

# ADMETTRE MTX-studie: therapietrouw (ADherentie) aan laaggedoseerd METHoTReXaat in kinderen met juveniele idiopathische artritis gebruikmakend van een gevoelige MethoTreXaat analysemethode

Julia E. Möhlmann <sup>a\*</sup>, Sytze de Rook <sup>b</sup>, Annelies C. Egas <sup>c</sup>, Evelien ter Weijden <sup>a</sup>, Martijn J.H. Doeleman <sup>b</sup>, Alwin D.R. Huitema <sup>ade</sup>, Joost F. Swart <sup>b</sup> en Matthijs van Luin <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

<sup>b</sup> Afdeling Kinderreumatologie en Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis.

<sup>c</sup> Afdeling Centraal Diagnostisch Lab, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

<sup>d</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

<sup>e</sup> Afdeling Farmacologie, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie, Utrecht.

\* Correspondentie: j.e.mohlmann@umcutrecht.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Dit artikel is een enigszins bewerkte vertaling van: Möhlmann JE, de Rook S, Egas AC, Weijden ET, Doeleman MJH, Huitema ADR, van Luin M, Swart JF. Adherence to low-dose methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis using a sensitive methotrexate assay. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2024 May 7;22(1):52.

Citeer als: Möhlmann JE, de Rook S, Egas AC, ter Weijden E, Doeleman MJH, Huitema ADR, Swart JF, van Luin M. ADMETTRE MTX-studie: therapietrouw (ADherentie) aan laaggedoseerd METHoTReXaat in kinderen met juveniele idiopathische artritis gebruikmakend van een gevoelige MethoTreXaat analysemethode. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2024;9:a1789.

## KERNPUNTEN

- In het UMC Utrecht is een gevoelige LC-MS/MS-analysemethode opgezet om laaggedoseerd methotrexaat (MTX) in plasma te kunnen meten.
- Met deze analysemethode kan tot een week na de laatste inname iets worden gezegd over de therapietrouw.
- De therapietrouw aan MTX na één jaar gebruik was 77% in de onderzochte populatie, waarbij mogelijke therapieontrouw vaker voorkomt bij tieners.
- Een MTX-concentratie onder de adherentielimiet kan aanleiding zijn voor een interventie voordat wordt overgestapt op een andere behandelstrategie.

## INLEIDING

Juveniele idiopathische artritis (JIA) is een chronische ziekte die wordt gekenmerkt door persistente gewrichtsontstekingen bij kinderen jonger dan 16 jaar. De hoeksteen van de behandeling bestaat uit wekelijks laaggedoseerd methotrexaat (MTX) [1]. Afhankelijk van het JIA-subtype, heeft 30-70% van de patiënten onvoldoende respons op deze behandeling. Hierdoor wordt de therapie op den duur veelal gecombineerd met biologicals, om verdere gewrichtsschade te voorkomen [2]. Een mogelijke oorzaak van deze inadequate respons op MTX kan een gebrek aan therapietrouw zijn [3].

Het percentage JIA-patiënten dat therapietrouw is aan MTX ligt mogelijk tussen de 76 en 92% [4,5]. Veelal wordt therapietrouw echter afgeleid van apotheekverstrekkingen of uitgevraagd met behulp van vragenlijsten; een indirecte dan wel subjectieve methode waarmee therapietrouw mogelijk wordt overschat. Circa 75% van de JIA-patiënten én hun ouders ervaart namelijk belemmeringen met betrekking tot het innemen van MTX, zoals schaamte en angst voor bijwerkingen en langetermijneffecten [6]. Bovendien wordt circa 50% van de JIA-patiënten vroeg of laat intolerant voor MTX, met klachten, zoals misselijkheid en (anticipatoir) braken [7]. Mogelijk neemt hierdoor het percentage therapietrouwe JIA-patiënten na verloop van tijd af.

Tot op heden is er geen directe, objectieve methode beschikbaar om therapietrouw aan MTX bij JIA-patiënten in kaart te brengen. Het meten van geneesmiddelconcentraties kan dit mogelijk maken [8]. Bluett et al. hebben hiervoor adherentielimieten vastgesteld, waarbij  $\geq 80\%$  van de therapietrouwe volwassen reumapatiënten tot 168 uur na hun laatste MTX-toedie-

## ABSTRACT

*ADMETTRE MTX-study: ADherence to low-dose METHoTRExate in children with juvenile idiopathic arthritis using a sensitive MethoTreXate assay*

### Background

Low-dose weekly methotrexate (MTX) is the mainstay of treatment in juvenile idiopathic arthritis (JIA). Unfortunately, a substantial part of patients has insufficient efficacy of MTX. A potential cause of this inadequate response is suboptimal drug adherence. Besides, adherence numbers from literature could be overestimated with the commonly used methods, like questionnaires.

### Objective

The aim of this study was to assess MTX adherence in JIA patients by quantification of MTX concentrations in plasma. Secondly, the association between MTX concentrations and either self-reported adherence issues, or concomitant use of biologics was examined.

### Design

This was a retrospective, observational study using plasma samples from JIA patients stored in the Pharmachild biobank of the Wilhelmina Children's Hospital.

### Methods

An ultrasensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method was developed for quantification of MTX and its metabolite 7-hydroxy-MTX in plasma. The determined MTX plasma concentrations in JIA patients were compared with corresponding adherence limits, categorising them as either adherent or possibly non-adherent to MTX therapy.

### Results

Plasma samples of 43 patients with JIA were analysed. Adherence to MTX in this population was 88% shortly after initiation of MTX therapy and decreased to 77% after one year of treatment. Teenagers were more at risk for non-adherence ( $P = 0.002$ ). No association was found between MTX adherence with either self-reported adherence issues, nor with the use of concomitant biological treatment ( $P = 1.00$  and  $P = 0.27$ , respectively; Fisher's Exact).

### Conclusion

Quantification of MTX in plasma is a feasible and objective method to assess adherence in patients using low-dose weekly MTX. In clinical practice, the use of this method could be a helpful tool for physicians to refute or support suspicion of non-adherence to MTX therapy.

ning als therapietrouw konden worden aangemerkt op basis van hun MTX-plasmaconcentratie [9]. Naar aanleiding hiervan is in het UMC Utrecht een gevoelige *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS)-analyse methode opgezet om plasmaconcentraties van laaggedoseerd methotrexaat te kunnen meten. Het doel hiervan was om de therapietrouw aan wekelijks MTX bij JIA-patiënten te onderzoeken.

## METHODEN

### STUDIEOPZET

In dit retrospectieve, observationele onderzoek is gebruikgemaakt van lichaamsmateriaal van JIA-patiënten uit de Pharmachild biobank (Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht). Dit materiaal is bedoeld voor onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van behandeling met geneesmiddelen in deze populatie. De medisch-ethische toetsingscommissie heeft goedkeuring gegeven voor dit niet-WMO-plichtige onderzoek met mensen. De karakteristieken van de patiënt en diens behandeling zijn geëxtraheerd uit het Pharmachild-register en het elektronische patiëntendossier.

### STUDIEPOPULATIE EN BLOEDMONSTERSELECTIE

JIA-patiënten uit de Pharmachild biobank die werden behandeld met wekelijks MTX konden worden geïncludeerd in dit onderzoek. Hierbij diende een eerste bloedmonster zo vroeg mogelijk na start van MTX (binnen 1-20 weken) afgenomen te zijn, een vervolgmmonster na circa 1 jaar gebruik (tussen 9-15 maanden) en diende er tenminste 20 weken tussen het eerste en het vervolgmmonster te zitten.

### PRIMAIRE EN SECUNDAIRE EINDPUNTEN

Het primaire eindpunt van de studie was het vaststellen van het percentage JIA-patiënten dat therapietrouw is aan MTX na start van de behandeling en na 1 jaar gebruik. Secundaire eindpunten waren het verband tussen therapietrouw volgens de MTX-analyse methode en enerzijds zelfgerapporteerde therapietrouw op de *Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report* (JAMAR)-vragenlijst [10] en anderzijds het gebruik van combinatie therapie met biologicals.

## DEFINITIE THERAPIETROUW

De minimale MTX-plasmaconcentratie (adherentielimiet) die verwacht werd bij een bepaalde dosering MTX en tijd na laatste inname, zijn afgeleid van Bluett et al. [9]. Indien de dag van MTX-inname niet bekend was, werd de adherentielimiet van t = 168 uur aangehouden, zie tabel 1. Patiënten met een MTX-concentratie boven de adherentielimiet werden beoordeeld als ‘therapie-trouw’ en bij een concentratie onder de limiet als ‘mogelijk therapieontrouw’. De concentratie van de metaboliet 7-hydroxy-MTX (7-OH-MTX) en zelfgerapporteerde informatie over medicatiegebruik uit de JAMAR werden meegenomen als ondersteuning van deze beoordeling.

## MTX-ANALYSE EN STATISTISCHE ANALYSE

Een gevoelige LC-MS/MS-methode is opgezet om MTX en 7-OH-MTX te analyseren. De bepalingsgrens was 0,02 nmol/L (10 ng/L) voor MTX en 0,16 nmol/L (75 ng/L) voor 7-OH-MTX. De metaboliet werd geanalyseerd als surrogaatparameter voor therapietrouw. Statistische analyses zijn uitgevoerd met IBM SPSS Statistics versie 26.0.0.1.

## RESULTATEN

### PATIËNTENPOPULATIE

In totaal voldeden 43 JIA-patiënten aan de inclusiecriteria. Zij hadden bij aanvang van de MTX-behandeling een

**TABEL 1 MTX-DOSIS (MG/WEEK) MET BIJBEHORENDE MTX-ADHERENTIELIMIETEN (NMOL/L)**

MTX-dosis (mg/week)	adherentielimieten MTX-concentratie (nmol/L)*		
	t = 168 uur [9]	t < 168 uur	
5	0,1	< 48 uur:	0,2
		≥ 48 - ≤ 96 uur:	0,15
		> 96 uur:	0,1
7,5	0,15	≤ 36 uur:	0,5
		> 36 - < 96 uur:	0,25
		≥ 96 - < 144 uur:	0,2
		≥ 144 uur:	0,15
10	0,2	≤ 36 uur:	0,5
		> 36 uur - ≤ 144 uur:	0,25
		> 144 uur:	0,2
12,5	0,25	< 48 uur:	0,5
		≥ 48 uur:	0,25
15	0,25	≤ 96 uur:	0,5
		> 96 uur:	0,25
17,5	0,25	≤ 144 uur:	0,5
		> 144 uur:	0,25
20	0,25	≤ 48 uur:	0,75
		> 48 uur - ≤ 144 uur:	0,5
		> 144 uur:	0,25
22,5-25	0,5	< 72 uur:	0,75
		≥ 72 uur:	0,5

\*Adherentielimieten op t = 168 uur en t < 168 uur waarbij ≥ 80% van de therapietrouwe patiënten een spiegel boven deze limiet heeft.

MTX: methotrexaat.

**TABEL 2 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN DETAILS VAN DE BLOEDAFNAMES**

	JIA-patiënten (n = 43)	
<i>patiëntkarakteristieken bij start van de behandeling met MTX*</i>		
vrouwelijk geslacht (n)	25 (58,1%)	
leeftijd (jaar)	11 (6-14)	
lengte (cm)	145 (112-161)	
gewicht (kg)	35,3 (21,0-47,7)	
BSA(m <sup>2</sup> )	1,19 (0,83-1,45)	
totale behandelduur (dagen)	668 (461-896)	
<i>details van de bloedafnames</i>	<i>eerste bloedmonster*</i>	<i>vervolg bloedmonster*</i>
tijd tot monsterafname (dagen)	75 (59-96)	358 (315-395)
MTX-dosis (mg)	12,5 (10-15)	12,5 (10-20)
MTX-concentratie (nmol/L)	0,34 (0,28-0,88)	0,30 (0,24-0,50)
7-OH-MTX-concentratie (nmol/L)	1,58 (0,76-7,51)	1,08 (0,59-2,91)
toedienroute (n)		
• subcutaan	1 (2,3%)	1 (2,3%)
• oraal, tablet	37 (86,0%)	37 (86,0%)
• oraal, injectievloeistof	5 (11,6%)	5 (11,6%)
comedicatie (n)		
• adalimumab	3 (7,0%)	12 (27,9%)
• anakinra	1 (2,3%)	1 (2,3%)
• etanercept	1 (2,3%)	3 (7,0%)
• canakinumab	0 (0,0%)	1 (2,3%)

\* Mediaan (interkwartielafstand).

JIA: juveniele idiopathische artritis, BSA: *body surface area*, MTX: methotrexaat, 7-OH-MTX: 7-hydroxy-methotrexaat.

mediane leeftijd van 11 jaar (spreiding 1-17). Bij afname van het eerste bloedmonster gebruikten 5 patiënten (12%) naast MTX ook een biological. Dit aantal nam toe naar 17 patiënten (40%) ten tijde van het vervolgmmonster, zie tabel 2.

### MTX- EN 7-OH-MTX-CONCENTRATIES

Er zat mediaan 75 dagen (spreiding 11-139) tussen start van de MTX-behandeling en de eerste bloedafname. De mediane MTX-concentratie was 0,34 nmol/L (spreiding 0,14-197) en van 7-OH-MTX was dit 1,58 nmol/L (spreiding 0,31-285), zie ook tabel 2. Het interval tot de afname van het vervolgmmonster was mediaan 358 dagen (spreiding 273-441). De mediane MTX-concentratie was daarin 0,30 nmol/L (spreiding 0-13,5) en van 7-OH-MTX was dit 1,08 nmol/L (spreiding 0-96,5).

### THERAPIETROUW AAN MTX

Bij het eerste bloedmonster hadden 38 patiënten (88%) een MTX-concentratie boven de bijbehorende adherentielimiet en bij het vervolgmmonster 33 patiënten (77%). De dag van MTX-inname was bekend voor 40% van de bloedafnames, waarbij rekening is gehouden met eventueel afwijkende adherentielimieten ten opzichte van t = 168 uur. Drie patiënten waren mogelijk therapieontrouw bij zowel de eerste als de vervolgbloedafname, waarbij één kind helemaal geen aantoonbare MTX- en 7-OH-MTX-spiegels had. Hierover werd zelfgerapporteerd dat het moeilijk was om MTX op vaste tijden in te nemen. Mogelijk therapieontrouwe kinderen hadden een hogere leeftijd ten opzichte van therapieontrouwe kinderen (Mann-Whitneytoets, P = 0,002; zie figuur 1). Het verband tussen therapie(on)trouw na 1 jaar MTX-

gebruik en zelfgerapporteerde informatie uit de JAMAR (beschikbaar van n = 13), dan wel gelijktijdig gebruik van biologicals is weergegeven in tabel 3. De patiënten die mogelijk therapieontrouw waren volgens de MTX-analysemethode, hadden dit niet vaker zelfgerapporteerd dan de therapietrouwe patiënten (Fisher-exacttoets, P = 1,00). Er werd niet meer therapieontrouw gezien bij patiënten die combinatietherapie met een biological hadden (P = 0,27).

## BESCHOUWING

Therapietrouw aan wekelijks MTX, gedefinieerd als het percentage JIA-patiënten met MTX-concentraties boven de bijbehorende adherentielimiet, was in de onderzochte populatie 88% kort na de start en 77% na 1 jaar MTX-gebruik. De gevonden percentages zijn vergelijkbaar met gegevens uit de literatuur over therapietrouw bij JIA-patiënten [4,5]. Mogelijke therapieontrouw komt vaker voor bij tieners (figuur 1). Een inverse associatie tussen leeftijd en therapietrouw is eerder ook al waargenomen [5].

Het is belangrijk om op te merken dat bij patiënten met een aantoonbare MTX-concentratie onder de adherentielimiet, niet met zekerheid kan worden vastgesteld of er sprake is van therapieontrouw. Andere mogelijke verklaringen voor een lage MTX-concen-

tratie zijn bijvoorbeeld een onvolledige gastro-intestinale absorptie of een mondeling advies van de arts om een lagere dosis in te nemen dan voorgeschreven. Bij een vermoeden van therapieontrouw, bijvoorbeeld door onvoldoende respons of door aanwijzingen uit de JAMAR, kan het meten van MTX-spiegels worden ingezet om dit vermoeden nader te onderzoeken. Zo kan een MTX-concentratie onder de adherentielimiet aanleiding zijn voor een interventie, zoals een gesprek tussen behandelaar en patiënt of ouders. Het meten van MTX in plasma met behulp van een gevoelige analysemethode is hiervoor een geschikte en objectieve methode. Clinici kunnen daartoe de vastgestelde adherentielimieten gebruiken uit tabel 1.

Een beperking van de studie is dat de gebruikte adherentielimieten zijn vastgesteld bij volwassenen. De farmacokinetiek van wekelijks laaggedoseerd MTX kan verschillen van die bij volwassenen, aangezien de eliminatie afhankelijk is van de leeftijd [11,12]. Desondanks tonen de concentratie-tijdcurves bij volwassenen en kinderen eenzelfde beloop, waardoor het aannemelijk is dat de adherentielimieten ook bruikbaar zijn voor kinderen [13,14]. Een tweede beperking is dat de dag van MTX-inname niet bij alle patiënten bekend was. Voor deze patiënten is de adherentielimiet van t = 168 uur aangehouden, wat kan

**TABEL 3 VERBAND TUSSEN MTX THERAPIETROUW NA 1 JAAR EN JAMAR, DAN WEL COMBINATIETHERAPIE**

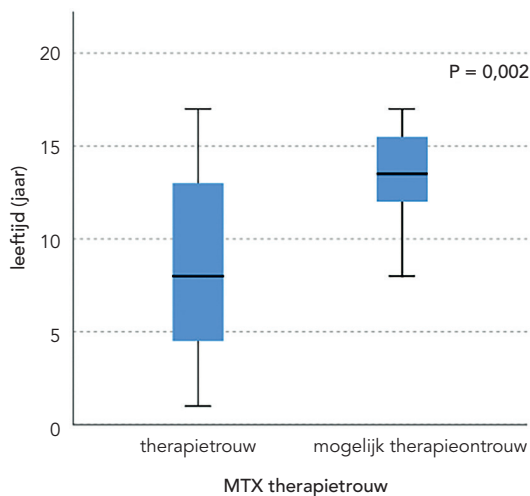
	therapietrouw* (n = 33)	mogelijk therapieontrouw* (n = 10)	P-waarde†
<b>JAMAR kind (n = 13)</b>			
<b>aanwijzingen voor therapieontrouw (%)</b>			
• ja	2 (15,4)	2 (15,4)	P = 1,00
• nee	5 (38,4)	4 (30,8)	
<b>combinatietherapie met biological (n = 43) (%)</b>			
• ja	15 (45,5)	2 (20,0)	P = 0,27
• nee	18 (54,5)	8 (80,0)	

\* Volgens de MTX-analysemethode.

† Fisher-exacttoets.

MTX: methotrexaat, JAMAR: Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report.

**FIGUUR 1 LEEFTIJDEN VAN THERAPIETROUWE EN MOGELIJKE THERAPIEONTROUWE KINDEREN**



leiden tot een overschatting van het percentage therapietrouw. Dit blijkt ook uit een subanalyse waarbij enkel de bloedmonsters zijn meegenomen waarvan de dag van inname bekend was (40% van de monsters).

In deze subgroep was de therapietrouw kort na de start 83% en na 1 jaar MTX-gebruik 59%. Het werkelijke percentage therapietrouwe JIA-patiënten ligt, op basis van hun plasmaconcentratie, waarschijnlijk ergens tussen de 83 tot 88% kort na de start en 59 tot 77% na 1 jaar gebruik. Ten slotte is het aantal patiënten in dit onderzoek relatief klein door de huidige monsterselectie. Dit komt mede doordat een groot deel van de kinderen die ooit met MTX starten, dit na een jaar niet meer gebruiken, voornamelijk vanwege intolerantie voor MTX. Bovengenoemde beperkingen kunnen worden verholpen door het uitvoeren van een prospectieve studie. De kracht van dit retrospectieve onderzoek is echter dat patiënten ten tijde van bloedafname niet wisten dat hun materiaal zou worden gebruikt voor onderzoek naar therapietrouw.

## CONCLUSIE

De therapietrouw aan laaggedoseerd MTX kan worden onderzocht met een gevoelige LC-MS/MS-analysemethode. Een MTX-concentratie onder de adherentielimiet kan voor de behandelaar aanleiding zijn voor een interventie voordat wordt overgestapt op een andere behandelstrategie. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.