

Optimalizace léčby MTX

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
Revmatologický ústav Praha

Klinická konference 19.11.2021

Obsah přednášky

- Účinnost MTX
 - časná a pozdní RA
- Vliv na komorbidity
- Forma podávání MTX p.o. vs. MTX s.c.
- Strategie podávání MTX
 - MTX mono vs. MTX + csDMARD
 - MTX + bDMARD vs. MTX
 - MTX + bDMARD vs. bDMARD
 - MTX + tsDMARD vs. tsDMARD
- Bezpečnost a monitorování

Doporučení pro užívání MTX (3E iniciativa)

Vyšetření před léčbou

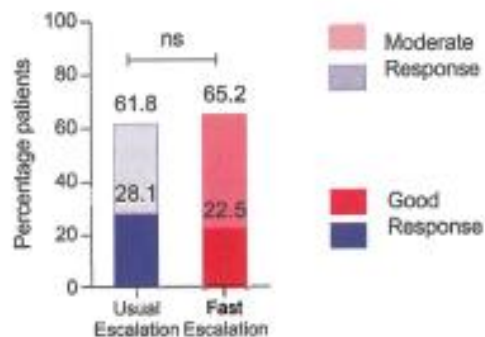
- skrínink na rizikové faktory toxicity (včetně alkoholizmu)
- vzdělání pacienta
- ALT, AST, bilirubin, krevní obraz, kreatinin
- rtg plic (během posledního roku)
- hepatitida B, C
- ke zvážení:
 - těhotenský test
 - HIV
 - glykémie
 - profil lipidů

Doporučené dávkování MTX

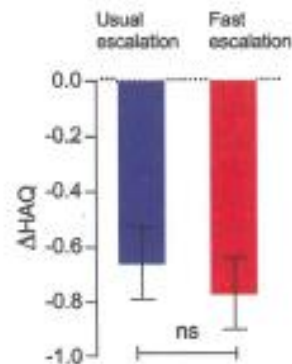
- zahájení léčby 10-15 mg týdně
- eskalace dávky každé 2-4 týdny do 25-30 mg / týden
 - při parenterální aplikaci oproti p.o. vyšší účinnost a méně GIT nežádoucích účinků
 - ukončit léčbu 3 měsíce před koncepcí
 - 5 mg kyseliny listové týdně
- Udržet nasazenou maximální dávku 8-12 týdnů, pak rozhodnout o účinnosti

Srovnání dvou eskalačních strategií MTX u aktivní RA

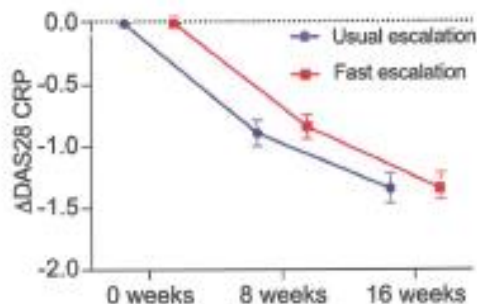
A EULAR response 16 wk



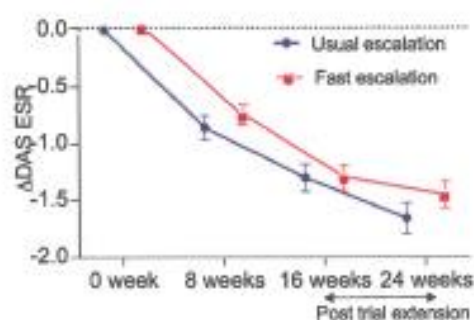
B Δ HAQ 16 wk



C Δ DAS28 CRP

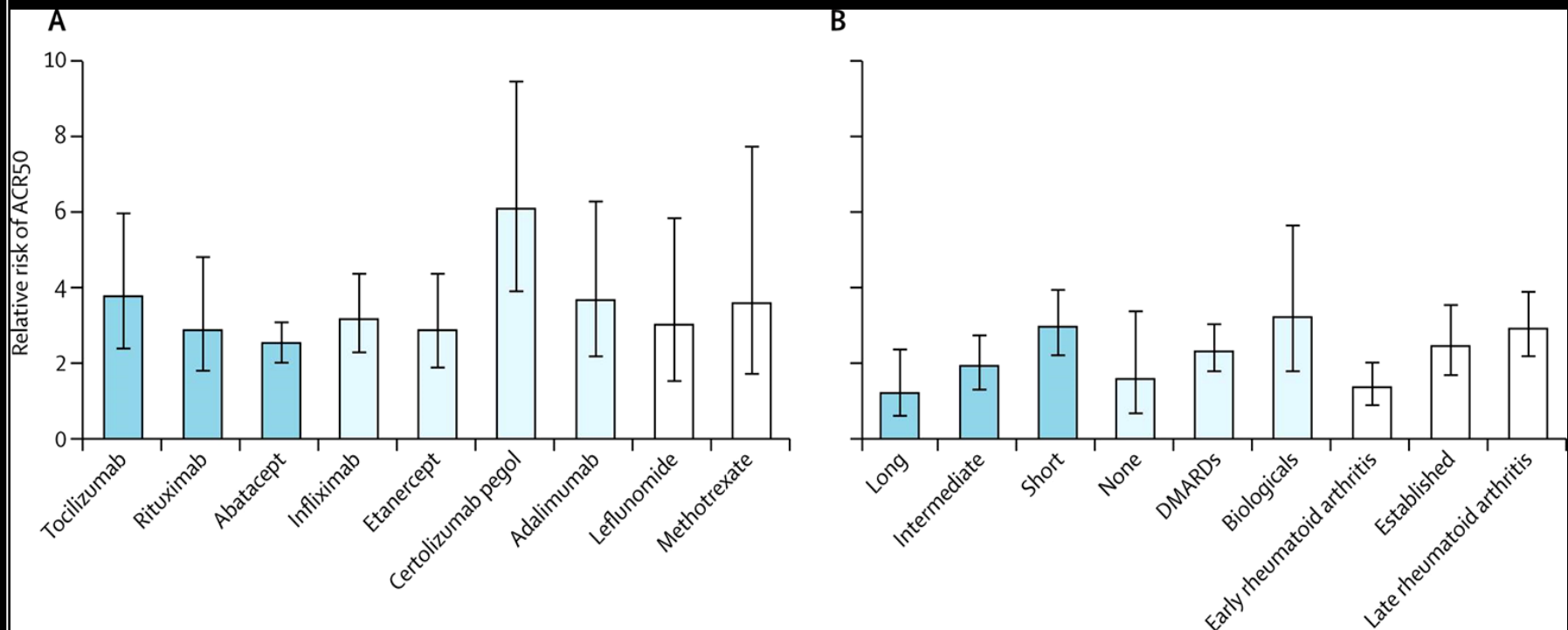


D Δ DAS28 ESR



- **Obvyklá eskalace** 15 mg bazálně a eskalace je o 5 mg každé 4 týdny.
- **Rychlá eskalace** 15 mg bazálně a o 5 mg každé 2 týdny.
- Maximální dávka 25 mg týdně.

Účinnost biologických léků a MTX v randomizovaných, kontrolovaných studiích (ACR 50)



Subkutánní vs. perorální MTX

ACR odpověď po 24 týdnech

	ACR 20	ACR 50	ACR 70
MTX s.c.	78 %	62 %	41 %
MTX p.o.	70 %	59 %	33 %
p	0,02	0,11	0,03

Signifikantní zlepšení ACR 20 a ACR 70 během s.c. terapie
(*Wilcoxon-Mann-Whitney test, $p < 0,05$*)

Metaanalýza účinnosti subkutánního MTX

- Subkutánní MTX účinnější než perorální MTX^{1, 2}
- Switch z perorálního MTX na subkutánní účinnější³
- Subkutánní MTX – nižší výskyt nauzey a průjmu
- Subkutánní MTX – stejný výskyt dyspepsie, zvracení, bolesti hlavy, selhávání léčby

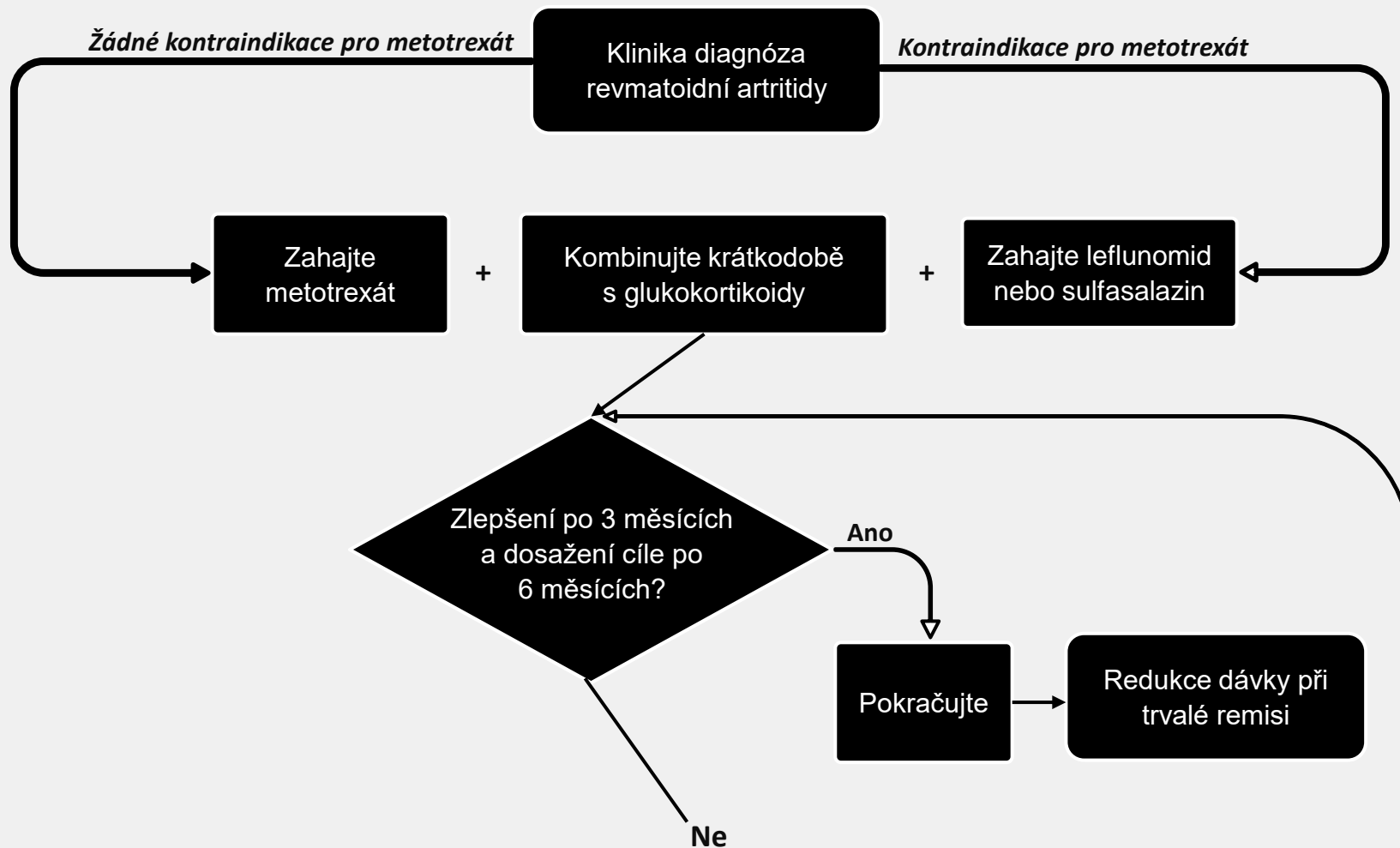
1. Vena, et al. 2018
2. Haslewood, 2016
3. Li, 2016

Kdy je s.c. MTX indikován?

- nedostatečná účinnost maximálně tolerovaných p.o. dávek
- GI intolerance
- indikace vyšších dávek MTX
- indikace parenterálního MTX s obtížným přístupem do aplikačního centra
- kontraindikace i.m. aplikace (antikolagulační léčba)
- aktivní RA s negativními prognostickými rysy

EULAR doporučený algoritmus léčby RA 2019

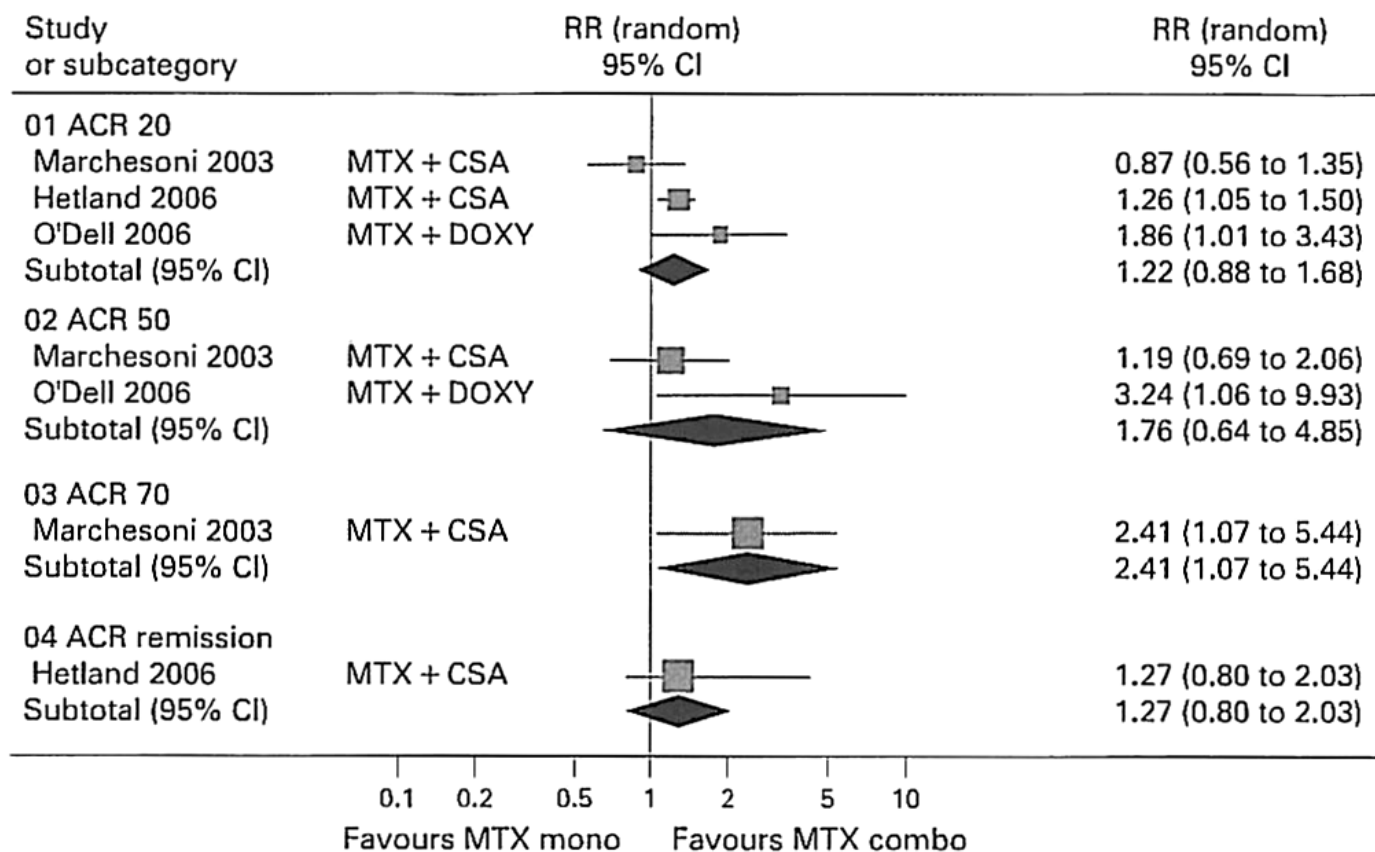
Fáze I



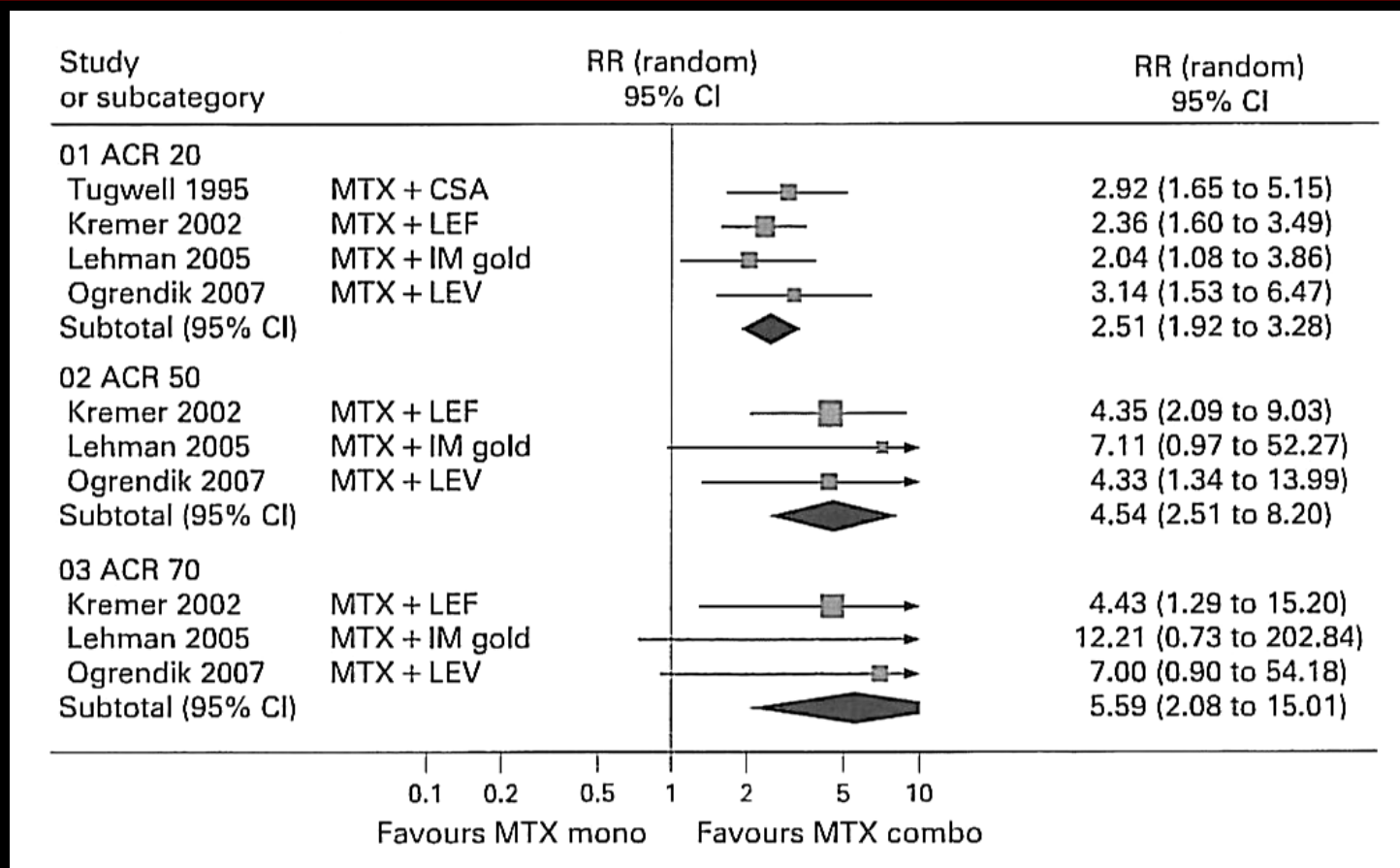
EULAR Doporučení – MTX má být částí první léčebné strategie RA

- U DMARD naivních pacientů je poměr účinnost / toxicita lepší u monoterapie MTX než při kombinaci více DMARD konvenčních léků. MTX má být považován za kotevní lék, pokud není dosaženo při monoterapii MTX účinné kontroly nemoci.

Srovnání účinnosti monoterapie MTX oproti kombinacím u MTX naivních pacientů



Srovnání účinnosti monoterapie MTX oproti kombinacím u MTX selhávajících pacientů



Kombinace csDMARDs a MTX

- **Nebyly nalezeny přesvědčivé důkazy o přínosu kombinace csDMARDs nad monoterapií MTX**
- **CareRA** – hodnocení po 16 týdnech a po roce
 - 98 COBRA Classic MTX 15 mg/t + SAS 2g + 60mg Prednisonu (↓ na 7,5 mg od 7. týdne)
 - 98 COBRA Slim MTX 15 mg /t + 30 mg Prednisonu
 - 94 COBRA Avant-Garde MTX 15 mg/t + LFN 10 mg + 30 mg Prednisonu (↓ na 5 mg od 6. týdne)

(Verschueren P et al. Ann Rheum Dis 2015; Verschueren P et al. Ann Rheum Dis. 2017)
- **COBRA-light** - po 26 týdnech
 - MTX + SAS + GK
 - MTX + GK

(den Uyl D et al. Ann Rheum Dis 2014)
- **tREACH** - nebyl rozdíl v aplikaci GK ani kombi vs mono
 - MTX 25mg/t + SAS + HCQ + i.m. GK
 - MTX + SAS + HCQ + p.o. GK
 - MTX + p.o. GK

(de Jong PH et al. Ann Rheum Dis 2014)
- **TEAR** - pacienti s časnou RA se špatnou prognózou
 - MTX
 - MTX + etanercept
 - MTX + SAS + HCQ

(O'Dell JR et al. Arthritis Rheum. 2013)

Kombinace MTX + bDMARDs vs. MTX

Potvrzena vyšší účinnost bDMARDs + MTX než monoterapie MTX

- Lepší klinická účinnost

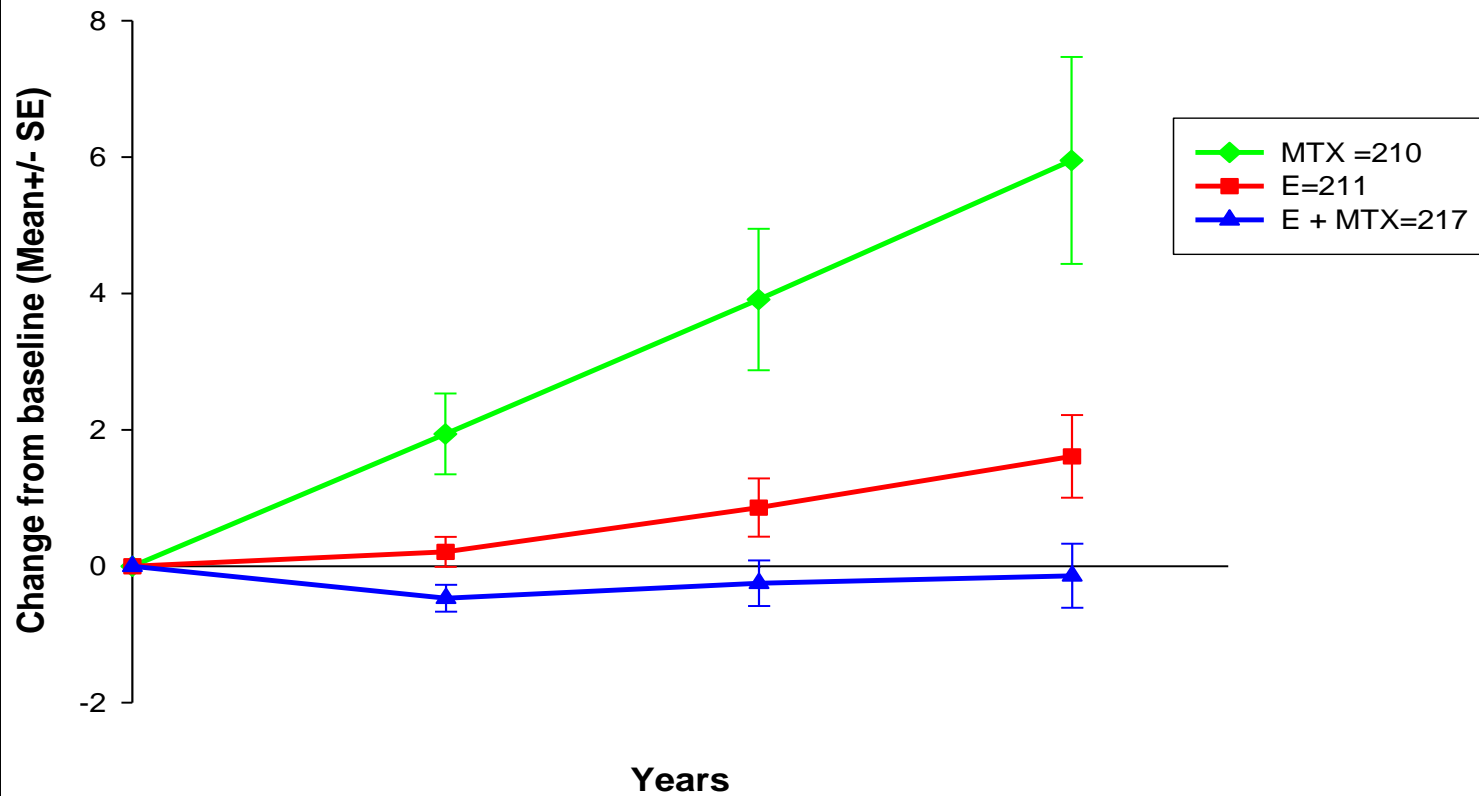
*(Emery P et al. the C-EARLY Ann Rheum Dis 2015;
Burmester GR et al. FUNCTION Ann Rheum Dis. 2016;
Detert J et al. HIT HARD Ann Rheum Dis. 2013;
Takeuchi T et al. HOPEFUL Ann Rheum Dis. 2014;
Atsumi T et al. C-Opera Ann Rheum Dis 2014;
Bijlsma JW et al. U-Act-Early Strategy Study. Ann Rheum Dis 2015;
Emery P et al. AVERT Ann Rheum Dis 2015)*

- Menší rtg progresse

*(Emery P et al. the C-EARLY Ann Rheum Dis 2015;
Burmester GR et al. FUNCTION Ann Rheum Dis. 2016;
Takeuchi T et al. HOPEFUL Ann Rheum Dis. 2014;
Atsumi T et al. C-Opera Ann Rheum Dis 2014)*

Studie TEMPO

Rok 3: Změna v TSS



*p < 0.05, E vs. MTX

†p < 0.05, Kombinace vs MTX

‡p < 0.05, Kombinace vs E

Přínosy současné aplikace MTX + bDMARD a MTX + tsDMARD

- Lepší výsledky jsou získány při kombinaci MTX + bDMARD a MTX + tsDMARD
- Vysvětlení:
 - 1) MTX snižuje zánět na rtg progresi
 - 2) zvyšuje biologickou dostupnost (INFL, ABA)
 - 3) snižuje tvorbu ADA

- ale může vést k farmakokinetické interakci a vyššímu výskytu infekce

Doporučení EULAR č. 9

- bDMARD a tsDMARD by měly být podávány s csDMARD
- Pokud pacient nemůže užívat csDMARD výhodou mohou být inhibitory IL-6 a JAK inhibitory¹
- Kombinace s MTX lepší i u tocilizumabu²
- Lepší efekt kombinace baricitinib + MTX než monoterapie na rtg progresi, nikoliv na klinické účinky³

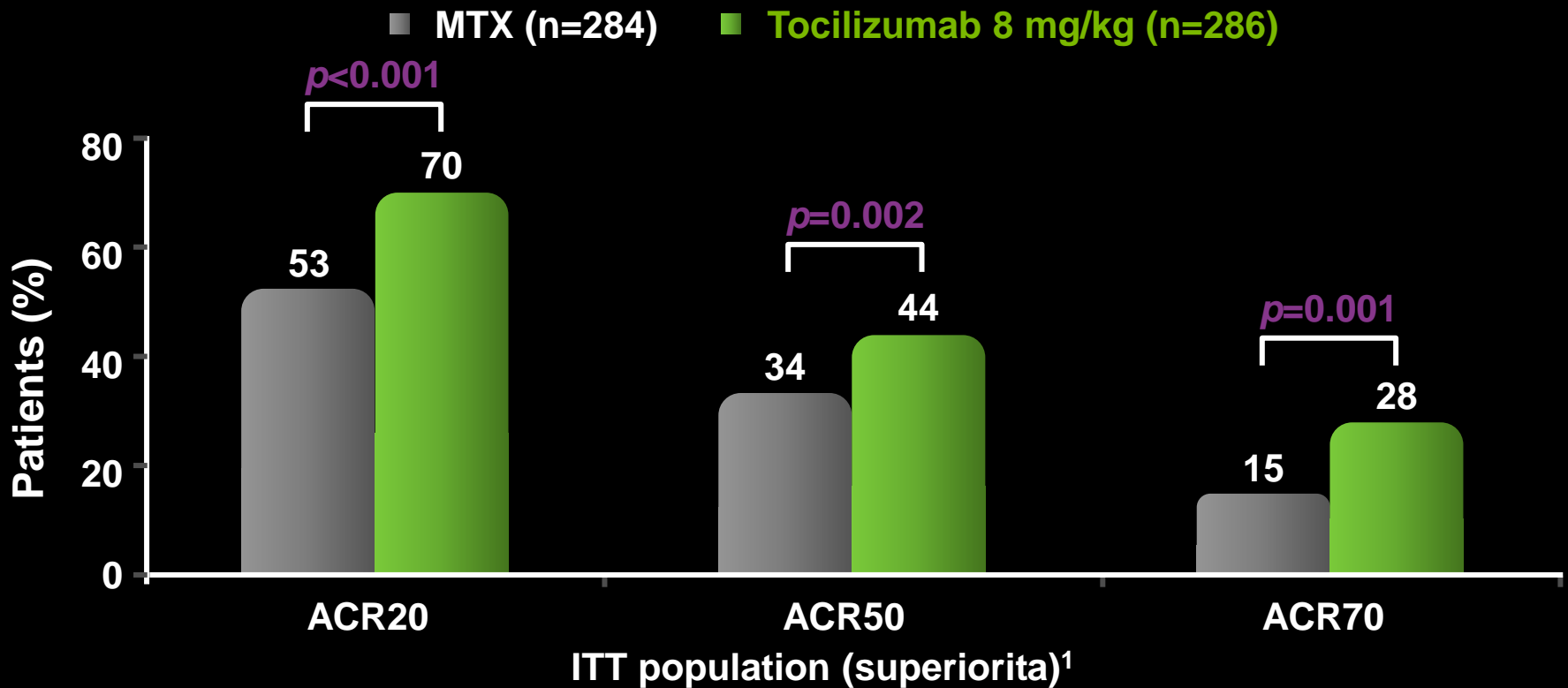
1. Smolen J, et al. Ann Rheum Dis 2017

2. Burmester, Ann Rheum Dis 2016

3. Fleischman, Arthritis Rheum 2015

Tocilizumab vs. metotrexát

AMBITION: terapie tocilizumabem v týdnu 24 vykazuje lepší efekt než MTX



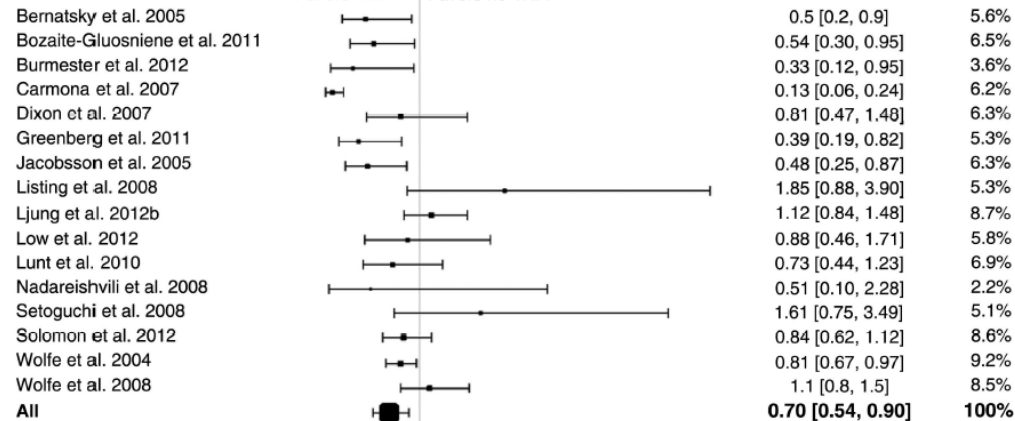
Monoterapie (vynucená) b/tsDMARD

- 1. volba – Inhibitory IL-6, JAK inhibitory
- 2. volba – adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab
- 3. volba (nevhodná) – infliximab, rituximab, abatacept

Metaanalýza kardiovaskulárních událostí u pacientů s RA léčených MTX

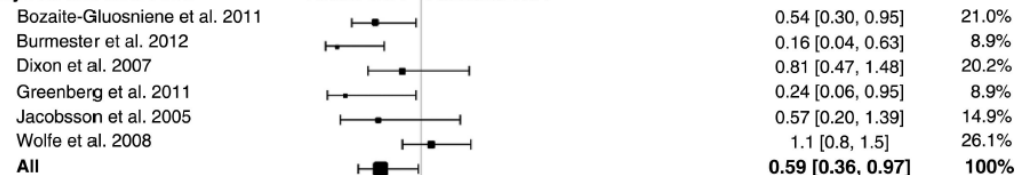
A Tumour necrosis factor inhibitors

All CVE



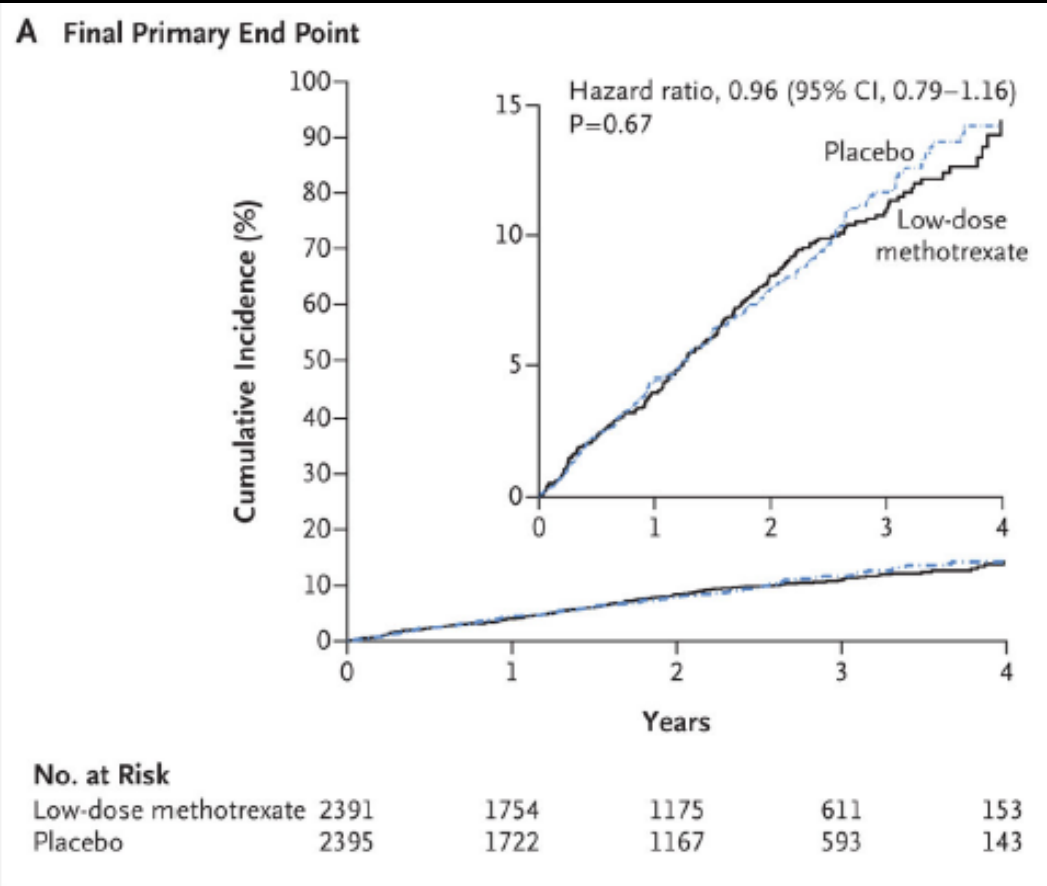
Heterogeneity: $Tau^2=0.17$; $Ch^2=65.48$, $df=15$ ($p<0.00001$); $I^2=77\%$
 Test for overall effect: $Z=2.81$ ($p=0.005$)

Myocardial infarction



Heterogeneity: $Tau^2=0.22$; $Ch^2=14.70$, $df=5$ ($p=0.01$); $I^2=66\%$
 Test for overall effect: $Z=2.08$ ($p=0.04$)

Kumulativní incidence primárního cíle (non-fatální infarkt myokardu, non-fatální iktus, kardiovaskulární úmrtí)



Asociace použití MTX s kardiovaskulárním onemocněním u veteránů s RA

Kategorie události	HR (95% CI)	P
Složený ukazatel	0,76 (0,58 – 0,99)	0,04
Hospitalizace pro srdeční selhání	0,43 (0,24 – 0,77)	0,005
MACE	0,82 (0,63 – 1,06)	0,12
Akutní infarkt myokardu	0,84 (0,55 – 1,28)	0,42
Centrální mozková příhoda	0,72 (0,34 – 1,53)	0,39
Kardiovaskulární úmrtí	0,79 (0,55 – 1,13)	0,19

Nejčastější příčiny nežádoucích účinků v praxi

■ Předávkování:

- dávkování denně místo týdně
- akumulace léku u pacientů s renální insuficiencí
- lékové interakce

Následky NÚ při předávkování MTX

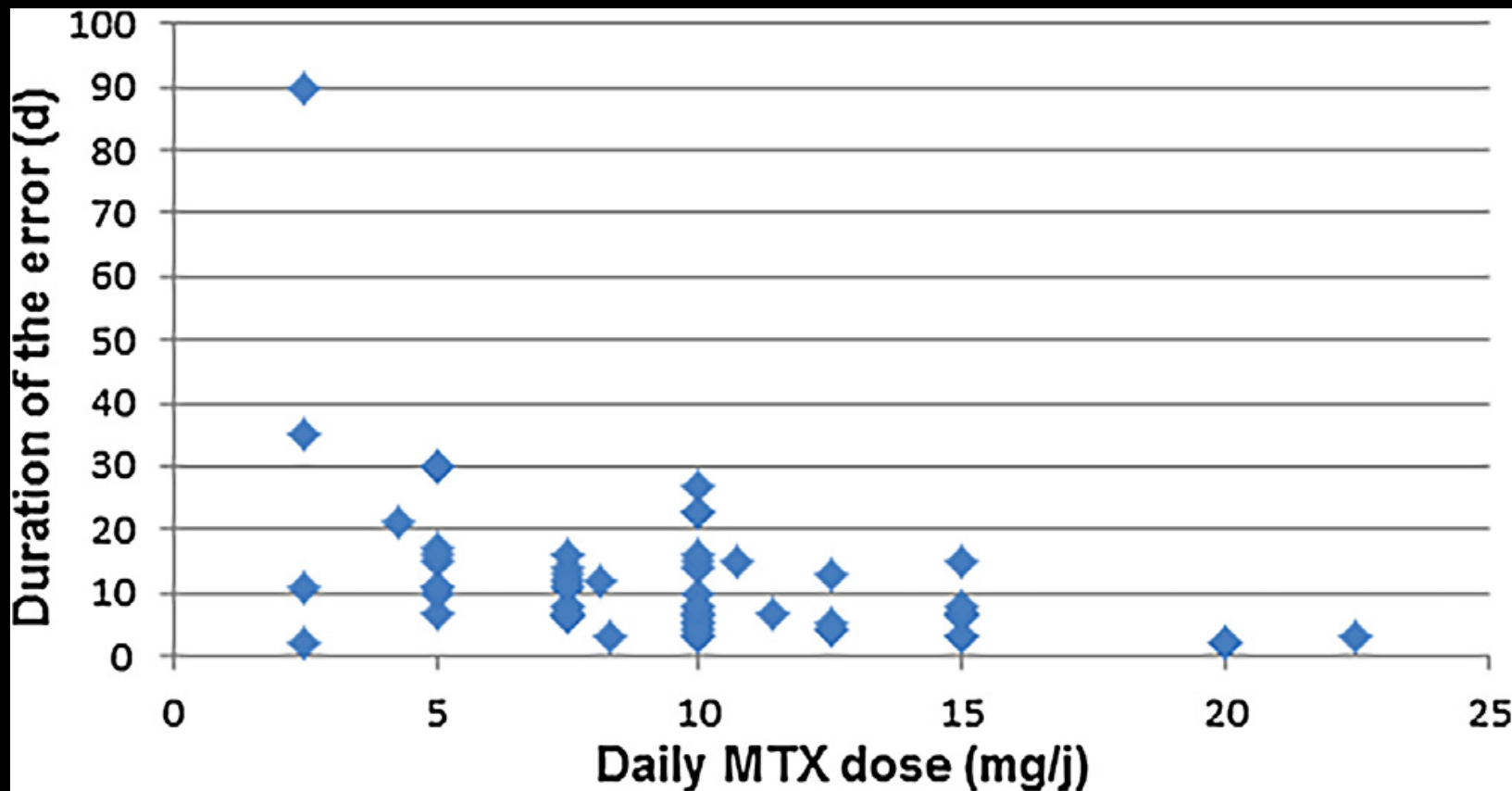
■ 74 pacientů, definice:

- 2x vyšší dávka než plánovaná nebo kumulativní dávka MTX > 30 mg týdně
- 70/74 pacientů podáváno denně, průměrná dávka $9,6 \pm 4,1$ mg

■ Následky:

- 18 % asymptomatictí, 82 % symptomatictí
- 62 % z nežádoucích účinků závažných
- 14 % zemřelo (11-45 den po posledním MTX)

Předávkování MTX – průměrná dávka a trvání léčby



Typ a závažnost klinických a biologických symptomů pozorována u 60 symptomatických pacientů

Závažnost	Typ symptomu (n = 106)			
	Zánět sliznice	Snížení počtu krvinek	Abnormální funkce ledvin	Zvýšené jaterní enzymy
≤2	14	8	13	8
3	13	10	3	4
4	2	28	0	3
Celkem	29 (27,4 %)	46 (43,4 %)	16 (15,1 %)	15 (14,2 %)

Bezpečnost léčby

- 2. nejméně toxický lék po AM
(Felson DT. Arthritis Rheum 1992)
- nejlepší poměr účinnost / bezpečnost
- hepatotoxicita, plicní toxicita, myelotoxicita, nefrotoxicita, teratogenicita
(Kremer JM. Arthritis Rheum 1994)
- nauzea, zvracení, průjem, stomatitida, alopecie, kožní vyrážka
(Whittle SL. Rheumatology (Oxford) – a review 2004)
- současná léčba kyselinou listovou snižuje toxicitu

Dlouhodobá bezpečnost léčby MTX

systematický přehled – 88 studií, přes 12 let léčby

přerušeni léčby

MTX 10-37 %, SAS 17-52 %

zlato 22-64 %, AM 10-14 %

pneumonitida – 15/3463 pac. (0,43 %) – léčba do 36,5 m

cytopenie – 5,2 %

pancytopenie – 0,96 – 1,14 %

závažné infekce – 8,3 % během 3,5 roku, 79 % během praxe prvních 2 let

lymfomy - ? (zvýšené v 1 studii)

Doporučení pro zvážení časových faktorů při aplikaci imunomodulačních látek při COVID-19 vakcinaci

Medikace	Modifikace imunomodulační léčby vzhledem k očkování
Hydroxychlorochin; IVIG, GC (prednison < 20 mg/denně)	žádná modifikace
Sulfasalazin, leflunomid, azathioprin; cyklofosfamid, TNF alfa, IL-6R, IL-1R; IL-17; IL-12/23; IL-23; belimumab; calcineurinové inhibitory, GS (prednison nebo ekvivalent vyšší než 20 mg/den)	žádná modifikace
Mykofenolát	Za předpokladu, že nemoc je stabilní, vysadte jeden týden každou dávkou vakcíny.
Metotrexát	Vysadit jeden týden po každé 2 mRNA vakcíně, pro ty, s dobře kontrolovanou nemocí, žádná modifikace vakcinace není nutná.
Metotrexát	Vysadte metotrexát jeden týden po každé dávce COVID-19 u dvoudávkových vakcín a dva týdny u jednodávkových vakcín.

Je u incidentní RAILD asociováno s léčbou MTX (studie ERAS a ERAN)

- ⑩ 92 případů ILD
- ⑩ 39 mezi pacienty na MTX 1578 (2,5 %)
- ⑩ 53 mezi pacienty bez MTX 1114 (4,8 %)
- ⑩ Primární analýza RA-ILD případů vzniklých po expozici jakémukoli DMARD
 - n=67
 - bez asociace s expozicí MTX (OR 0.85, 95% CI 0.49 - 1.49, p=0.578)
 - nesignifikanční trend k opožděné diagnóze ILD (OR 0.54, 95% CI 0.28 to 1.06, p=0.072).
- ⑩ Expozice MTX není asociována s vyšším rizikem vzniku RA-ILD
- ⑩ Naopak výsledky svědčí pro určité zpoždění ve vzniku ILD u pacientů s RA

Bezpečnostní aspekty léčby MTX

- antikoncepce pro obě pohlaví
- kontraindikace pro kojení
- kontraindikace očkování živými vakcínami
- přerušeni léčby při závažných infekcích
- není nutné přerušit před chirurgickou procedurou
- Østensen, 5-10% riziko kongenitálních anomálií po expozici žen MTX během prvního trimestru
- Méně než 2/3 žen a 1/2 mužů v reprodukčním věku na MTX používalo antikoncepci (!)

Léčba MTX ve stáří

- Účinnost MTX je mezi jedinci <65 vs. >65 let srovnatelná
- Eliminace MTX je přímo úměrná míře glomerulární filtrace
- U starších jedinců je doporučeno začít 75% dávkou
- Těsná monitorace pacientů s chronickým onemocněním ledvin
- Není doporučeno podání MTX pacientům ve stádiu 5 CRD

Monitorování v průběhu léčby

Pokles leu pod **3,5** tis., neutro pod **2** tis. a trombo pod **150** tis.
přerušit léčbu, po normalizaci zkusit nižší dávku

Zvětšení MCV nad 105 fl

přerušit léčbu a kontrolovat hladiny vitamínů B12 a kys. listové. Při nedostatku zkusit **suplementaci**. Znovu nasadit léčbu za častějších kontrol

Nově vzniklá/zhoršující se **dušnost/suchý kašel**

přerušit léčbu a RTG snímek plic

Zhoršení renálních funkcí

zvýšit frekvenci laboratorních kontrol na minimálně 1x měsíčně

Dotazník o znalostech metotrexátu (Methotrexate Knowledge Questionnaire)

1. MTX je lék modifikující onemocnění.
2. Účinnost je opožděná.
3. Neměl by být přerušeno po vymizení příznaků.
4. Podávání jednou týdně.
5. Dávkování by se nemělo přizpůsobovat bolesti.
6. Maximální povolené dávkování.
7. Kyselina listová snižuje toxicitu MTX.
8. Neměl by být kombinován s trimethoprimem.
9. Nepoužitelná interakce s antibiotiky.
10. Hematologické vedlejší účinky.
11. Hypersenzitivní pneumonitida.
12. Žádné zvýšené riziko rakoviny.
13. Žádné zvýšené riziko infarktu.
14. Preventivní léčba žaludečních vředů není nutná.
15. Frekvence laboratorních vyšetření.
16. Potřeba antikoncepce.
17. Omezení příjmu alkoholu.
18. Žádné kontraindikace vakcín.
19. Nemělo by být přerušeno 2 měsíce před operací.
20. Nemělo by být zastaveno před extrakcí zubu.

Závěry

- MTX je nejčastěji užívaným DMARD u RA
- MTX základní pilíř algoritmu léčba k cíli
- MTX časná aplikace – rychlá titrace dávky do dávky 25 mg
- Dlouhodobá účinnost / bezpečnost (kotevní lék)
- Kombinace s biologiky

Závěr II

- Lék 1. volby - „kotevní lék“
- Do 12ti týdnů od 1. projevů
- Zahájení monoterapií (v kombinaci GK)
- Rychlá eskalace do dávky 25-30 mg týdně
- Přejít na subkutánní MTX
- Kombinace s jinými csDMARDs, tsDMARDs
- Kombinace s bDMARDs
- Edukace o MTX zlepšuje compliance
- Úloha sestry při edukaci o MTX