότητας MTX, etanercept ή του συνδυασμού τους στη RA



- 12 μήνες, 686 ασθενείς σε 3 ομάδες
- Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας με δείκτες ACR
- Εκτίμηση ακτινολογικής εξέλιξης

Διαβρώσεις: τι πραγματικά σημαίνουν



Το συνολικό Sharp score έχει μέγιστο τις 448 μονάδες, επομένως πόσο σημαντική είναι για τον ασθενή και το κοινωνικό σύνολο η 1 μονάδα στη διατροφή, ώστε να δικαιολογείται το κόστος των ~16.000 ευρώ για να αποφευχθεί μία διάβρωση σε ένα δάκτυλο;

EXTENDED REPORT

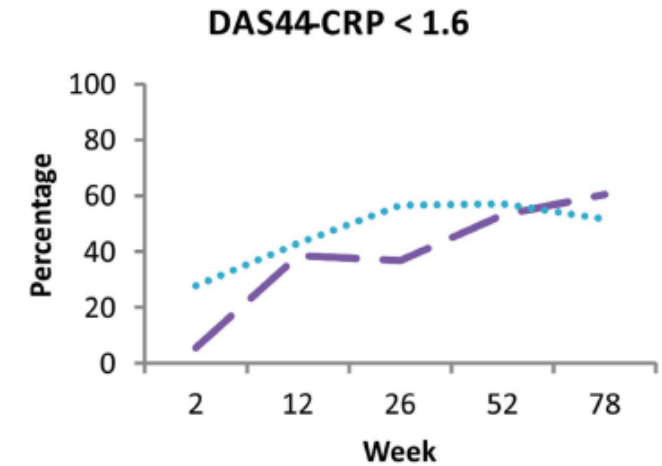
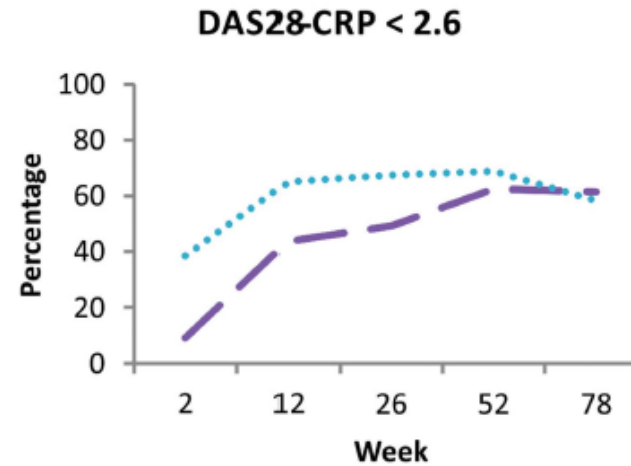
A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial

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

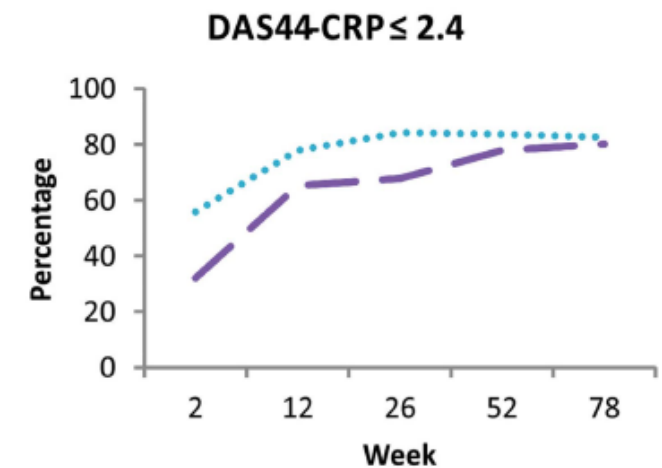
Objective To compare the efficacy of etanercept (ETN) and methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy for remission induction in patients with early inflammatory arthritis

MTX + ETN έναντι MTX μονοθεραπείας σε πρώιμη φλεγμονώδη αρθρίτιδα

Proportions of patients with DAS28-CRP<2.6 and DAS44-CRP<1.6, and DAS28-CRP≤3.2 and DAS44-CRP≤2.4. Methotrexate +placebo (n=55) (— — —), methotrexate+etanercept (n=55) (.....)



Conclusions Σε αυτή την ομάδα ασθενών με πρώιμη φλεγμονώδη αρθρίτιδα, σχεδόν το 1/3 δεν είχε ευαίσθητες και διογκωμένες αρθρώσεις μετά ένα έτος. Η MTX+ETN δεν υπερτερούσε της μονοθεραπείας με MTX με αυτό το κριτήριο. Η κλινική απάντηση, όπως και DAS28-CRP<2.6, επιτεύχθηκαν πρωιμότερα με τον συνδυασμό MTX+ETN



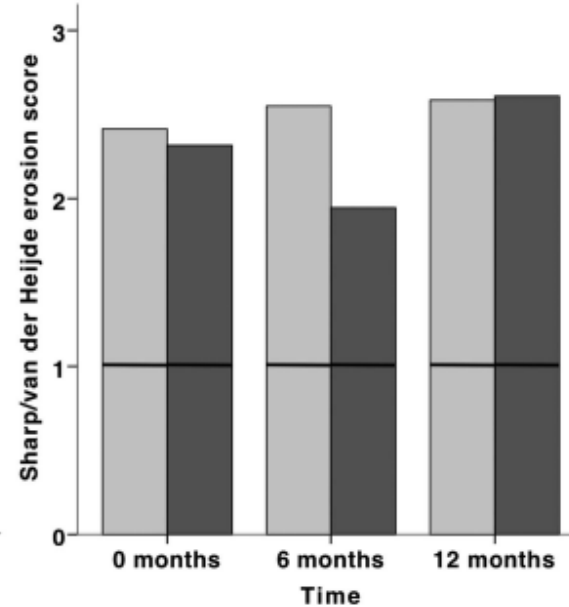
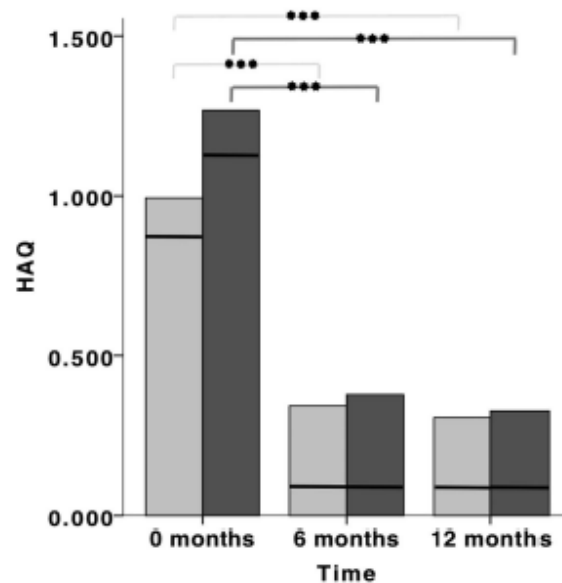
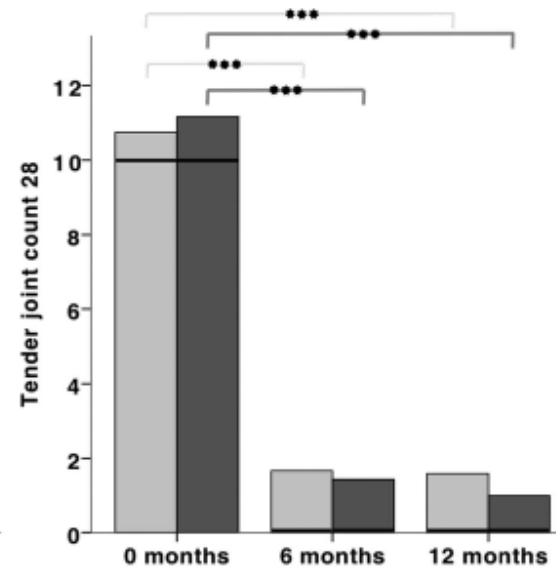
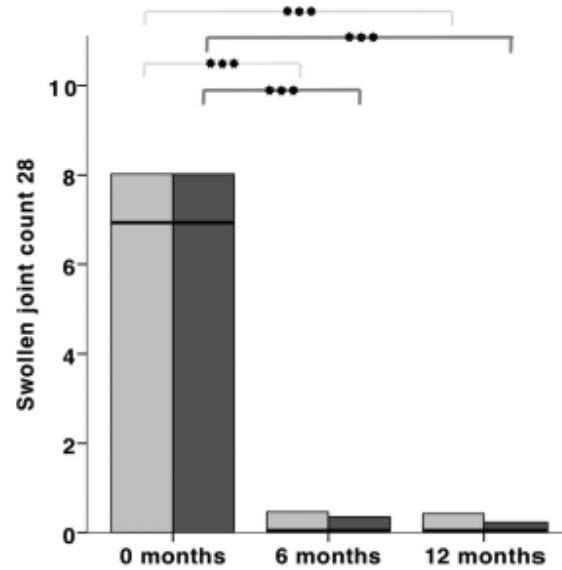
Με βασικό φάρμακο την MTX στην πρώιμη ΡΑ

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

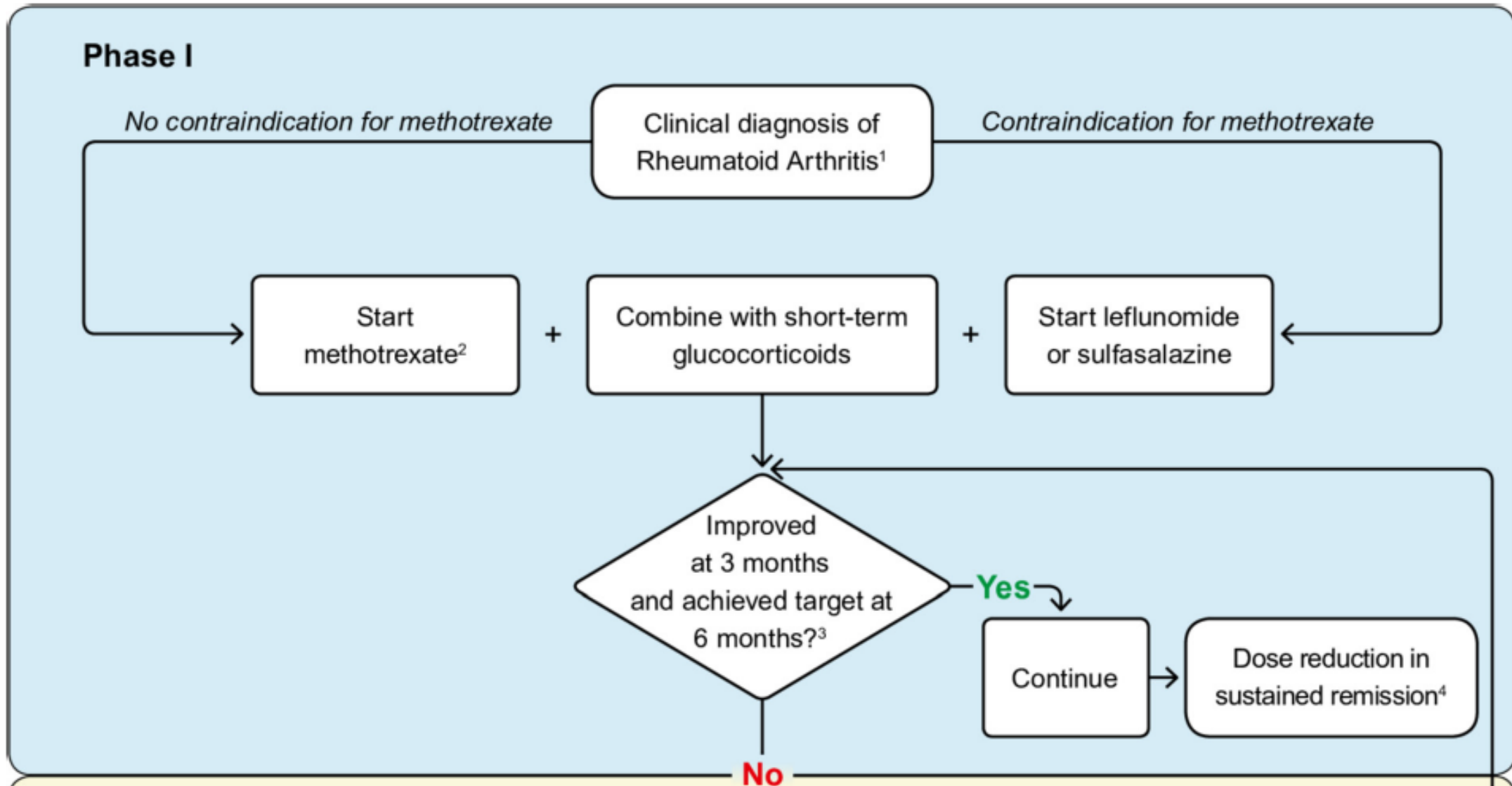
A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: results from the OPERA randomised controlled trial

MTX + ADA σε πρώιμη ΡΑ

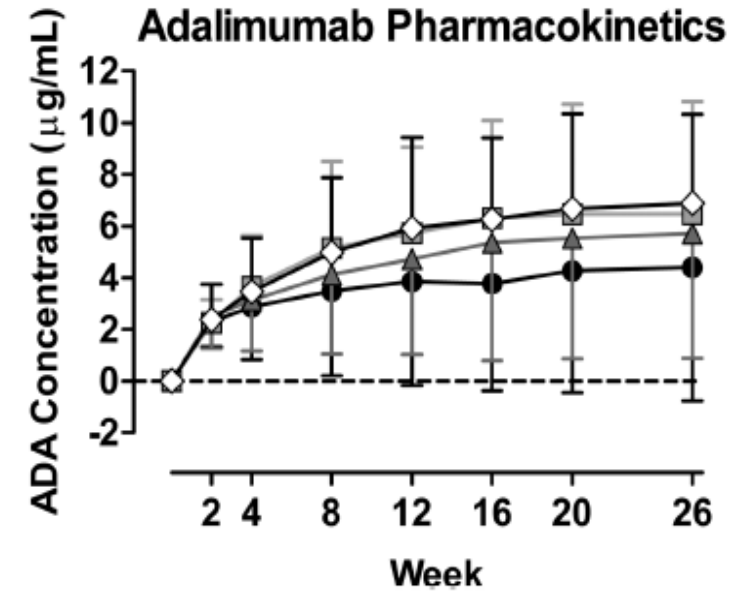
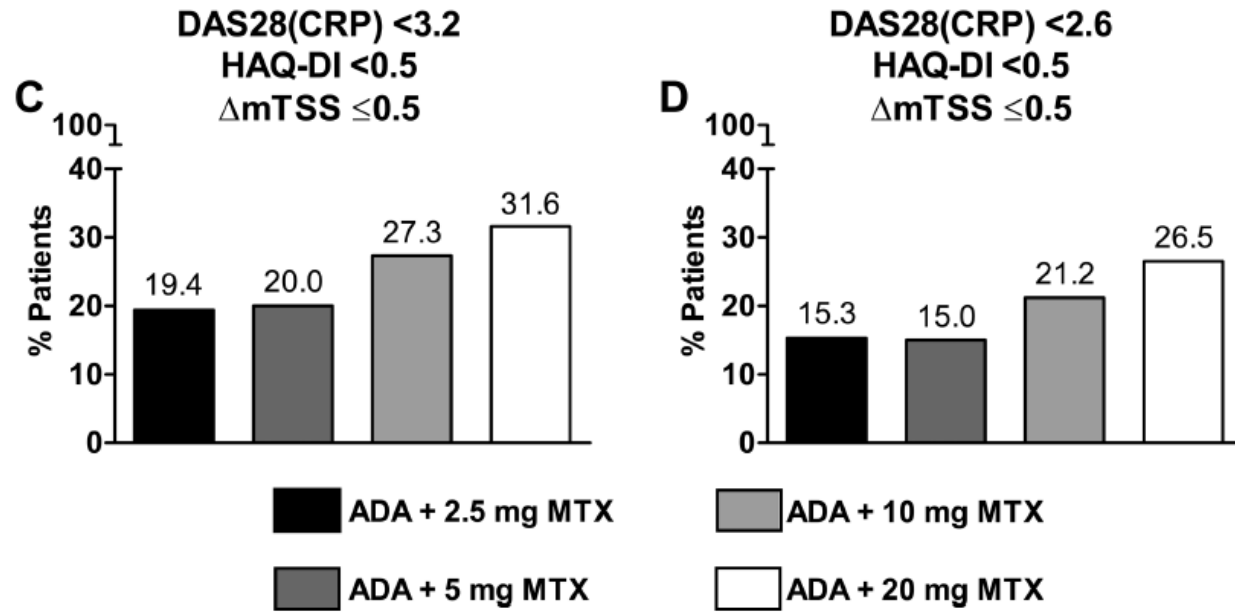


Η προσθήκη
adalimumab σε
MTX 20mg/w είχε
επιπλέον όφελος
μόνο στην
τενοντοελυτρίτιδα
και οστεΐτιδα στην
MRI

Οι οδηγίες της EULAR για την θεραπεία της ΡΑ



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



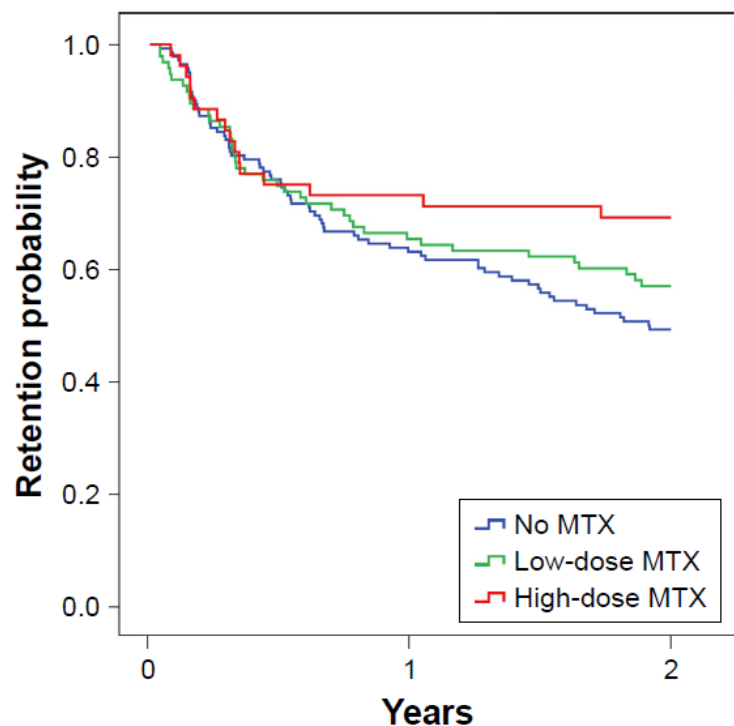
- RCT με MTX-naïve ασθενείς με αρχική ταυτόχρονη χορήγηση Adalimumab 40mg/2w
- 4 ομάδες των 100 ασθενών περίπου με 5, 7.5, 10 και 20mg MTX per os
- Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων 10 και 20mg MTX

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?

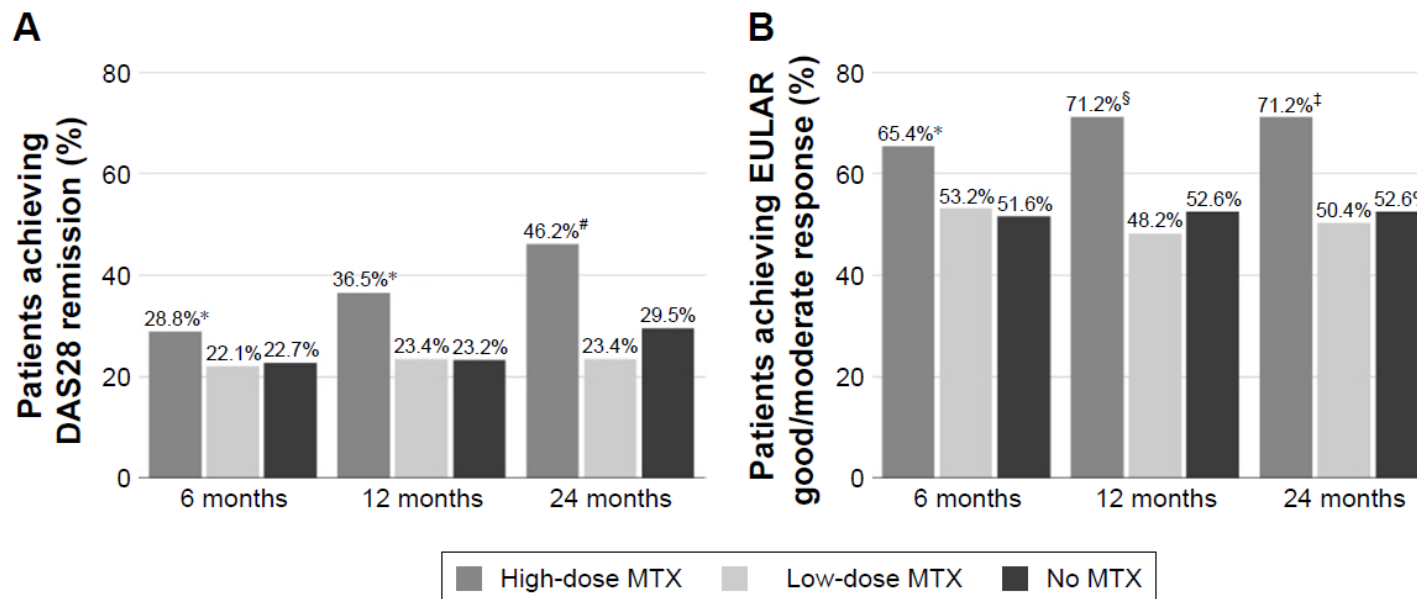
- Οι ασθενείς ήταν MTX-naive και έλαβαν ταυτόχρονα Adalimumab και MTX σε αντίθεση με την κλινική πράξη
- Η MTX δόθηκε per os σε μία δόση, γεγονός που μειώνει σαφώς την απορρόφηση των 20mg
- Η βιοδιαθεσιμότητα λόγω διαφοράς στην απορρόφηση της MTX από του στόματος ποικίλει από 30% έως 90% της χορηγηθείσας δόσης
- Έχει αποδειχθεί ότι ήδη στα 15mg per os εβδομαδιαία δόση η απορρόφηση μειώνεται κατά 30%, με σύσταση 2 δόσεων και μεσοδιάστημα >12h
- Για πραγματική αξιολόγηση μεγαλύτερων δόσεων MTX ο συγγραφέας προτείνει υποδόρια χορήγηση $\geq 15\text{mg}$, ώστε να μπορεί να συγκριθεί με τα 10mg από του στόματος

The role of concomitant methotrexate dosage and maintenance over time in the therapy of rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab or etanercept: retrospective analysis of a local registry

Δόση MTX στο συνδυασμό με αντι-TNF αγωγή και μακροχρόνια έκβαση



Two-year drug survival of TNFi treatment according to maintenance of baseline concomitant MTX regimen



The impact of maintenance of baseline concomitant MTX regimen on (A) DAS 28 remission and (B) European League Against Rheumatism good/moderate clinical response

Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial

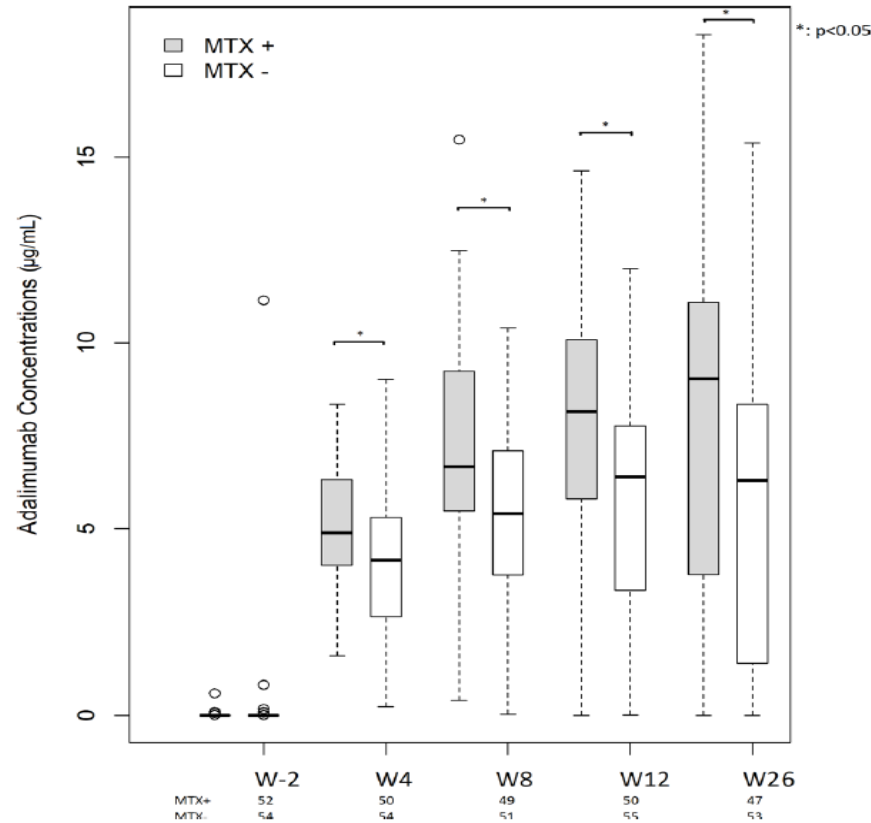
Table 1 Baseline characteristics of the 107 patients with axial spondyloarthritis who received adalimumab with or without MTX (n=107)

	MTX+ (n=52)	MTX- (n=55)	P value
Sex, male	22 (42)	28 (51)	0.48
HLA B27-positive	30 (58)	33 (60)	0.78
Age (years)	43(18-71)	41(18-65)	0.61
BMI (kg/m ²)	25(18-35)	27(17-40)	0.24
Disease duration (years)	3 (0-34)	2 (0-41)	0.93
Previous TNF inhibitor	12 (23)	8 (15)	0.38
ASDAS	3.0 (1.0-5.4)	3.2 (1.5-5.0)	0.70
CRP level (mg/L)	2.5 (0-65)	4 (0-57)	0.50

MTX και ανοσογονικότητα βιολογικών παραγόντων

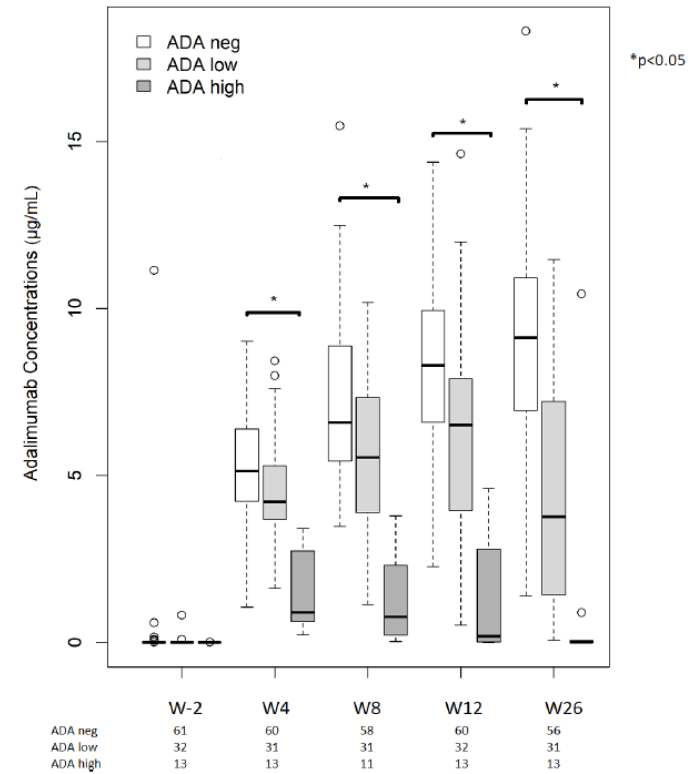
- 107 ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθροπάθεια
- Τυχαιοποίηση 1:1
- 2 εβδομάδες πριν το adalimumab και μετά ανά εβδομάδα, MTX 10 mg υποδορίως (MTX+) ή όχι (MTX-)

Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial



Επίπεδα adalimumab σε σχέση με την λήψη ή μη, MTX

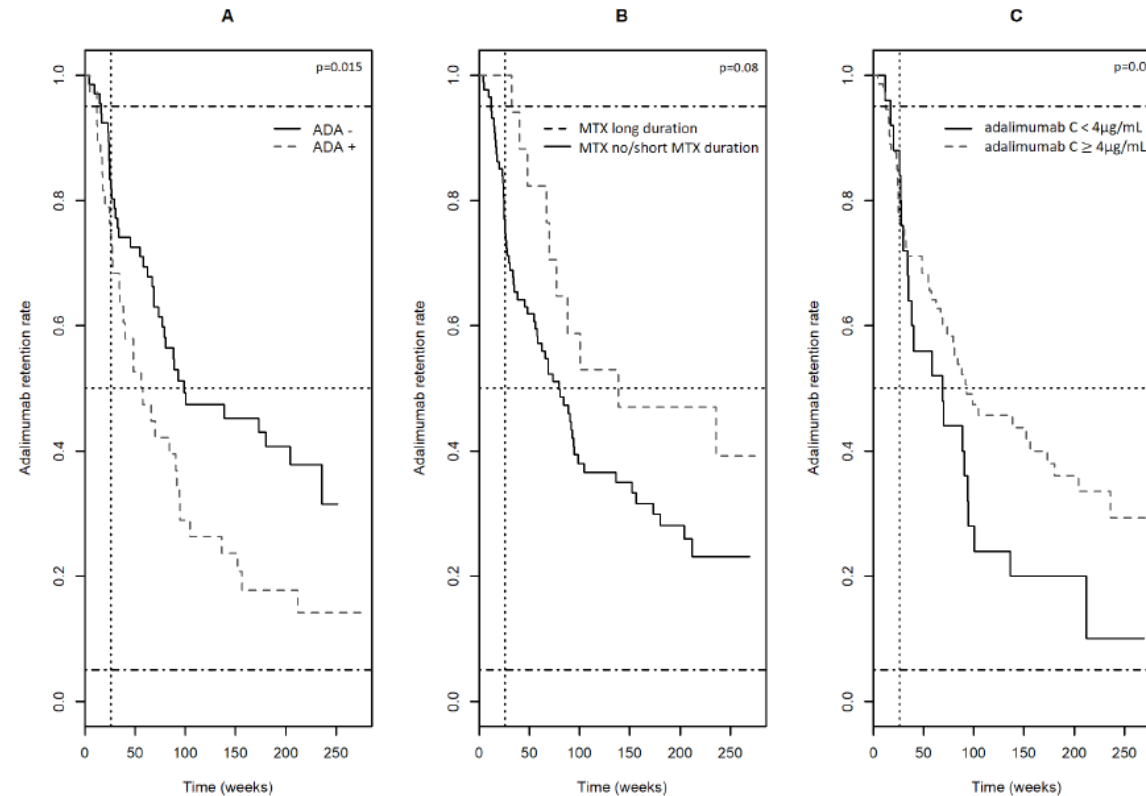
MTX και ανοσογονικότητα βιολογικών παραγόντων



Επίπεδα adalimumab σε σχέση με τα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου και την λήψη ή μη, MTX

Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial

MTX και ανοσογονικότητα βιολογικών παραγόντων



Adalimumab maintenance according to (A) anti-drug antibody (ADA)+ versus ADA- at week 26 (W26), (B) methotrexate (MTX) long duration, that is >W26, versus no MTX or MTX short duration, that is ≤W26 and (C) adalimumab concentrations <1st quartile at W8, that is <4 μg/mL, versus adalimumab concentration ≥1st quartile, that is ≥4 μg/mL

Οι οδηγίες της EULAR για την θεραπεία της RA

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen ¹, Robert B M Landewé,^{2,3} Johannes W J Bijlsma,⁴ Gerd R Burmester,⁵ Maxime Dougados,⁶ Andreas Kerschbaumer ¹, Iain B McInnes,⁷ Alexandre Sepriano ⁸, Ronald F van Vollenhoven,⁹ Maarten de Wit ¹⁰, Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer ¹¹, John Askling,¹² Alejandro Balsa,¹³ Maarten Boers,¹⁴ Alfons A den Broeder,¹⁵ Maya H Buch ¹⁶, Frank Buttgerit,⁵ Roberto Caporali,¹⁷ Mario Humberto Cardiel,¹⁸ Diederik De Cock,¹⁹ Catalin Codreanu,²⁰ Maurizio Cutolo ²¹, Christopher John Edwards,²² Yvonne van Eijk-Hustings ²³, Paul Emery ²⁴, Axel Finckh,²⁵ Laure Gossec ²⁶, Jacques-Eric Gottenberg,²⁷ Merete Lund Hetland,²⁸ Tom W J Huizinga ²⁹, Marios Koloumas,^{30,31} Zhanguo Li,³² Xavier Mariette,³³ Ulf Müller-Ladner,³⁴ Eduardo F Mysler,³⁵ Jose A P da Silva ³⁶, Gyula Poór,³⁷ Janet E Pope ³⁸, Andrea Rubbert-Roth ³⁹, Adeline Ruysen-Witrand,⁴⁰ Kenneth G Saag,⁴¹ Anja Strangfeld,⁴² Tsutomu Takeuchi,⁴³ Marieke Voshaar,⁴⁴ René Westhovens,¹⁹ Désirée van der Heijde ²⁹

Handling editor Dimitrios T
Boumpas

Οι 12 συστάσεις της EULAR στη ΡΑ

Recommendations			
1.		Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made.	1a A
2.	➔	Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient.*	1a A
3.		Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted.	2b B
4.		MTX should be part of the first treatment strategy.	1a A
5.	➔	In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy.	1a A
6.		Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.	1a A
7.		If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors*, other csDMARDs should be considered.	5 D
8.	➔	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when and poor prognostic factors* are present, a bDMARD† or a tsDMARD‡ should be added.	1a A
9.		bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs.	1a A
10.		If a bDMARD [#] or tsDMARD ^{##} has failed, treatment with another bDMARD† or a tsDMARD‡ should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor.	[#] 1b A ^{##} 5 D
11.	➔	If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.	1b A
12.		If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered.	2b B

4. Methotrexate (MTX) should be part of the first treatment strategy (unchanged)

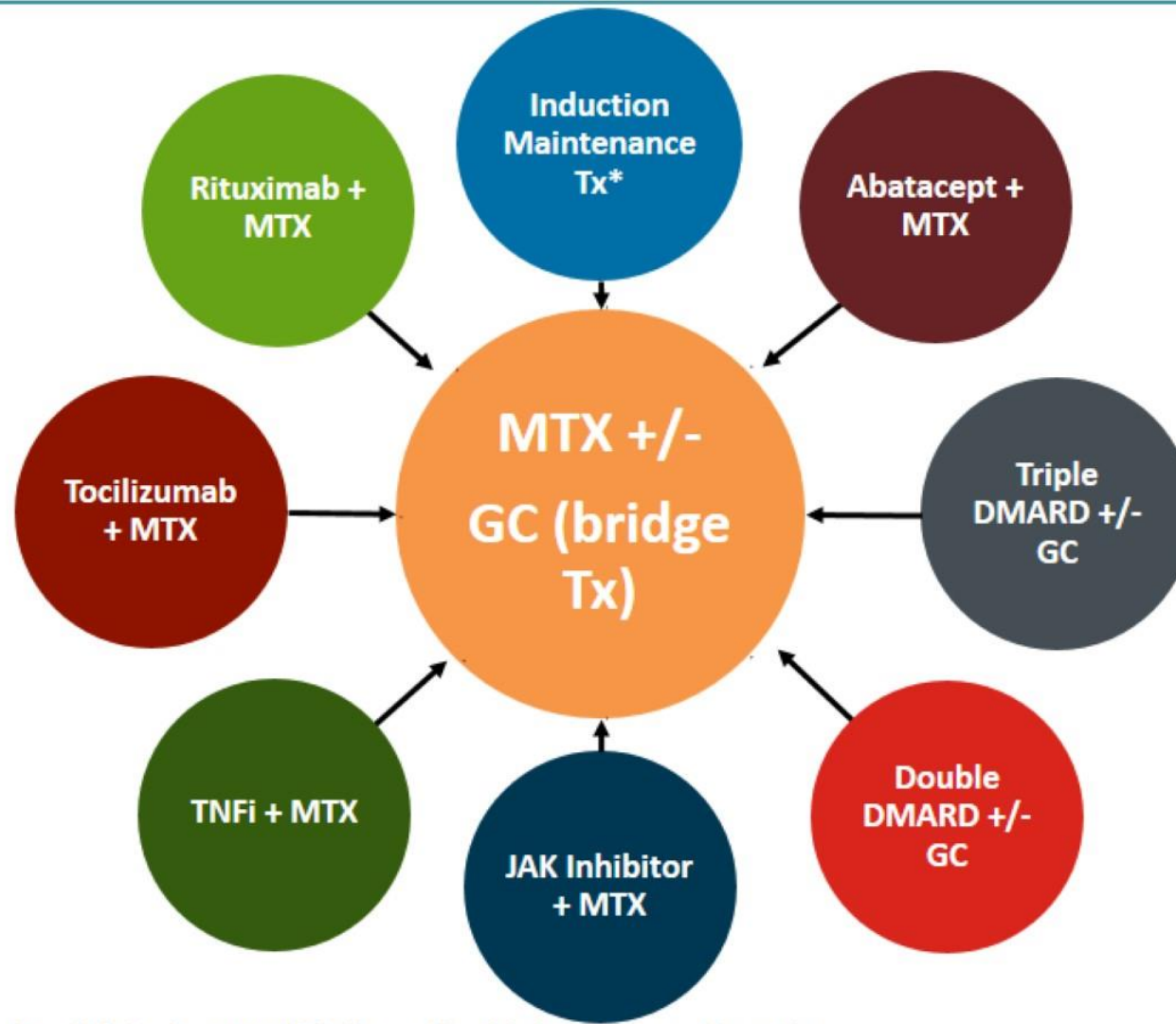
“MTX remains the anchor drug in RA; not only is it an efficacious csDMARD by itself but it is also the basis for combination therapies, either with GC or with other csDMARDs, bDMARDs or tsDMARDs. It is important to reiterate that MTX (whether administered orally or subcutaneously) should be escalated to a weekly dose of about 0.3 mg/kg and that this escalation should be done within 4–6 weeks.

In the Western hemisphere, the optimal therapeutic dose will be around 20–25 mg per week”

Μονοθεραπεία ή με MTX;

9. bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs (unchanged). The task force reiterated that—in contrast to clinical practice where up to 40% of patients are on bDMARD **monotherapy—combination therapy is advantageous with respect to efficacy compared with monotherapy for all bDMARDs and tsDMARDs and with respect to immunogenicity for all bDMARDs.**

Different RA Combination Treatments Centered on MTX



*Initial combination (biologic + MTX) followed by biologic discontinuation
Graudal N, et al. *PLoS One*. 2014;9:e106408.

Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor

Study author, year (ref.) (no.)	Predictor: outcome measure used	Effect size Odds ratio (95% confidence interval)†	Association with sustained remission
Barnabe et al, 2014 (17) (1,116)	Baseline physician global (high): DAS28	0.80 (0.66–0.99)	Negative
	Obesity: ACR/EULAR Boolean (excluding CRP)	0.30 (0.10–0.90)	Negative
	Tender joint count (high): CDAI	0.96 (0.92–1.00)	Negative
	Early response to treatment (<16 weeks): DAS28	1.88 (1.27–2.78)	Positive
Furst et al, 2011 (24) (3,179)	Higher baseline disease activity: DAS28	0.37 (0.19–0.73)	Negative
	Higher baseline disease activity: CDAI	0.57 (0.39–0.84)	Negative
	Disability: CDAI	0.25 (0.08–0.79)	Negative
	Increased disease duration (5-year increments): CDAI (but not by DAS28)	0.85 (0.75–0.97)	Negative
	Age: DAS28 (but not by CDAI)	0.79 (0.63–1.00)	Negative
	Female: DAS28 (but not by CDAI)	0.43 (0.23–0.82)	Negative
	Concomitant prednisolone: CDAI (but not by DAS28)	0.69 (0.47–1.00)	Negative
	Prior anti-TNF use: CDAI	0.98 (0.96–1.00)	Negative
	Prior anti-TNF use: DAS28	0.72 (0.54–0.94)	Negative
	Concomitant methotrexate: CDAI	1.55 (1.00–2.42)	Positive
	Concomitant methotrexate: DAS28	2.83 (1.18–6.80)	Positive
Balogh et al, 2013 (19) (273)	Tender joint count: DAS28‡	0.910; <i>P</i> = 0.031	Negative
	Increasing age: DAS28‡	0.942; <i>P</i> < 0.0001	Negative
Tanaka et al, 2015 (18) (197)	Lower patient global score: DAS28-ESR	41.3 vs. 54.9 mm; <i>P</i> = 0.0004	Positive
	Shorter disease duration: DAS28-ESR	7.5 vs. 9.6 years; <i>P</i> = 0.005	Positive
	Lower baseline HAQ DI score: DAS28-ESR	0.96 vs. 1.42; <i>P</i> < 0.0001	Positive
Einarsson et al, 2015 (20) (2,416)	Lower baseline ESR: DAS28-ESR	44.1 vs. 53.0 mm/hour; <i>P</i> = 0.0374	Positive
	Lower baseline DAS28-ESR: DAS28-ESR	5.11 vs. 5.70; <i>P</i> = 0.005	Positive
	Female: DAS28	0.57 (0.44–0.75)	Negative
	Higher baseline disease activity: DAS28	0.62 (0.55–0.70)	Negative
	Earlier calendar year of starting anti-TNF: DAS28	0.89 (0.85–0.93)	Negative
	Higher HAQ: DAS28	0.39 (0.31–0.49)	Negative
	Increasing age: DAS28	0.98 (0.97–0.99)	Negative
	Concomitant methotrexate: DAS28	2.02 (1.51–2.71)	Positive

Evidence identified in this review supports current **recommendations for methotrexate coprescription** and highlights the negative impact of particular clinical and demographic features on the likelihood of achieving optimal response to anti-TNF treatment

Επί μακροχρόνιας ύφεσης σε συνδυασμό MTX με βιολογικό DMARD, πως μειώνουμε την αγωγή;

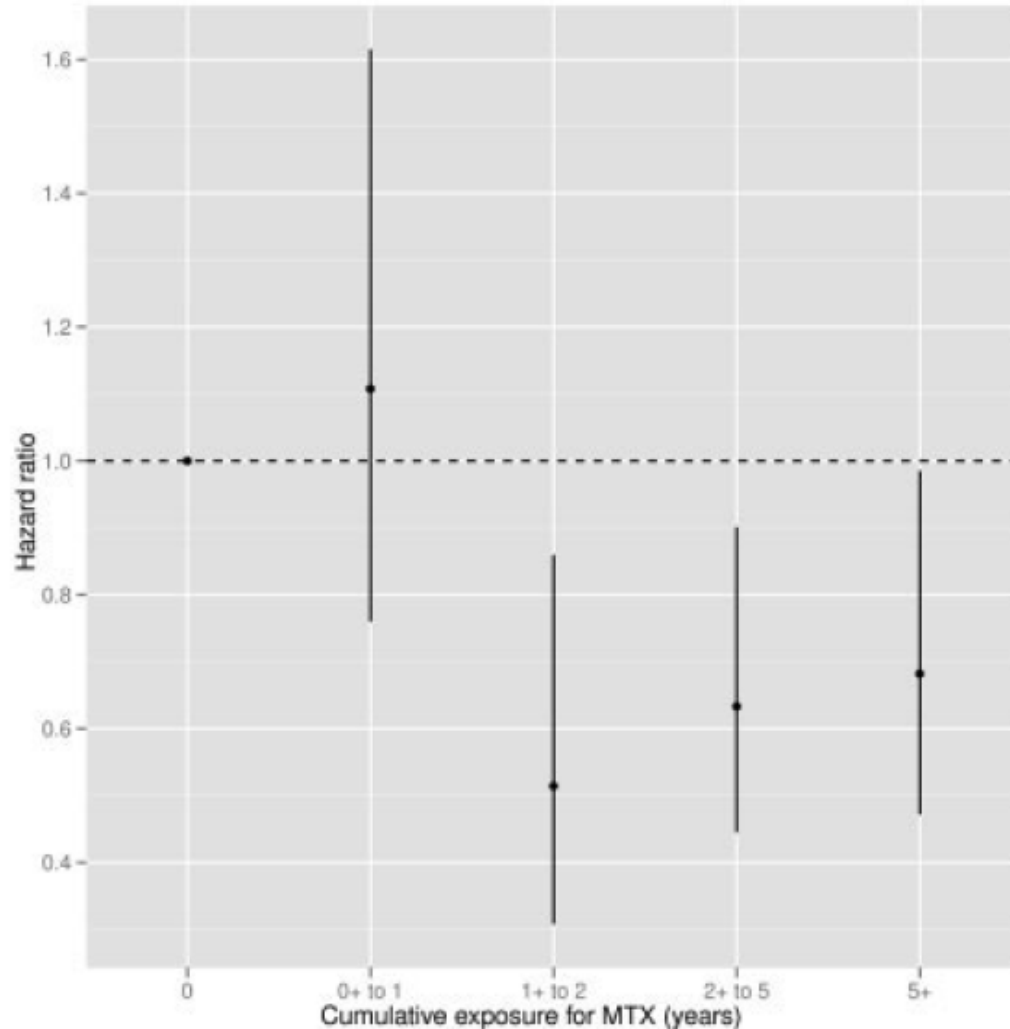
11. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.

«thus for cost and safety reasons, the committee still supports that bDMARD and tsDMARD rather than csDMARDs should be tapered first. Among the participants, 93% approved this change.»

MTX: Τι νεότερο στην ασφάλεια

Propensity-Adjusted Association of Methotrexate With Overall Survival in Rheumatoid Arthritis

Mary Chester M. Wasko,¹ Abhijit Dasgupta,² Helen Hubert,³
James F. Fries,⁴ and Michael M. Ward²



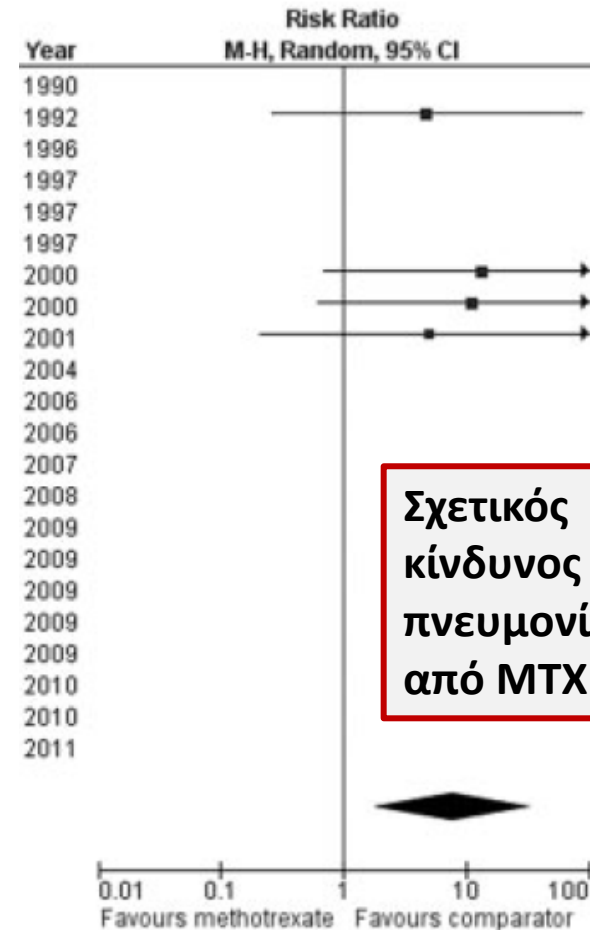
MTX και επιβίωση στην ΡΑ

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

Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis

A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

- 22 τυχαιοποιημένες μελέτες με 8.584 ασθενείς από το 1990 -2013
- Μελέτες >100 ασθενείς, >6 μήνες
- Αύξηση επεισοδίων αναπνευστικών λοιμώξεων (RR 1.11), όχι όμως μη λοιμωδών συμβάντων (RR 1.02)
- Στην υποομάδα των μελετών που καταγράφονται περιστατικά πνευμονίτιδας αναφέρεται RR 7.81
- Η πλέον πρόσφατη RCT που αναφέρει περιστατικό πνευμονίτιδας από μεθοτρεξάτη δημοσιεύθηκε το 2001
- Θεωρείται εξαιρετικά πιθανό ότι υπήρξε υπερεκτίμηση λόγω λανθασμένης διάγνωσης προ 20ετίας



Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment

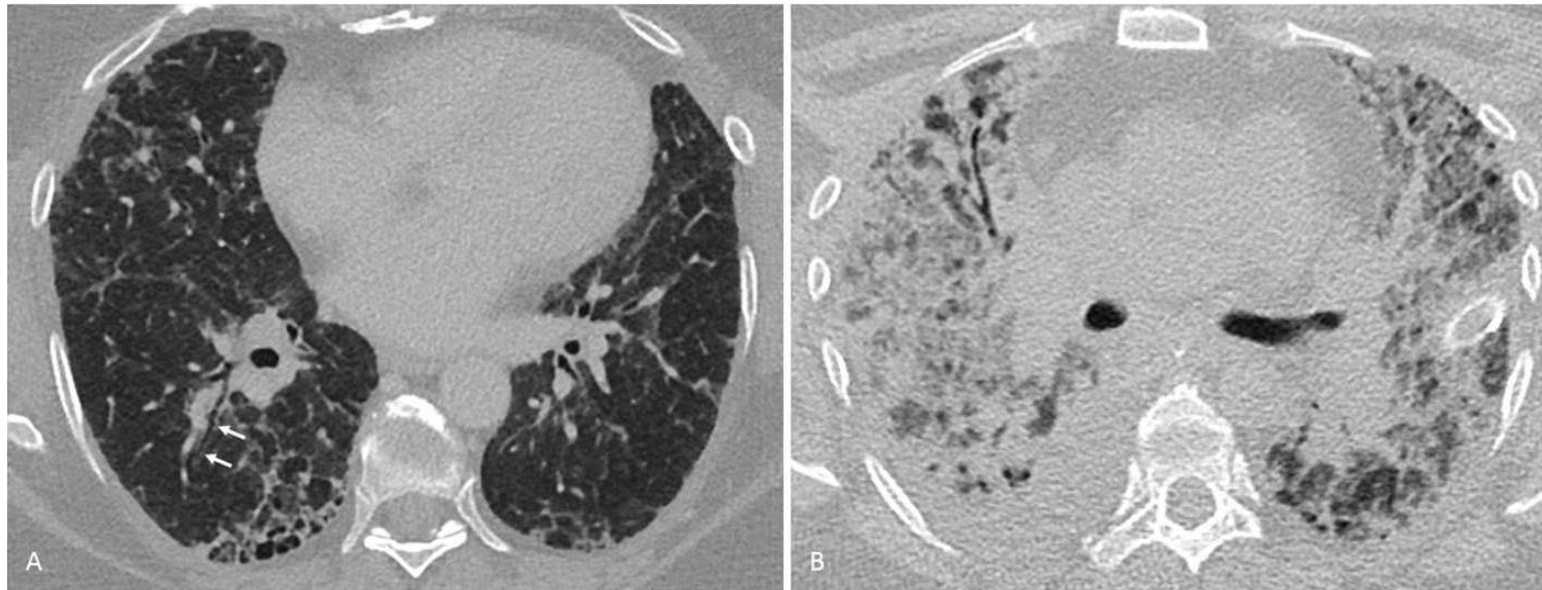
George E. Fragoulis^{1,2}, Elena Nikiphorou³, Jörg Larsen⁴, Peter Korsten⁵ and Richard Conway^{6*}



Methotrexate-induced pneumonitis in a 77-year-old man with rheumatoid arthritis. (A) Posterior-anterior chest radiograph immediately before the initiation of treatment. Following 10 days of methotrexate, the patient experienced progressive dyspnea and fever. Follow-up chest radiography showed bilateral heterogeneous opacities in all lung zones. (B) The patient was transferred to the intensive care unit for supportive treatment. High-dose glucocorticoids were administered and gradually withdrawn following clinical and radiological improvement. Initial high-resolution CT scanning showed diffuse infiltrates and bilateral patchy consolidations with only very limited ground-glass opacities (images not shown). (C) Seven months after stopping methotrexate, the changes of pulmonary toxicity had fully resolved

Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment

George E. Fragoulis^{1,2}, Elena Nikiphorou³, Jörg Larsen⁴, Peter Korsten⁵ and Richard Conway^{6*}

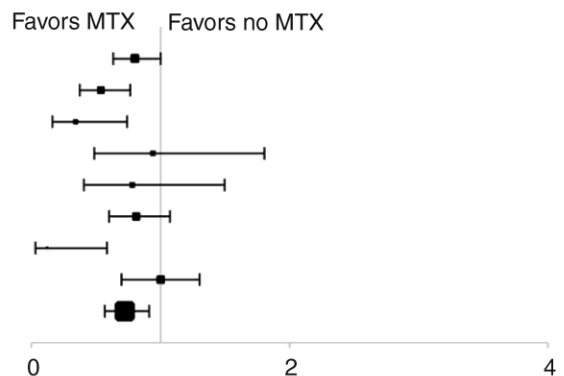


Interstitial lung disease in a 56-year-old woman with rheumatoid arthritis. (A) One millimeter transverse axial CT-section through the lung bases show subpleural honeycombing and early traction bronchiectasis (arrows), consistent with a usual interstitial pneumonia pattern. (B) Nine months later, the patient developed severe dyspnea at rest and required mechanical ventilation. On bronchoalveolar lavage, influenza A virus was found to be present. A follow-up CT now showed a small right-sided pleural effusion and multifocally confluent consolidation, partially obscuring equally patchy bilateral ground-glass opacification. A few thickened septae (crazy-paving pattern) could be delineated (not shown). These findings were consistent with a viral pneumonia. Despite extracorporeal membrane oxygenation therapy, the patient deceased.

MTX και καρδιακά συμβάματα σε ΡΑ, ΨΑ και ψωρίαση

All CVE

Bernatsky et al. 2005
Bozaite-Gluosniene et al. 2011
Choi et al. 2002
Greenberg et al. 2011
Nadareishvili et al. 2008
Suissa et al. 2006
van Halm et al. 2006
Wolfe et al. 2008

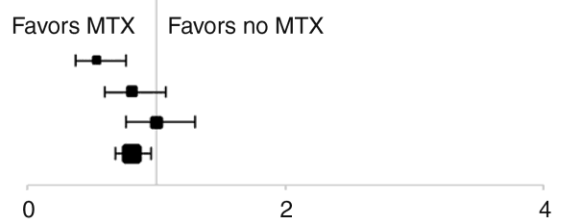


0.8 [0.6, 1.0]	20.5%
0.54 [0.37, 0.77]	15.8%
0.3 [0.2, 0.7]	6.8%
0.94 [0.49, 1.80]	8.7%
0.78 [0.40, 1.50]	8.6%
0.81 [0.60, 1.08]	18.3%
0.12 [0.02, 0.59]	2.0%
1.0 [0.7, 1.3]	19.2%
0.72 [0.57, 0.91]	100%

Heterogeneity: $Tau^2=0.06$; $Chi^2=17.68$, $df=7$ ($p=0.01$); $I^2=60\%$
Test for overall effect: $Z=2.69$ ($p=0.007$)

Myocardial infarction

Bozaite-Gluosniene et al. 2011
Suissa et al. 2006
Wolfe et al. 2008

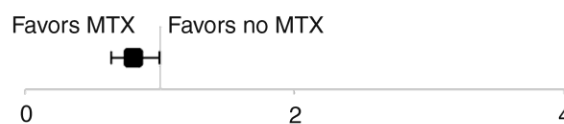


0.54 [0.37, 0.77]	22.3%
0.81 [0.61, 1.08]	35.3%
1.00 [0.77, 1.30]	42%
0.81 [0.68, 0.96]	100%

Heterogeneity: $Chi^2=7.47$, $df=2$ ($p=0.02$); $I^2=73\%$
Test for overall effect: $Z=2.45$ ($p=0.01$)

Congestive heart failure

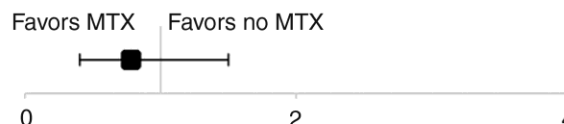
Bernatsky et al. 2005



0.8 [0.6, 1.0]	100%
-----------------------	-------------

Stroke

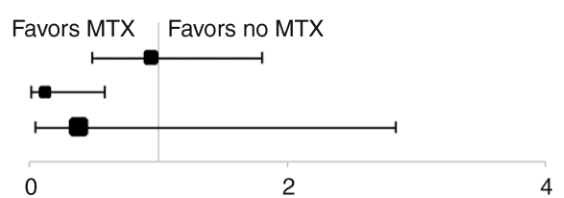
Nadareishvili et al. 2008



0.78 [0.40, 1.50]	100%
--------------------------	-------------

MACE

Greenberg et al. 2011
van Halm et al. 2006



0.94 [0.49, 1.80]	58.5%
0.12 [0.02, 0.59]	41.5%
0.38 [0.05, 2.84]	100%

CVE= cardiovascular event
MACE= major adverse
cardiac event

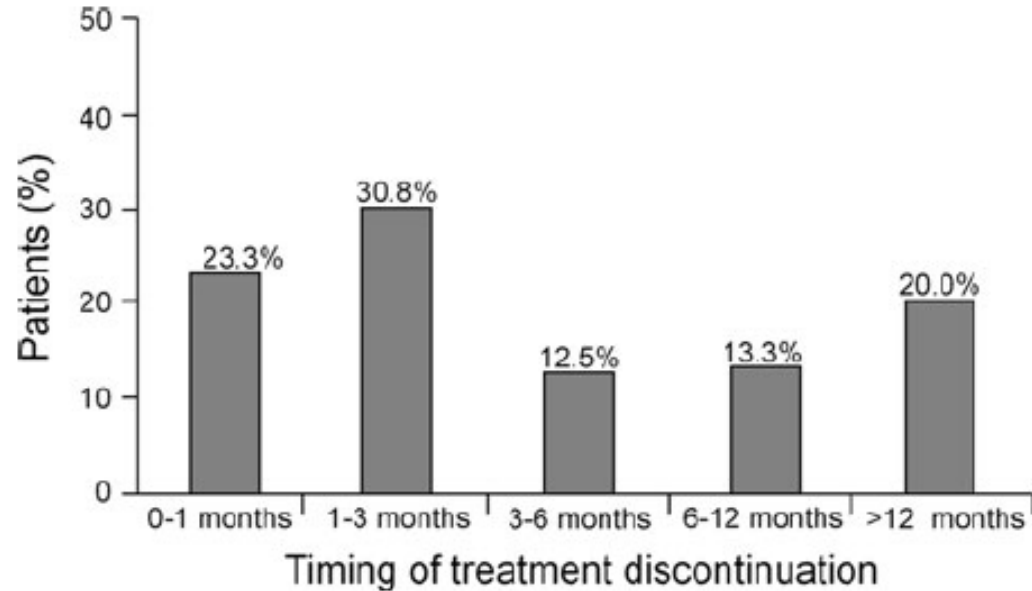
Identification of Risk Factors for Elevated Transaminases in Methotrexate Users Through an Electronic Health Record

Προγνωστικοί παράγοντες για αύξηση των τρανσαμινασών λόγω λήψης MTX:

- Παχυσαρκία (body mass index >30 kg/m²)
- Χοληστερόλη >240 mg/dl
- Αύξηση των τρανσαμινασών πριν τη χορήγηση MTX
- Συγχορήγηση βιολογικών παραγόντων
- Μη ταυτόχρονη χορήγηση φολικού οξέος

Ασθενής με αυτά τα χαρακτηριστικά και >3 παράγοντες συννοσηρότητας προβλέπεται να έχει 90% πιθανότητα αύξησης των τρανσαμινασών τους πρώτους 7 μήνες από την έναρξη αγωγής με MTX

Γαστρική δυσανεξία σαν αίτιο διακοπής της MTX



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

Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study

C.E. Lampropoulos¹, P. Orfanos², V.-K. Bournia¹, T. Karatsourakis¹, C. Mavragani¹,
D. Pikazis¹, M.N. Manoussakis¹, A.G. Tzioufas¹, H.M. Moutsopoulos¹,
P.G. Vlachoyiannopoulos¹

- 1403 ασθενείς με RA, 969 έλαβαν μόνο DMARDs, 434 με bDMARDs
- Ο κίνδυνος για οποιαδήποτε ΑΕ, ανεξαρτήτως βαρύτητας, ήταν περίπου διπλάσιος στα bDMARDs (HR 1.98)
- Μονοθεραπεία με MTX 681 ασθενείς, μέση δόση MTX 10.7 mg (\pm 1.9).
- Σε διαχωρισμό του δείγματος στα ≥ 10 mg ή υψηλότερη δόση (561 ασθενείς) έναντι κάτω των 10mg (120 ασθενείς), διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς στην χαμηλότερη δόση είχαν αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητο συμβάν σε σύγκριση με την ομάδα της υψηλότερης δόσης (HR=1.55, 95% CI: 1.12 to 2.13, p=0.008)

BSR Risk Stratification

Risk Factor	Score
Corticosteroid \geq 20 mg / day for more than 4 weeks	3
Corticosteroid \geq 5 mg to \leq 20 mg / day for more than 4 weeks	2
Cyclophosphamide at any dose IV or PO within the last 6 months	3
Taking leflunomide, methotrexate (count each medication as 1 point, if on both drugs = 2 patients)	1
One immunosuppressive medication, biologic/monoclonal or small molecule immunosuppressant	1
Two or more immunosuppressive medication, biologic/monoclonal or small molecule immunosuppressant	2
Any of the following: Age 70+, diabetes mellitus, lung condition, chronic kidney disease, heart disease, high blood pressure	1
Hydroxychloroquine, sulfasalazine alone or in combination	0

BSR Risk Stratification

≥ 3 points: Shielding: for people at the highest risk. Stay at home at all times and avoid all face-to-face contact for at least twelve weeks from today, except from carers and healthcare workers who you must see as part of your medical care

2 points: Self-isolating: for people at moderate risk. Stay at home and avoid all face-to-face contact outside your home, but you can still go out once a day for exercise

0-1 point: Social distancing is what everyone in the general population should be doing. You can still go out for essential shopping (food and medication) and attend work if you are an essential worker

A SARS-CoV-2 Infected IMID Patient?

Exposure to SARS-CoV-2

- HCQ, SSZ, and NSAIDs may be continued
- Immunosuppressants, non-IL-6 biologics, and JAK inhibitors should be stopped temporarily, pending a SARS CoV-2 negative result or after 2 weeks of no symptoms. The panel noted uncertainty re: temporarily stopping MTX or LEF in this situation.
- In select circumstances, as part of a shared decision-making process, IL-6-Ri may be continued

SARS-COV-2 Positive






- Regardless of COVID-19 severity, HCQ/CQ may be continued, but SSZ, MTX, LEF, immunosuppressants, non-IL-6 biologics, and JAK inhibitors should be stopped or held
- For patients with severe respiratory symptoms, NSAIDs should be stopped. Low consensus with regards to stopping NSAIDs in the absence of severe symptoms
- In select circumstances, as part of a shared decision-making process, IL-6-Ri may be continued

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



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

Συστάσεις για την χρήση της παρεντερικής MTX

Number	Recommendation	LE; GR; LA
1	The bioavailability of parenteral MTX is superior to that of orally administered MTX, especially at doses ≥ 15 mg/week	LE 2b; GR B-C; LA 100%
2	 In MTX-naïve patients the clinical efficacy of parenteral MTX is superior to that delivered orally (at doses of 15 mg/week)	LE 1b; GR A; LA 94%
3	 In patients with an inadequate response to oral MTX (15 mg/week), escalating the dose utilizing the parenteral route is clinically more effective	LE 2a; GR B; LA 94%
4	The safety and tolerability profile of MTX when delivered by the parenteral route is similar to that observed when it is administered orally	LE 1b; GR B; LA 100%
5	It is recommended that the use of parenteral MTX be considered in patients with highly active disease and in those who showed poor adherence to oral treatment, were taking multiple drugs or were obese, and to prevent dosing errors, always taking into account the preferences of the patient	LE 4; GR D; LA 100%
6	The recommendation is to follow the indications for the starting dose and increases and reductions applicable to the oral formulation	LE 5; GR D; LA 81%
7	 The panel recommends a dose of up to 25–30 mg/week of parenteral MTX	LE 5; GR D; LA 88%
8	 In accordance with the available pharmacokinetic data, the equivalences of the doses would be the same up to 15 mg; for 20 mg of oral MTX, the equivalent dose of parenteral MTX would be 15 mg and for 25 mg of oral MTX, 20 mg of parenteral MTX	LE 2b; GR B; LA 100%
9	Subcutaneous MTX can be cost-effective in early RA in MTX-naïve patients	LE 2a; GR B; LA 94%
10	 Parenteral administration can increase adherence to MTX	LE 2b; GR B; LA 94%
11	Education in self-administration results in a high rate of adherence to treatment, satisfaction, autonomy and favors correct administration	LE 2b; GR B; LA 100%

Συμπεράσματα

- Εβδομήντα έτη από τη σχεδίασή της και 32 από την εισαγωγή της στη θεραπεία της ΡΑ, δεν είναι επακριβώς γνωστός ο μηχανισμός δράσης της MTX
- Δόσεις μεγαλύτερες των 15mg/εβδομάδα δεν έχουν πλήρη και γραμμική απορρόφηση από του στόματος, οπότε θα πρέπει να προτιμάται η υποδόρια χορήγηση
- Μέγιστη δόση της MTX στην ΡΑ θεωρούνται τα 25-30mg την εβδομάδα
- Η υποδόρια χορήγηση πλεονεκτεί σε αποτελεσματικότητα και θα πρέπει πιθανώς να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς πριν χορηγηθούν βιολογικοί παράγοντες λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας