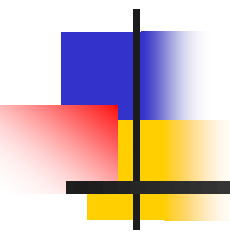


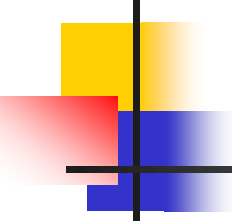
Επανεκτίμηση της Θέσης των DMARDs στη Θεραπευτική της RA

**Δρ. Παναγιώτης Αθανασίου
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
MSc Διοίκηση Μονάδων Υγείας
Συντονιστής Διευθυντής
Ρευματολογική Κλινική
Υπεύθυνος Ιατρείου Αυτοανόσων Νοσημάτων
Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»**

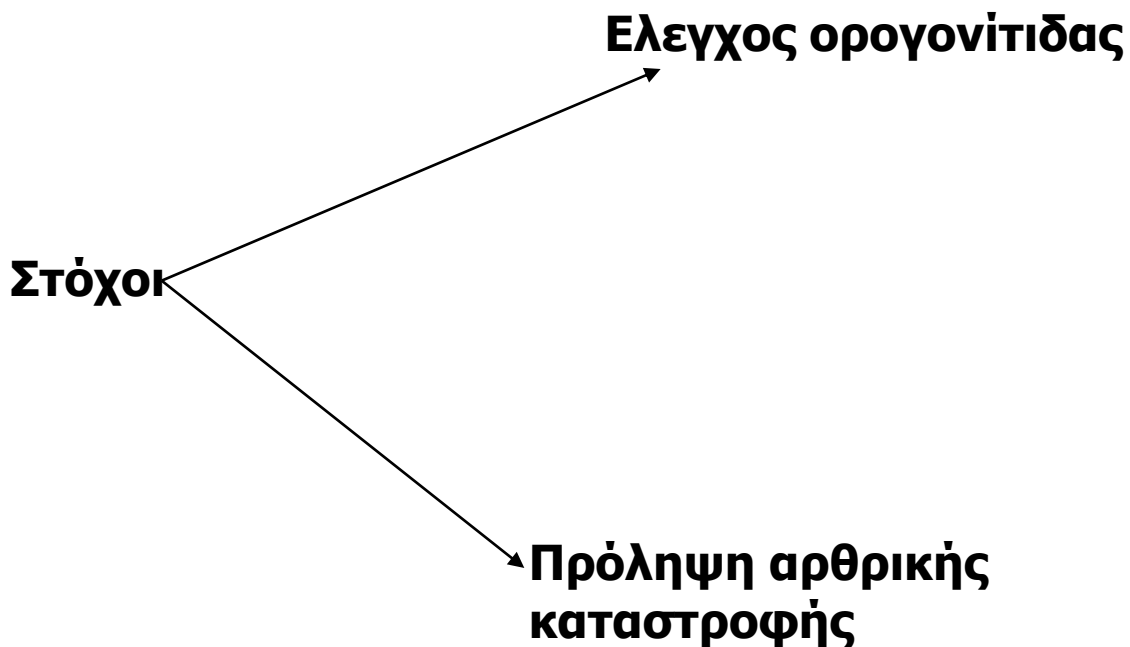


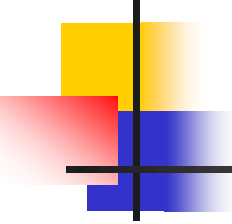
**Δεν υπάρχει σύγκρουση
συμφερόντων**

There is no conflict of interest

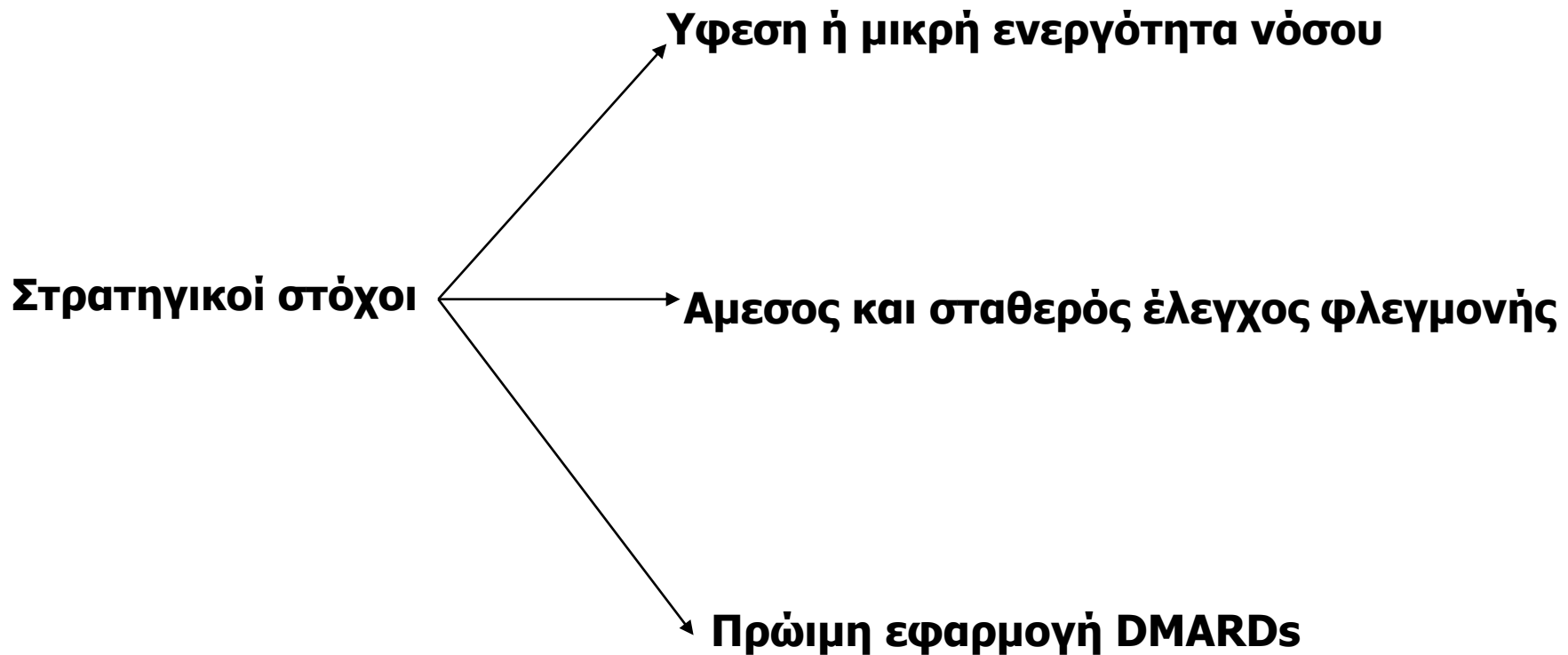


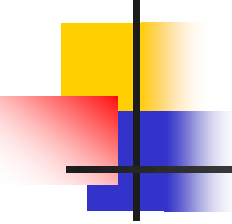
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα Θεραπεία





ΡΑ – Θεραπευτικοί Στόχοι

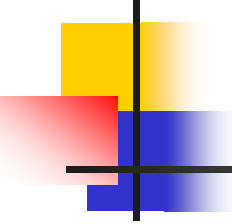




ΡΑ Θεραπευτικές Αρχές

- Πρώιμη αναγνώριση – διάγνωση
- Αντιμετώπιση από ειδικό
- Πρώιμη χρήση DMARDs
- Tight control
- Συμπληρωματική μόνο χρήση ΜΣΑΦ – κορτικοστεροειδών

*Anderson et al, Arthritis Rheum 2000
Schoels et al, Ann Rheum Dis 2010*

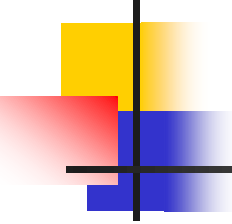


ΡΑ

Επιλογή Θεραπευτικής Αγωγής

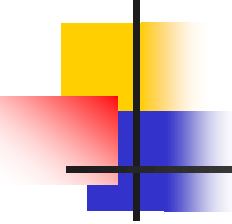
- **Εξαρτάται από**
 - **ενεργότητα νόσου**
 - **στάδιο νόσου**
 - **διοικητικούς περιορισμούς**
 - **προτίμηση ασθενούς**

Goekoop-Ruiterman et al, Arthritis Rheum 2005



ΡΑ - ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ DMARDs

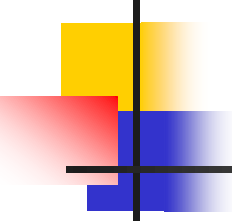
- Μεθοτρεξάτη
- Υδροξυχλωροκίνη
- Σουλφασαλαζίνη
- Λεφλουνομίδη
- Κυκλοσπορίνη



ΡΑ

Αρχική Αντιμετώπιση Ενεργού Νόσου

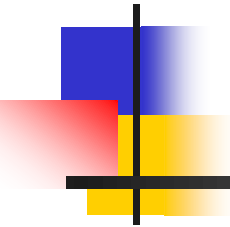
- **MTX**
 - αν αδυναμία λήψης MTX
- **λεφλουνομίδη**
- **σουλφασαλαζίνη**
- **μονοθεραπεία με αντιTNFα**
- **συμπληρωματικά** → **ΜΣΑΦ-κορτικοστεροειδή**



ΡΑ

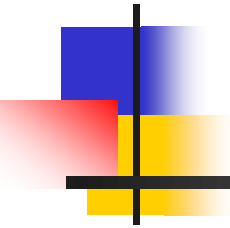
Αντιμετώπιση ενεργού νόσου

- **Αν ανεπαρκής έλεγχος μετά 3-6 m MTX μονοθεραπεία**
- **Συνδυασμένη θεραπεία**

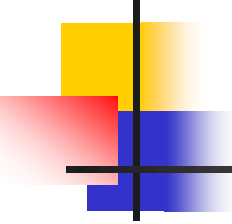


Συνθετικά DMARDs

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

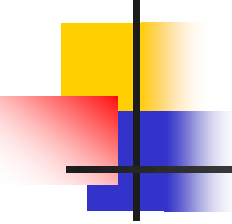


Μεθοτρεξάτη



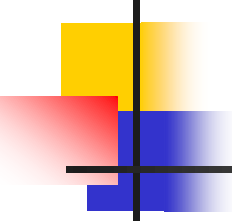
Μεθοτρεξάτη

- Αρχική θεραπεία εκλογής στην ενεργό ΡΑ
- *Είναι το φάρμακο βάσης*



Μεθοτρεξάτη

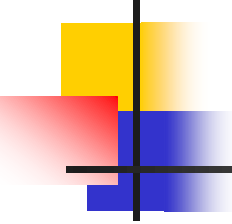
- **Αντενδείξεις**
 - **Επιθυμία κύησης**
 - **Κύηση**
 - **Ηπατική νόσος ή υπερβολική χρήση alcohol**
 - **Νεφρική βλάβη $GFR < 30$ ml/min**



Μεθοτρεξάτη

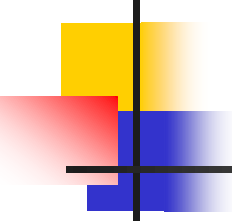
Δοσολογία

- Αρχική δόση 7.5 mg/wk – 15 mg/wk
- ↑ κατά 2.5-5 mg/wk μετά 4 wks



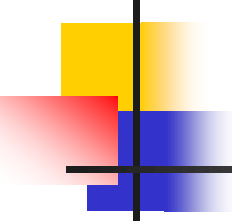
Μεθοτρεξάτη

- Σε αρχικές μελέτες με ταχεία αύξηση δόσης MTX σε 20 mg/wk κατόπιν θεραπείας επί 3 m 30% των ασθενών επέτυχαν DAS28<3.2



Μεθοτρεξάτη

- Σε ασθενείς με δυσανεξία MTX από το πεπτικό ή oral MTX μη αποτελεσματική υποδόρια MTX



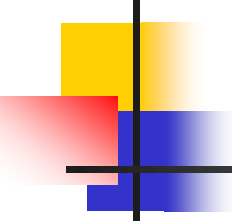
Μεθοτρεξάτη

- Παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες από μυελό οστών, ήπαρ, πνεύμονες

Μεθοτρεξάτη

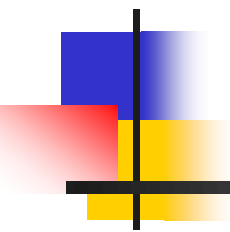
Σύγκριση με άλλα DMARDs

- Ταχύτερη έναρξη δράσης
- Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα
- Μεγαλύτερη ανοχή
- Μεγαλύτερη ασφάλεια μακροχρόνια
- Βελτιώνει την επιβίωση
- Βελτιώνει θνητότητα από καρδιαγγειακό και συνολική θνητότητα



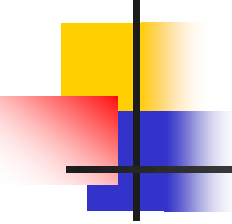
Μεθοτρεξάτη Συνδυασμός

- **Μπορεί να συνδυασθεί με**
 - **SSZ**
 - **HCQ**
 - **SSZ+XCQ**
 - **Βιολογικό DMARD**



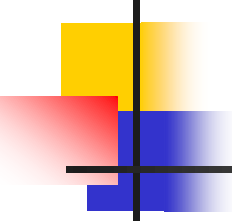
A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial.

Nam et al, Ann Rheum Dis 2014



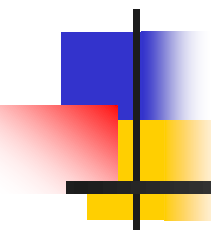
The Empire Study

- **OBJECTIVE** To compare the efficacy of etanercept (ETN) and methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy for remission induction in patients with early inflammatory arthritis.
- **METHODS** In a 78-week multicentre randomised placebo-controlled superiority trial, 110 DMARD-naïve patients with early clinical synovitis (≥ 1 tender and swollen joint, and within 3 months of diagnosis) and either rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies or shared epitope positive were randomised 1:1 to receive MTX+ETN or MTX+placebo (PBO) for 52 weeks. Injections (ETN or PBO) were stopped in all patients at week 52. In those with no tender or swollen joints (NTSJ) for >26 weeks, injections were stopped early. If patients had NTSJ >12 weeks after stopping the injections, MTX was weaned. The primary endpoint was NTSJ at week 52.

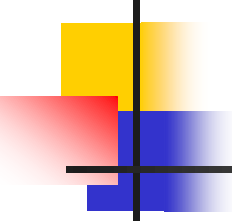


The Empire Study

- **RESULTS** No statistically significant difference was seen for the primary endpoint (NTSJ at week 52 (32.5% vs 28.1% [adjusted OR 1.32 (0.56 to 3.09), $p=0.522$]) in the MTX+ETN and MTX+PBO groups, respectively). The secondary endpoints did not differ between groups at week 52 or 78. Exploratory analyses showed a higher proportions of patients with DAS28-CRP<2.6 in the MTX+ETN group at week 2 (38.5% vs 9.2%, adjusted OR 8.87 (2.53 to 31.17), $p=0.001$) and week 12 (65.1% vs 43.8%, adjusted OR 2.49 (1.12 to 5.54), $p=0.026$).
- **CONCLUSIONS** In this group of patients with early inflammatory arthritis, almost a third had no tender, swollen joints after 1 year. MTX+ETN was not superior to MTX monotherapy in achieving this outcome. Clinical responses, however, including DAS28-CRP<2.6, were achieved earlier with MTX+ETN combination therapy.

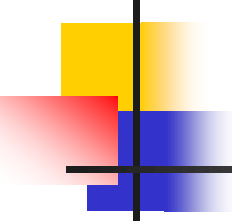


Λεφλουνομίδη



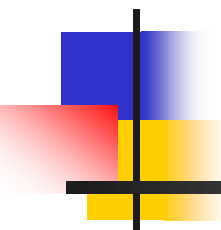
Λεφλουνομίδη

- **Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX**

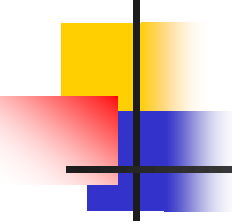


Λεφλουνομίδη Συνδυασμός

- **MTX + LEF**
- **LEF + cyclosporine**
- **LEF + αντιTNFα**
- **LEF + rituximab**

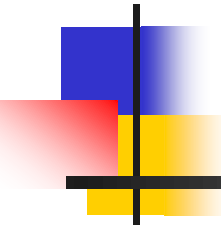


Σουλφασαζίνη

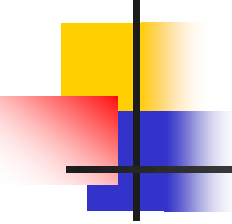


SSZ

- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί δυσανεξίας στη MTX
- Σε συνδυασμό με MTX

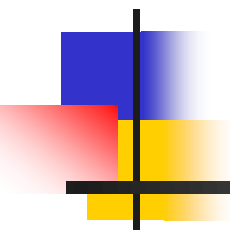


Υδροξυχλωροκίνη

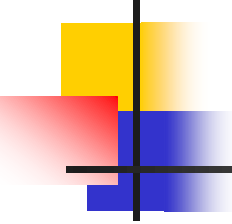


HCQ

- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί δυσανεξίας στη MTX
- Σε συνδυασμό με MTX



Κυκλοσπορίνη

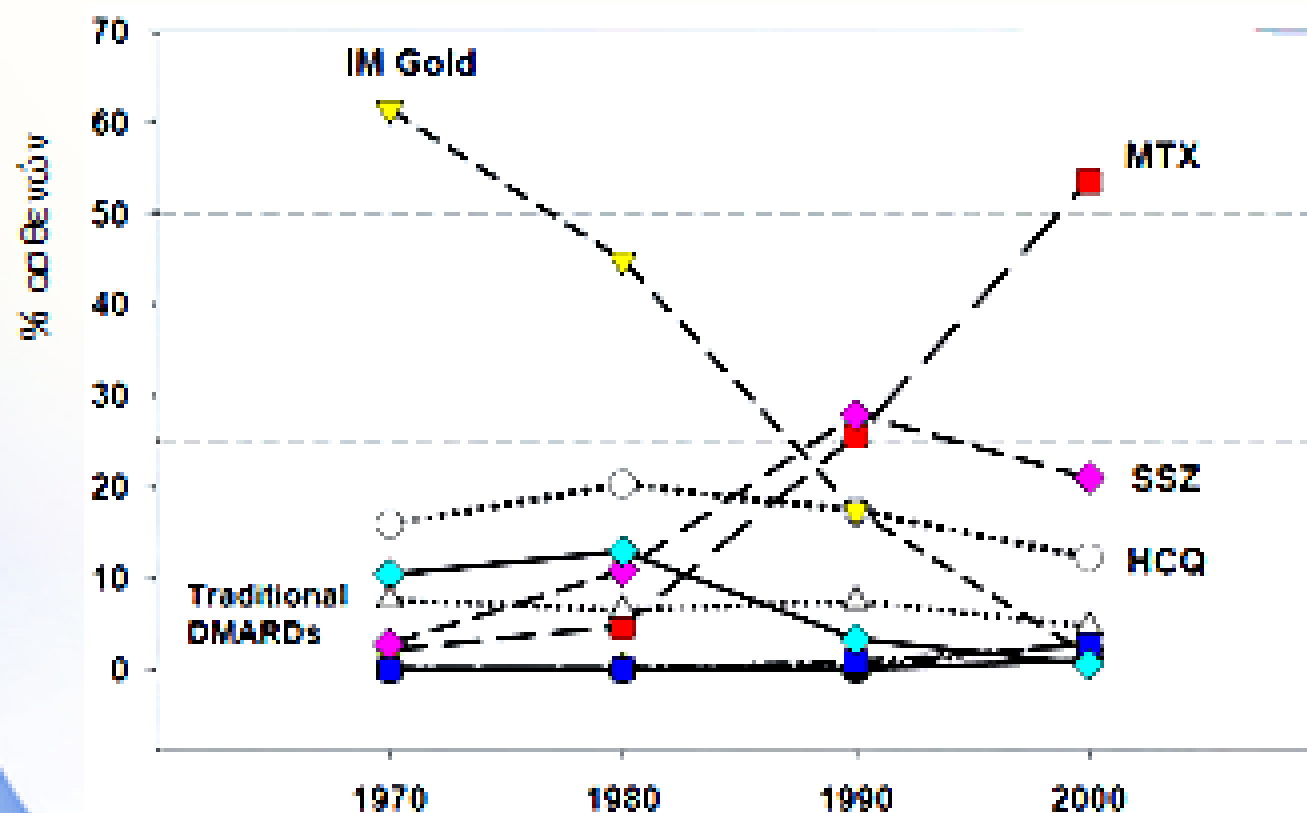


Κυκλοσπορίνη

- Ο συνδυασμός MTX+κυκλοσπορίνη πιο αποτελεσματικός από ένα έκαστο των φαρμάκων μόνο του
- Προσοχή στη νεφρική λειτουργία



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



Η μεθοτρεξάτη αποτελεί τη βάση της θεραπείας της
ρευματοειδούς αρθρίτιδας

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

EULAR RECOMMENDATIONS

Recommendations

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacy of methotrexate in comparison to biologics in rheumatoid arthritis

R. Rau

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

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

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

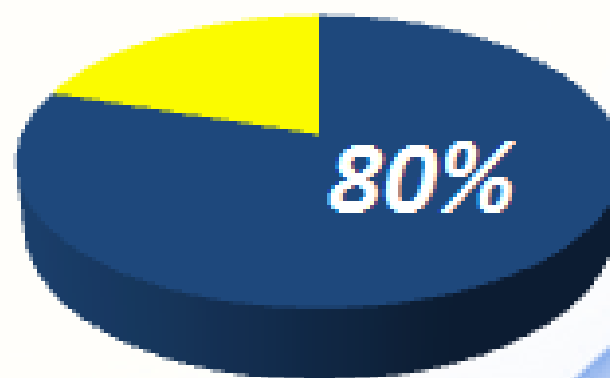
- Υψηλότερες αρχικές δόσεις MTX (12.5-20 mg/εβδομάδα) έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικές από μικρότερες δόσεις (5-10 mg/εβδομάδα) χωρίς πρόσθετη τοξικότητα
- Η κλινική αποτελεσματικότητα της MTX είναι δοσο-εξαρτώμενη

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

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

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

- συμμόρφωση για >4 έτη συνεχούς χορήγησης
- μη συμμόρφωση

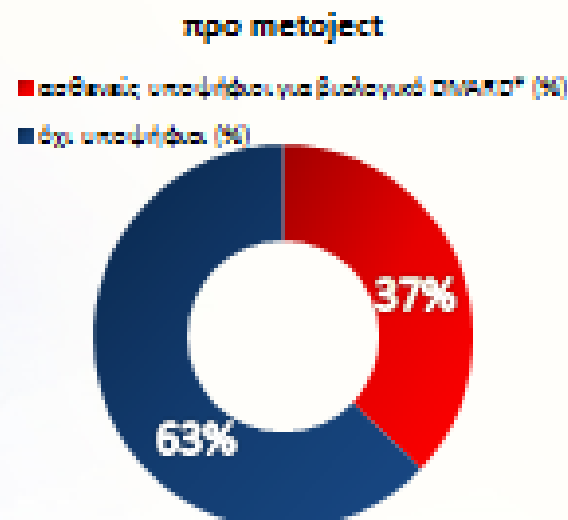


N=150 ασθενείς

USE OF PARENTERAL METHOTREXATE SIGNIFICANTLY REDUCES THE NEED FOR BIOLOGICAL THERAPY

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

Προοπτική μελέτη 30 ασθενών με μέση διάρκεια νόσου 13.3 έτη που διέκοψαν την per os MTX εξαιτίας είτε ανεπαρκούς ανταπόκρισης (N=23) είτε ανεπιθύμητων ενεργειών (N=7)



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

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

Φαρμακοκινητική της MTX

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

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

Συμπεράσματα

Έναρξη με SC MTX



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



Προσθήκη βιολογικού παράγοντα

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

MIKE J. L. PETERS,¹ VOKKO P. VAN HALM,² ALEXANDRE E. VOSKUYL,³ YVO M. SMULDERS,⁴ MAARTEN BOERS,⁴ WILLEM F. LEMS,⁵ MARJOLEIN VISSER,⁶ COEN D. A. STEHOUWER,⁴ JACQUELINE M. DEKKER,³ GIEL NIJELS,³ ROB HEINE,³ BEN A. C. DIJKMANS,² AND MICHAEL T. NURMOHAMED¹

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

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

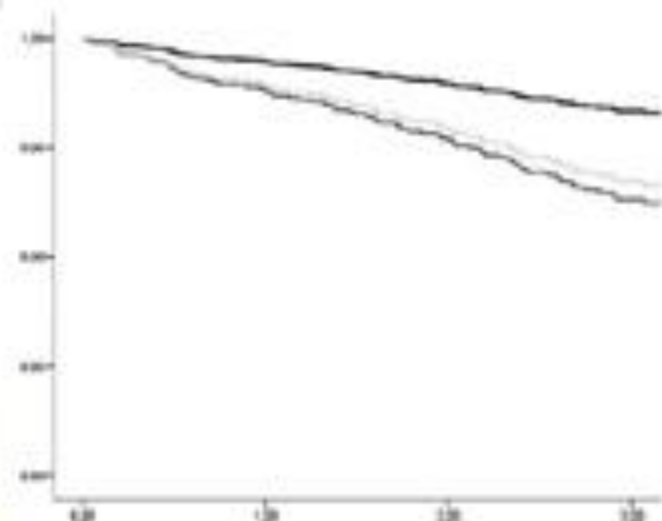


Figure 2. Cardiovascular event-free probability to 3 years among nondiabetic controls (black line), patients with type 2 diabetes mellitus (DM) (light grey line), and nondiabetic patients with rheumatoid arthritis (RA) (dark grey line). The hazard ratios for the nondiabetic controls and patients with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

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

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



ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 50, No. 3, March 2008, pp 637-649
DOI 10.1002/art.21289
© 2008, American College of Rheumatology

Arthritis & Rheumatism

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

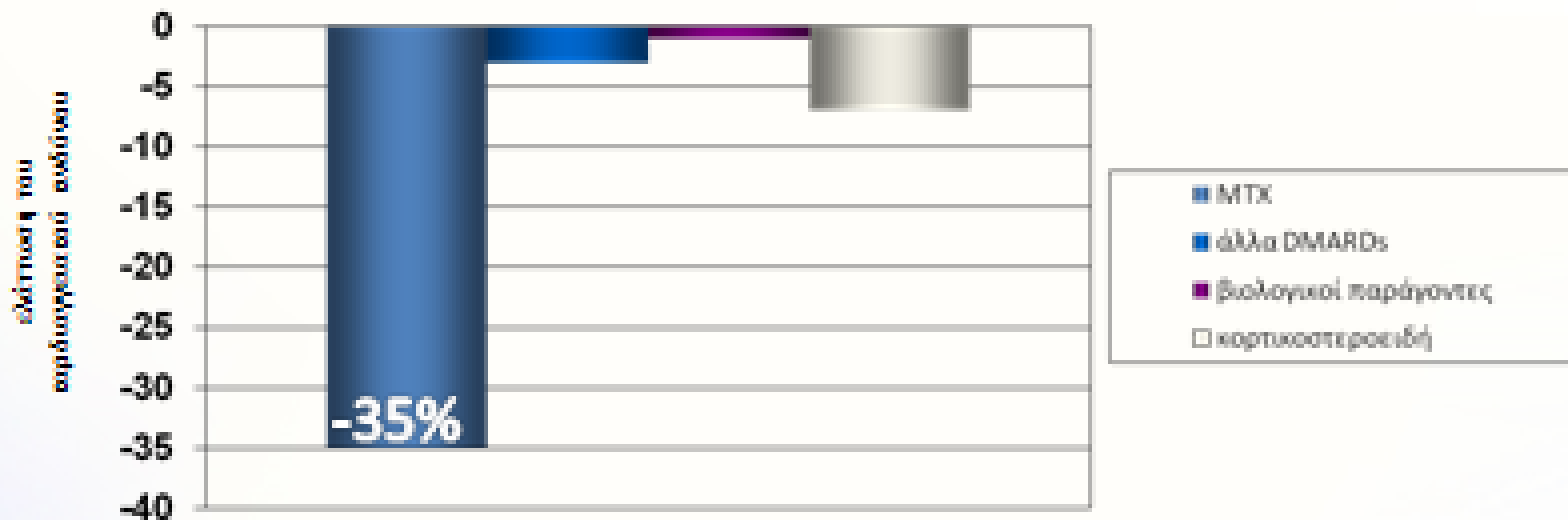
EDITORIAL

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

Sherine E. Gabriel

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

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



ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 50, No. 3, March 2008, pp 637-649
DOI 10.1002/art.21289
© 2008, American College of Rheumatology

Arthritis & Rheumatism

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

EDITORIAL

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

Sherine E. Gabriel

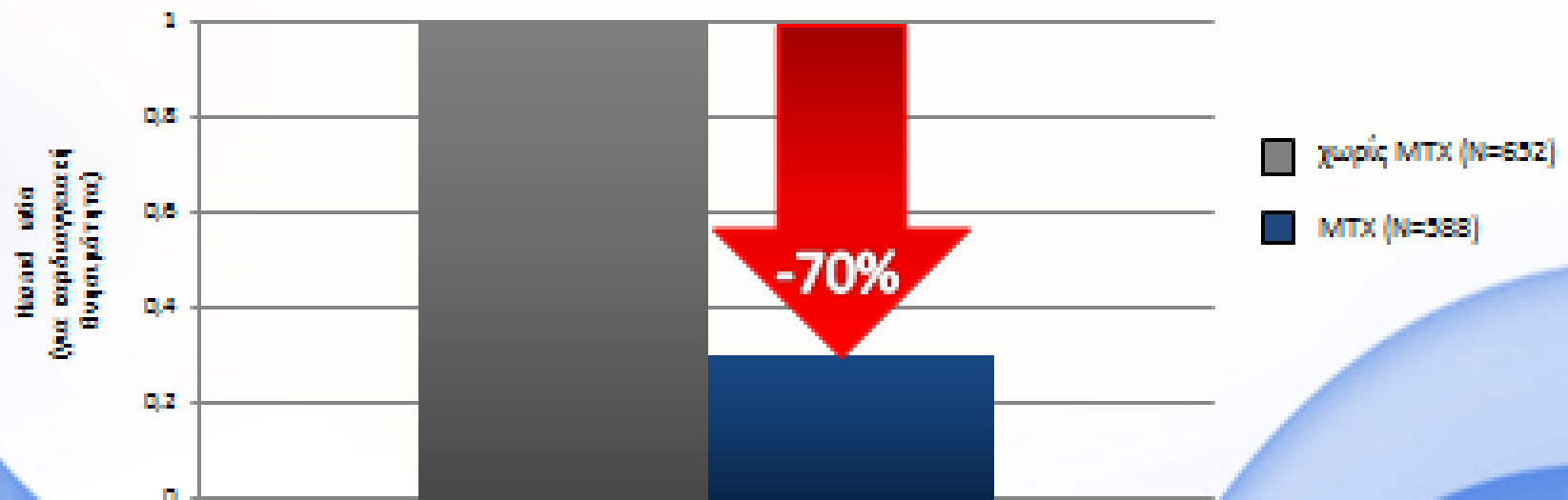
Η MTX οδηγεί σε ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 70%

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

Articles

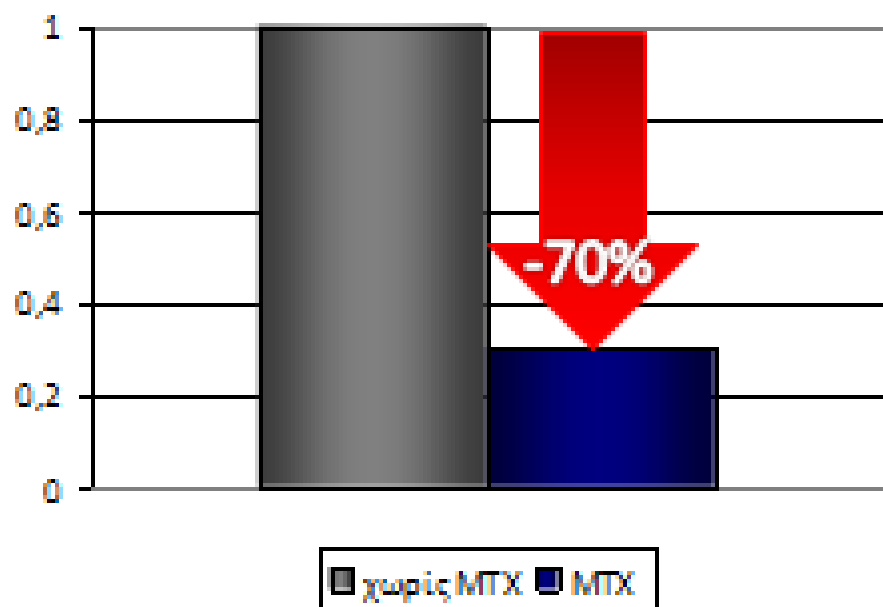
③ Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study

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

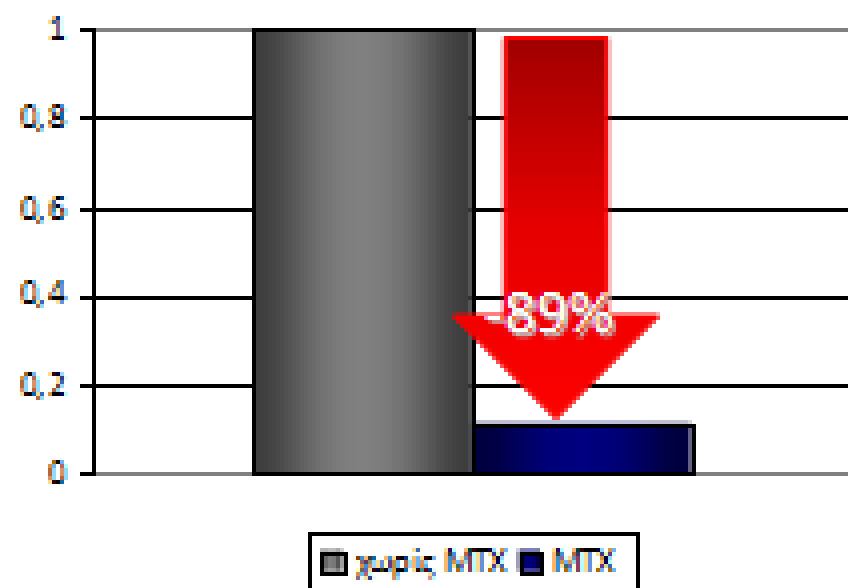


"MTX use is associated with a reduced risk of CVD events in patients with RA"

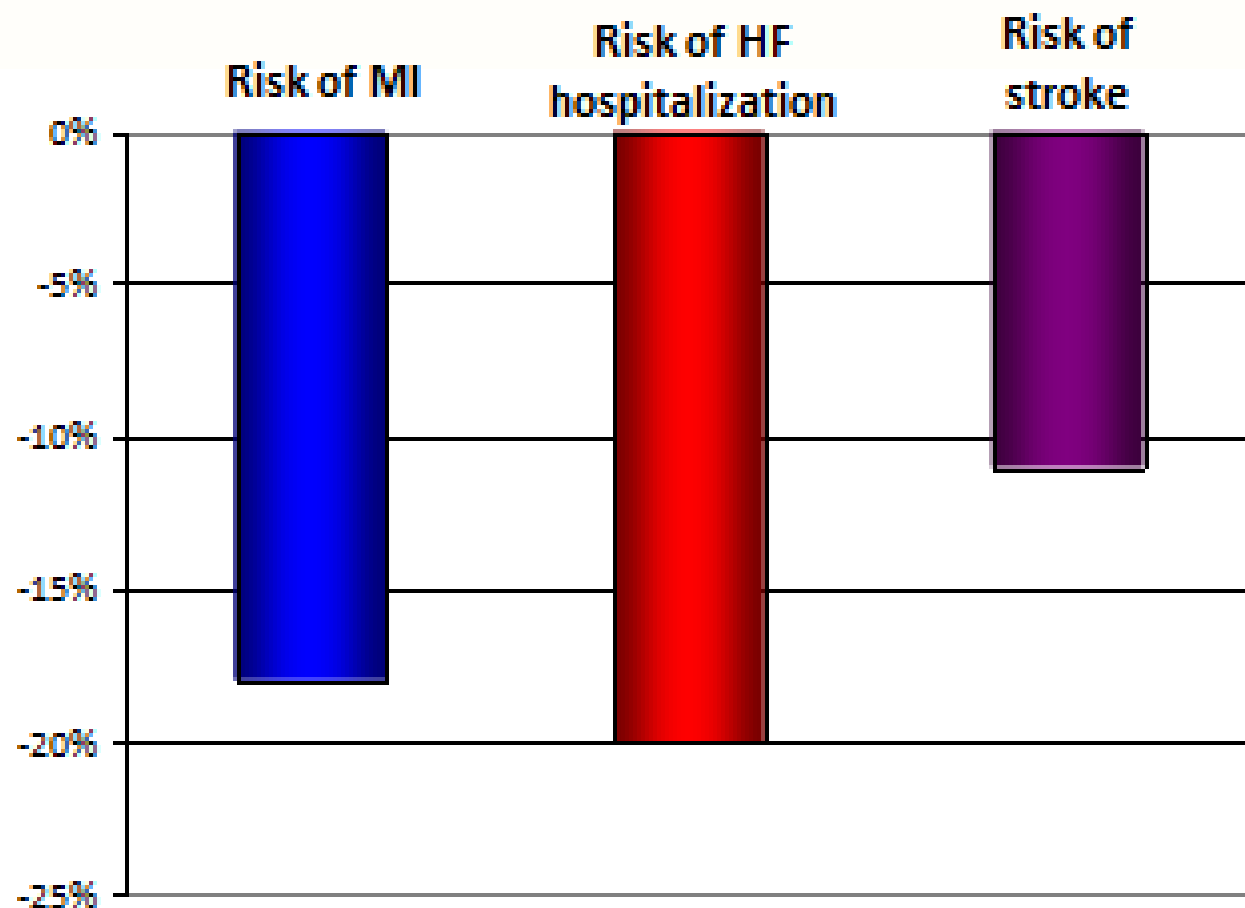
CVD mortality



All CVD events



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



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

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

¹Department of Rheumatology, Dudley Group of Hospitals NHS Trust, Russells Hall Hospital, Dudley, West Midlands, DY1 2HQ, UK
²MRC Epidemiology Unit, Manchester University, Oxford Road, Manchester, M13 9PT, UK

Corresponding author: George D Kitas, g.d.kitas@dgh.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/ar2785)

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”

Cost-Effectiveness of Biologic Response Modifiers Compared to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

GABRIELLE VAN DER VELDE,¹ BA' PHAM,² MÁRCIO MACHADO,² LUCIANO IERACI,²
WILLIAM WITTEMAN,² CLAIRE BOMBARDIER,¹ AND MURRAY KRAHN²

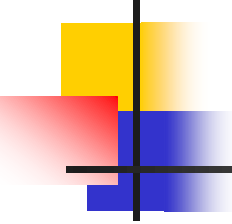
Economic evidence suggests that biologics are not cost effective compared to DMARDs for RA in adults at a cost-effectiveness threshold of \$50,000 per QALY. There is

Review Article

Cost Effectiveness Analysis of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review Literature

**Maurizio Benucci,¹ Gianantonio Saviola,² Mariangela Manfredi,³
Piercarlo Sarzi-Puttini,⁴ and Fabiola Atzeni^{4,5}**

Conventional DMARDs are much less expensive than biological DMARDs and, in many cases, can lead to similar control of disease activity, particularly in early RA. The goal for all patients should be to obtain remission or at least a low level of disease activity using the most cost-effective therapy possible.



Συμπεράσματα

- Στη ΡΑ η πρώιμη εισαγωγή συνθετικών DMARDs είναι απαραίτητη για
 - τον έλεγχο της νόσου
 - την πρόληψη της αρθρικής καταστροφής
- Η μεθοτρεξάτη
 - είναι η θεραπεία βάσης στη ΡΑ
 - βελτιώνει τη συνολική και καρδιαγγειακή θνητότητα
- Η ενέσιμη μεθοτρεξάτη εξασφαλίζει τον έλεγχο της νόσου με τρόπο
 - αποδεκτό από τον ασθενή
 - αποτελεσματικό
 - οικονομικά αποδεκτό