

T. Niehues  
G. Horneff  
H. Michels  
M. Sailer Höck  
L. Schuchmann

# Evidenzbasierter Einsatz von Methotrexat bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen

## Konsensusstatement der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie Deutschland (AGKJR) und Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Rheumatologie Österreich

Eingegangen: 3. März 2003  
Akzeptiert: 21. Mai 2003

Im Original erschienen in Monatsschr Kinderheilkd 151:881–890 (2003)

Für die Kommission Pharmakotherapie der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie Deutschland unter Mitwirkung der Arbeitsgruppe Kinder- und Jugendrheumatologie Nordrhein-Westfalen

*Kommission Pharmakotherapie:* I. Foeldvari, J. P. Haas, A. Haeffner, D. Hobusch, G. Horneff, A. Hospach, R. Keitzer, G. Klaus, M. Metzler, H. Michels, T. Niehues, I. Pilz, M. Sailer-Höck, M. Schöntube, L. Schuchmann, K. Schumacher, H. W. Seyberth, E. Siemers, A. Urban, E. Weißbarth-Riedl

*Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie Nordrhein-Westfalen:* S. Benseler, G. Bürk, S. Fahl, D. Föll, M. Frosch, G. Ganser, S. Kastner, I. Kleine, E. Lainka, K. Mönkemöller, J. Ndagijimana, U. Neudorf, T. Niehues, J. Roth, S. Seeliger, N. Wagner, R. Wieland, H. Winowski

Priv.-Doz. Dr. T. Niehues (✉)  
Pädiatrische Immunologie  
und Rheumatologie  
Klinik für Kinder-Onkologie  
– Hämatologie und Immunologie  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf, Germany  
Tel.: 02 11/811 76 47  
Fax: 02 11/811 65 39  
E-Mail: niehues@uni-duesseldorf.de

### Evidence-based use of Methotrexate in children with rheumatic disorders

■ **Zusammenfassung** Bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen stellt die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) die häufigste Diagnosegruppe dar. Die JIA kann mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Krankengymnastik in einem Teil der Fälle erfolgreich behandelt werden. Die Erkrankung erweist sich aber bei einem erheblichen Anteil der Kinder und Jugendlichen als resistent gegenüber dieser Behandlung, so dass „second line“ Medikamente oder „Basistherapeutika“ (internationaler Sprachgebrauch: disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) zum Einsatz kommen. Methotrexat (MTX) wird als „first choice second line agent“ für die JIA bezeichnet. In der Anwendung von Methotrexat bei Kindern und Jugendlichen bestehen zwischen

G. Horneff  
Universitätskinderklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

H. Michels  
Rheumakinderklinik  
Garmisch Patenkirchen

M. Sailer-Höck  
Universitäts-Kinderklinik Innsbruck

L. Schuchmann  
AG Päd. Rheumatol. e.V. Freiburg

den kinderrheumatologischen Behandlern zum Teil erhebliche Unterschiede. Um die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen, ist daher von der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie Deutschland (AGKJR) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Rheumatologie Österreich die Erarbeitung eines evidenzbasierten Konsenses initiiert worden. Die Evidenz basiert auf Diskussionen innerhalb von Behandlertreffen, einer MEDLINE-Suche mit den Stichwörtern „Methotrexat“, „juvenile Arthritis“ und Alter 0–18 Jahre, Standard-Lehrbüchern und Übersichtsarbeiten, Daten aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums Berlin und Studienergebnissen der Methotrexattherapie von erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sowie Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Auf der Grundlage dieser Daten werden eine Graduierung der Evidenz und der Empfehlungen vorgenommen und evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von MTX bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen vorgelegt.

■ **Summary** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common diagnosis in children and adolescents with rheumatic disorders. In

many children and adolescents, JIA is successfully treated with non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAR) and physiotherapy. Still, in a significant number of cases the disease is resistant to this therapy and treatment with "second line" disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is required. Methotrexate (MTX) is frequently referred to as "first choice second line agent" for the treatment of JIA. However, there are considerable differences among pediatric rheumatologists on how and when to use MTX. To increase drug safety, the Working Group for Children and Adolescents with Rheumatic

Diseases in Germany (AGKJR) and the Working Group Pediatric Rheumatology Austria have initiated the formulation of evidence-based recommendations. Evidence is based on consensus expert meetings, a MEDLINE search with the key words „Methotrexate“ and „juvenile arthritis“ limited to age 0–18 years, standard textbooks and review articles, data from the central registry of the German Research Center for Rheumatic Diseases (Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin), experience with MTX in adults with rheumatoid arthritis (RA) and recommendations of the

German Society of Rheumatology (DGRh). Based on these data, evidence and recommendations are graded and evidence-based recommendations for the use of MTX in children and adolescents with rheumatic disease are presented.

■ **Schlüsselwörter** Methotrexat – Kinder – Evidenzbasierte Empfehlungen – Juvenile idiopathische Arthritis

■ **Key words** Methotrexate – children – evidence-based recommendations – juvenile idiopathic arthritis

## Einleitung

Im Jahr 2000 wurde die Behandlung von 3369 Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungsinstituts (DRFZ) dokumentiert (DRFZ Bericht 2000). Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) stellt mit 1933 dokumentierten Fällen die häufigste Diagnosegruppe dar. Die JIA kann mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Krankengymnastik in einem Teil der Fälle effektiv behandelt werden. Die Erkrankung erweist sich aber bei einem erheblichen Anteil der Kinder als resistent gegenüber dieser Behandlung, so dass „second line“ Medikamente oder „Basistherapeutika“ (internationaler Sprachgebrauch: disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) zum Einsatz kommen. Methotrexat (MTX) wird als „first choice second line agent“ für die JIA bezeichnet (Cassidy and Petty 2001, Wahn 2001). In der Kerndokumentation 2000 des DRFZ erhielten 32% der Kinder und Jugendlichen mit JIA aktuell eine Methotrexattherapie.

Methotrexat hemmt die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und andere folsäureabhängige Enzyme und damit die DNA-Synthese, so dass ein antiproliferativer Effekt auf die an der Entzündung beteiligten Zellen angenommen wird (Olsen 1989, Rosenblatt 1978). Darüber hinaus kommt es zu einer Freisetzung von Adenosin aus Monozyten, das einen antiinflammatorischen Effekt ausübt (Übersicht Cutolo 2001).

Bei der Anwendung von Methotrexat im Kindesalter bestehen zwischen den kinderrheumatologi-

schen Behandlern erhebliche Unterschiede. Selbst in größeren Zentren variiert die Verordnung von MTX stark, zwischen 48 und 91% pro Zentrum bei Kindern mit Polyarthritis und zwischen 28 und 100% bei Kindern mit Extended Oligoarthritis (DRFZ Kerndokumentation 2000). Es gibt z.B. Empfehlungen und eine Zulassung für das seltener verwendete Etanercept, das als „third line“ Medikament für Kinder ab 4 Jahren zugelassen ist, wenn bei diesen eine Therapie mit Methotrexat erfolglos geblieben ist (Horneff 2000). Der Arzneimittelkommission der AGKJR erscheint es sehr wichtig, die Qualität der Methotrexattherapie im Kindesalter zu verbessern und eine Standardisierung durch den vorgelegten Konsens zu erreichen.

## Methodik

Der vorliegende Konsens versucht evidenzbasierte, rationale Empfehlungen zum Einsatz von MTX im Kindesalter zu erarbeiten, um die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen. Die Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen:

1. Diskussionen innerhalb Behandler-treffen der AG NRW in Düsseldorf (1. 3. 2000, 25. 9. 2002) und Mühlheim a. d. R. (12.12. 2001) sowie Treffen der Kommission Pharmakotherapie der AGKJR in Bad Bramstedt (9. 11. 2001) und Garmisch Partenkirchen (15.11. 2002).
2. Eine Literatursuche gemäß MEDLINE-Suche mit den Stichwörtern Methotrexat, juvenile Arthritis und Alter 0–18 Jahre (Stand August 2002).

**Tab. 1** Graduierung der Evidenz

Graduierung	Evidenz
I	≥1 randomisierte kontrollierte Studie
II	≥1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien
III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien

**Tab. 2** Graduierung der Empfehlungen

Grad	Empfehlung
A	Gute Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
B	Mäßige Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
C	Wenig Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	Mäßige Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie
E	Gute Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie

- Den höchsten Stellenwert erhalten randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien (siehe Tab. 1).
- Standard-Lehrbücher und Übersichtsarbeiten (z. B. Cassidy und Petty 2001, Wahn et al. 2001, Onel 2000, Seeliger et al., 2002) werden berücksichtigt, erhalten aber einen geringeren Stellenwert als Originalarbeiten.
  - Daten aus der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums Berlin.
  - Studienergebnisse der Methotrexattherapie von erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sowie Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Auch wenn bei Erwachsenen überzeugende Daten zum Gebrauch von MTX bei rheumatischen Erkrankungen vorliegen (Thompson 1984, Andersen 1985, Weinblatt 1985, Williams 1985), so ist hervorzuheben, dass sich die JIA bei Kindern von der RA bei Erwachsenen in Bezug auf Klinik und Prognose erheblich unterscheidet. Dies war ein wesentlicher Grund für die Änderung der Krankheitsbezeichnung von JRA zu JIA (Petty 1997). Der Einfluss von Wachstum und Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ist in Bezug auf Pharmakokinetik, Compliance, kurz- und langfristige Nebenwirkungen von Methotrexat zu berücksichtigen.

Auf der Grundlage der in 1.–5. erhobenen Daten und publizierten Studienergebnisse wurde eine Graduierung der Evidenz (Tab. 1) und der Empfehlungen (Ta. 2) vorgenommen (Feldmann 2000, Sackett

1996). Es wird darauf hingewiesen, dass gerade zu den verschiedenen Aspekten der Therapie mit Methotrexat in der Kinder- und Jugendrheumatologie wenige randomisiert kontrollierte oder Kohortenstudien zur Verfügung stehen, so dass die folgenden Empfehlungen zu einem überwiegenden Anteil nur den Evidenzgrad III erreichen.

## Indikation

Bei Kindern und Jugendlichen wurden in einer deutschen Arbeit erstmals 1986 retrospektive Daten zur Methotrexattherapie vorgelegt (Truckenbrodt 1986). In zwei placebo-kontrollierten Doppelblindstudien konnte die Wirksamkeit der Methotrexattherapie bei Kindern mit JIA belegt werden (Giannini 1992, Woo 2000) [Evidenzgrad I]. Allerdings sind die Beobachtungszeiträume dieser Studien (≤1 Jahr) kurzfristig ausgelegt und langfristige Daten zur Wirksamkeit von MTX bei der JIA fehlen. So wird die Evidenz für die Wirksamkeit von MTX bei der JIA von einigen Autoren kritisch beurteilt, insbesondere was den Effekt auf „patient centered disability measures“ wie z. B. Gelenkfunktion und Bewegungsumfang, Lebensqualität und Schmerzen angeht (Onel 2000, Takken 2001).

Möglicherweise bestehen darüber hinaus Unterschiede in der Therapieeffektivität hinsichtlich der Subtypen der JIA. In der Arbeit von Giannini et al. ist z. B. bei den Oligoarthritis nicht exakt aufgeschlüsselt, um welche JIA Subtypen es sich handelt (Giannini 1992). Eine italienische Untersuchung kommt zu dem Schluss, dass Kinder mit einer „extended“ Oligoarthritis eher von einer Methotrexattherapie profitieren als Kinder mit einer primär polyartikulären Verlaufsform (Ravelli 1999). In der randomisierten, placebo-kontrollierten Studie von Woo et al. fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Therapieeffizienz von oral verabreichtem Methotrexat zwischen Patienten mit einer Oligoarthritis oder einem Morbus Still, bei dem durch Methotrexat nur 2 von 5 Untersuchungsparametern gebessert wurden (Woo 2000).

Auch wenn im Einzelfall Methotrexat bei anderen rheumatischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters (Kollagenosen, Vaskulitiden, Spondylarthropathien, etc.) vermutlich einen Effekt hat, liegt bisher wenig Evidenz für die Wirksamkeit der Methotrexattherapie vor [Evidenzgrad III]. Es ist hervorzuheben, dass es im Kindes- und Jugendalter aufgrund der kleineren Fallzahlen bei diesen Erkrankungen nur gelingen kann, Evidenz für eine Wirksamkeit zu bekommen, wenn in multizentrischen internationalen Studien wie z. B. der Pediatric Rheu-

**Tab. 3** Indikationen zur Therapie mit Methotrexat

Erkrankung	Empfehlung	Grad der Empfehlung
JIA Persistierende und Extended Oligoarthritis Seronegative Polyarthritis Polyarthritis mit systemischem Beginn Enthesitis-assoziierte Arthritis Psoriasisarthritis	Indiziert	IB
Infektionsassoziierte Arthritiden, Kollagenosen, Vaskulitiden, Spondylarthropathien, Sarkoidose, Uveitis	Möglich, keine generelle Empfehlung	IIIC

**Tab. 4** Dosierung und Spiegelbestimmung

Dosierung	Empfehlung	Grad der Empfehlung
Anfangsdosierung	10–15 mg/m <sup>2</sup>	IA
Maximaldosierung	20 mg/m <sup>2</sup>	IA
Serumkonzentrationsmessung	Keine Empfehlung	IIID
Anpassung an Nierenfunktion	Kein MTX bei nieren- insuffizienten Kindern (GFR < 80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	IIA

matology International Trial Organisation (PRINTO) Daten erhoben werden.

Es liegen keine Studien zur Frage vor, zu welchem Zeitpunkt eine Methotrexattherapie der JIA begonnen werden sollte. Empfehlungen lauten „eine Methotrexattherapie ist indiziert, wenn es unter der Therapie mit einem NSAID über einen Zeitraum von zumindest 6–8 Wochen und/oder nach einer Lokaltherapie mit einem Kortikosteroid nicht zu einer klinischen Remission gekommen ist“ (Cassidy 1999, Ravelli 2000) [Evidenzgrad III]. Als eine weitere wichtige Therapieoption ist darauf hinzuweisen, dass intraartikuläre Kortikosteroide eine hochwirksame und komplikationsarme Therapieoption darstellen (Padeh 1998, Breit 2000) [Evidenzgrad IIA].

■ **Konsens.** *Unabhängig vom Subtyp der JIA ist eine Indikation zur Methotrexattherapie bei Kindern und Jugendlichen mit JIA gegeben [Empfehlungsgrad IB]. Ein Konsens über den genauen Zeitpunkt des Therapiebeginns existiert nicht. Ein international übliches Vorgehen ist, mit der Methotrexattherapie zu beginnen, wenn es unter der Therapie mit einem ausreichend dosierten NSAID über einen Zeitraum von zumindest 6–8 Wochen und/oder nach einer Lokaltherapie mit einem Kortikosteroid nicht zu einer klinischen Remission gekommen ist [Empfehlungs-*

*grad IIIC]. Für andere rheumatische Erkrankungen kann keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Methotrexat ausgesprochen werden [Empfehlungsgrad IIIC].*

## Dosierung

Bei einer Dosierung von 5 mg/m<sup>2</sup> ist Methotrexat nicht wirksamer als Placebo (Giannini 1992) [Evidenzgrad I]. In der jüngst vorgelegten, multizentrischen europäischen PRINTO Studie zeigten 455 von 633 (72%) der Patienten mit JIA und polyartikulärer Verlaufsform innerhalb von 9 Monaten ein Ansprechen auf eine Methotrexattherapie in einer Standarddosierung von 8–12,5 mg/m<sup>2</sup> (oral, subkutan und intramuskulär) [Evidenzgrad II]. In der anschließenden randomisierten Untersuchung wurde bei den 80 Kindern, bei denen die Standarddosierung keine ausreichende Effektivität aufwies, die Methotrexatdosierung auf entweder parenteral 15 (bis maximal 20) mg/m<sup>2</sup> oder 30 mg/m<sup>2</sup> über 6 Monate erhöht (Rupert 2002). Bei Erhöhung der Dosis auf 15–20 mg/m<sup>2</sup> zeigten immerhin 62,5% der Kinder ein Ansprechen. Eine Methotrexattherapie in einer Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup> brachte keine darüber hinaus gehende Steigerung der Effektivität [Evidenzgrad I].

Methotrexat und sein Metabolit 7-Hydroxymethotrexat können *intrazellulär* ca. 1 Woche in gleichbleibender Konzentration gemessen werden, woraus sich die lange Wirksamkeit bei wöchentlicher Applikation erklärt (Kremer, 1986). Eine routinemäßige intrazelluläre Messung ist zur Zeit aber nur mit wissenschaftlicher Fragestellung möglich. Die Methotrexatausscheidung erfolgt zu >80% renal, daher besteht bei Niereninsuffizienz die Gefahr der Kumulation mit Organschädigung. Kinder weisen eine höhere Clearance auf als Erwachsene (Albertioni 1995, Reiff 1995, Wallace 1992). Systematische Studien zu einer altersabhängigen Dosierungsempfehlung für Methotrexat fehlen [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** *Eine Anfangsdosierung von 10–15 mg/m<sup>2</sup> wird empfohlen [Empfehlungsgrad IA]. MTX kann parenteral bis 15–20 mg/m<sup>2</sup> dosiert werden [Empfehlungsgrad IA]. Im Einzelfall ist eine Dosissteigerung auf 20–25 mg/m<sup>2</sup> möglich [Empfehlungsgrad IIIC]. Die Dosisanpassung wird nach klinischer Effektivität bzw. Verträglichkeit, nicht aber nach den Ergebnissen von Serumkonzentrationsmessungen durchgeführt [Empfehlungsgrad IIID]. Vor Therapiebeginn muss die Nierenfunktion überprüft werden, bei Niereninsuffizienz (GFR < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) besteht eine Kontraindikation [Empfehlungsgrad IIA].*

## Applikationsart

Die Bioverfügbarkeit ist bei oraler versus intramuskulärer Applikation in einer Dosis von 10 mg/m<sup>2</sup>/Woche bzw. subkutaner Applikation in einer Dosis von 15 mg/m<sup>2</sup>/Woche nicht verschieden (Ogey 1992, Wallace 1998). Bei höheren Dosierungen (≥15 mg/m<sup>2</sup>/Woche) wird die parenterale Applikation wegen der wahrscheinlich besseren Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit empfohlen (Balis 1983, Balis 1988) [Evidenzgrad III]. Die subkutane Injektion von Methotrexat ist bei Kindern mit JIA weit verbreitet. Subkutane und intramuskuläre Applikation scheinen sich in Bezug auf die Pharmakokinetik nicht zu unterscheiden (Jundt 1993). Durch Mahlzeiten wird die Bioverfügbarkeit bei der oralen Applikation nicht wesentlich beeinflusst (Ogey 1992, Jundt 1993, Furst 1988) [Evidenzgrad III]. Es ist nicht geklärt, ob orale oder parenterale Applikationen zu einer unterschiedlichen Effektivität des Methotrexat führen. Einige Beobachtungen zeigen aber, dass eine Umsetzung auf parenterale Gaben bei unveränderter Dosierung die Effektivität erhöhen kann.

■ **Konsens.** Eine Empfehlung zum optimalen Applikationsweg ist nicht möglich. Bei Therapiebeginn erscheint die orale Applikation kindgerechter [Empfehlungsgrad IIIC].

## Folsäure

Aufgrund des Wirkmechanismus erscheint es zunächst wenig sinnvoll, Folsäure und Methotrexat gleichzeitig einzusetzen. Allerdings wird ein wesentlicher Anteil der Methotrexatwirkung durch das antiinflammatorische Adenosin vermittelt, also *folatunabhängig*. Als ein weiterer möglicher Vorteil von Folatgaben bei Erwachsenen mit RA wird eine Senkung des unter niedrig dosierter Methotrexattherapie erhöhten Homozysteinspiegels diskutiert (Morgan 1998, van Ede 2002), eine europäische Studie bei Kindern zum Einfluss von Folatgaben auf Homozysteinspiegel bei Kindern befindet sich zur Zeit in Planung (Huemer, persönliche Mitteilung). In einer Metaanalyse und in doppelblinden, placebokontrollierten Studien wurde bei Folsäuregaben von 1–5 mg/Woche eine signifikante Abnahme der Häufigkeit von Nebenwirkungen ohne Wirkungsverlust der Methotrexattherapie beobachtet (Ortiz 1998, van Ede 2001). Zur Aufrechterhaltung der anti-entzündlichen Potenz waren allerdings in den beiden Verumgruppen einer Studie mäßiggradig höhere Methotrexatdosierungen erfolgt (van Ede 2001) [Evidenzgrad I].

Tab. 5 Folsäuregaben

Situation	Folsäure	Grad der Empfehlung
MTX wird ohne Nebenwirkungen vertragen	Kein Konsens	
Auftreten von leichten Nebenwirkungen* (Mundschleimhautaphthen, Aversion, Übelkeit etc.)	Dosierung : 1×1 mg/d* oder 48 h nach Methotrexat 1×≤25% der Methotrexatdosis	IIIC
Auftreten von schweren Nebenwirkungen	Siehe Abschnitt Unerwünschte Wirkungen	

\* z.B. Folsan 0,4 mg Tabletten

Zur Folsäureapplikation (1 mg/Tag) bei Kindern mit Methotrexattherapie gibt es zwar eine doppelblinde placebokontrollierte Cross-over Studie, bei der keine Beeinträchtigung der antiinflammatorischen Effektivität beobachtet wurde (Hunt 1997). In dieser Studie wurden aber keine weiteren systematischen Informationen zur Toxizität vorgelegt, es handelt sich um eine zahlenmäßig kleine Kohorte von 19 Kindern mit JIA und einem kurzen Beobachtungszeitraum von nur 13 Wochen, so dass die Ableitung einer Empfehlung aus dieser einen Studie heraus nicht möglich ist [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** Ein Konsens zum generellen Einsatz von Folsäure begleitend zur Methotrexattherapie bei der JIA konnte nicht erreicht werden. Bei leichten Nebenwirkungen wird der Einsatz von Folsäure in der Dosierung von 1×1 mg/d oder 1×<25% der Methotrexatdosis 24–48 h nach Methotrexatapplikation empfohlen [Empfehlungsgrad IIIC].

## Kombination mit anderen Antirheumatika

NSAR sind ein zentraler Bestandteil der medikamentösen Therapie der JIA. In den meisten Studien wurde Methotrexat in Kombination mit NSAR eingesetzt und diese Kombination wird gut vertragen [Evidenzgrad I]. Eine Ausnahme stellen Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion dar, hier kann sich die Kombination ungünstig auswirken (Dupuis 1990, Wallace 1993, Singsen 1997). Es wird aber darauf hingewiesen, dass Methotrexat bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt werden soll (s.o.). Zur Kombination von Methotrexat mit Cox-2 Hemmern (z.B. Celecoxib, Rofecoxib) bei Kindern liegen keine systematischen Studien vor [Evidenzgrad III]. Diese sind bislang zur Behandlung der JIA nicht zugelassen.

**Tab. 6** Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Antirheumatika

Andere Antirheumatika	Kombination mit MTX	Grad der Empfehlung
NSAR	Empfohlen	IA
Steroide	Empfohlen bei gegebener Indikation (z. B. akuter Schub)	IIIA
DMARD (z. B. Azathioprin, CyclosporinA*, Sulfasalazin, (OH)-Chloroquin]	Möglich, keine generelle Empfehlung	IIIC
Zytokinantagonisten (z. B. Etanercept)	Möglich, keine generelle Empfehlung	IIB

\* Eine Kombination von Cyclosporin A und MTX ist möglich (Reiff, 1997). Wegen der renalen Nebenwirkungen ist aber bei kombiniertem Einsatz von Methotrexat und Cyclosporin A Vorsicht geboten (siehe auch Kapitel Interaktionen und Unverträglichkeiten)

Bei Erwachsenen scheint eine Kombination mit *Kortikosteroiden* keine wesentlichen Interaktionen zur Folge zu haben (Lafforgue 1993). Auch bei Kindern werden in der Erfahrung der Autoren keine bedeutsamen Interaktionen beobachtet [Evidenzgrad III] und Kortikosteroide werden bei schweren Fällen als „bridging agent“ eingesetzt, bevor sich die Wirkung des MTX entfaltet.

Bei RA-Patienten wurden in den letzten Jahren zunehmend auch *DMARDs* miteinander kombiniert (O'Dell 2001). Die Erfahrung in der Pädiatrie zeigt, dass eine Vielzahl von DMARD kombiniert werden. In der Kerndokumentation des Jahres 2000 erhielten 20% der mit Methotrexat behandelten JIA-Patienten eine Kombinationstherapie mit Methotrexat und einem weiteren DMARD. Es ist zu betonen, dass im Kindesalter hierzu randomisierte, prospektive Studien zur Kombination verschiedener DMARD und/oder Zytokinantagonisten fehlen. [Evidenzgrad III].

Die Kombination von Methotrexat und Etanercept erscheint theoretisch günstig, da der Wirkmechanismus von Methotrexat unabhängig von TNF $\alpha$  zu sein scheint (Barrera 1995, Seitz 1995). Untersuchungen an RA-Patienten ergaben eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie von MTX und Etanercept gegenüber einer Monotherapie mit Methotrexat (Weinblatt 1999) [Evidenzgrad I] und diese Kombination erweist sich auch im Kindesalter als praktikabel (Schmelting 2001) [Evidenzgrad II].

■ **Konsens.** Eine Kombination von MTX mit NSAR ist zu empfehlen [Empfehlungsgrad IA]. Bei gegebener Indikation (z.B. akuter Schub einer JIA) kann Methotrexat auch mit Kortikosteroiden kombiniert werden [Empfehlungsgrad IIIA]. Für eine Empfehlung zur Kombination mit anderen DMARD oder Zytokinantagonisten fehlt Evidenz aus prospektiven, kontrollierten Studien [Empfehlungsgrade IIIC, IIB].

## Therapiesteuerung und praktische Durchführung

### ■ Therapiesteuerung

Im klinischen Alltag treten bei der praktischen Durchführung der Methotrexattherapie wiederkehrende Fragen von Eltern und behandelnden Kinderärzten auf. Die häufigsten Fragen betreffen Laboruntersuchungen, Impfungen, Infektionen und Operationen.

■ **Konsens.** Die Methotrexattherapie von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen wird von einem in der Kinder- und Jugendrheumatologie erfahrenen Arzt gesteuert (d.h. Diagnosesicherung der JIA; Indikationsstellung, Dosierung und Beurteilung von Wirkung und Nebenwirkungen etc.). Regelmäßige klinische und Laboruntersuchungen können ortsnahe beim primär versorgenden Kinderarzt erfolgen. Bei Problemen mit der Methotrexattherapie ist ein erfahrener Kinderreumatologe zu konsultieren.

### ■ Laboruntersuchungen und apparative Untersuchungen

Die Laboruntersuchungen vor Therapiebeginn dienen zum Ausschluss von Kontraindikationen und Methotrexat-unabhängigen Vorschäden (z. B. Leber-, oder Nierenerkrankung). Die Untersuchungen unter Therapie dienen der Beurteilung des Therapieerfolges und der frühzeitigen Erkennung von unerwünschten Wirkungen. Risiken der Methotrexattherapie sind im Abschnitt Unerwünschte Wirkungen und Unverträglichkeiten ausgeführt. Aufgrund des im Vergleich zu Erwachsenen selteneren Auftretens von hämatologischen Nebenwirkungen, Nephro- und Hepatotoxizität sind längere Untersuchungsintervalle möglich als bei Erwachsenen [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** Vor Beginn der Methotrexattherapie werden im Kindesalter die in Tabelle 7 aufgeführten Untersuchungen empfohlen. Im weiteren Verlauf der Therapie sind Blutbild, Differentialblutbild, CRP, BSG, Leber- und Nierenwerte nach 4 Wochen und danach 8–12 wöchentl. zu kontrollieren. Die Transaminasen werden im Verlauf häufiger kontrolliert, wenn Dosiserhöhungen des MTX erfolgen oder Transaminasenerhöhungen beobachtet werden. Routinemäßige apparative Untersuchungen vor Beginn der Methotrexattherapie sind nicht notwendig. In Einzelfällen kann es sinnvoll sein, eine Sonographie des Abdomens, ein EKG oder eine Lungenfunktionsdiagnostik durchzuführen [alle Empfehlungen: Empfehlungsgrad C].

**Tab. 7** Labor und apparative Untersuchungen

Phase der MTX Therapie	Empfehlung	Grad der Empfehlung
Vor Therapie	BB, manuell (nicht maschinell) ausgezähltes Differentialblutbild, CRP, BSG, Leberwerte (GOT, GPT, AP, gGT, LDH, Bilirubin, Protein), Hepatitisserologie (HBV, HCV), VZV, Masern-Serologie, Nierenwerte (Harnstoff, Harnsäure, Creatinin), Urin-Stix auf Eiweiß und Anlage eines GT10	IIIC
Unter Therapie	BB, Diff, CRP, BSG, Leber und Nierenwerte, Urinstix nach 4 Wochen, danach 8–12 wöchentl.	IIIC

### ■ Impfungen

Die Frage, wie und wann Kinder mit rheumatischen Erkrankungen zu impfen sind, wird kontrovers diskutiert. Es ist zwischen Tot- und Lebendimpfungen zu unterscheiden. Während ein normales Ansprechen auf Totimpfungen unter Methotrexattherapie möglich ist, sind Lebendimpfungen während einer Methotrexattherapie zu vermeiden (Report of the Committee on Infectious diseases 1997, Ravelli 2000). Nach STIKO/Produktinformation besteht eine Kontraindikation für die Impfung von Kindern mit Lebendimpfstoffen unter immunsuppressiver Therapie. Andererseits sind Kinder unter Methotrexattherapie anfällig gegenüber Virusinfektionen (z. B. VZV) (siehe unten Kapitel 8.4.).

■ **Konsens.** *Impfempfehlungen für Kinder mit rheumatischen Erkrankungen unter einer immunsupprimierenden Therapie z.B. mit MTX liegen nicht vor. Eine differenzierte Klärung zur Frage der Impfungen von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen ist dringend notwendig. Empfehlungen werden von der AGKJR derzeit erarbeitet.*

### ■ Infektion

Aufgrund der Immunmodulation durch die Methotrexattherapie ist eine erhöhte Infektanfälligkeit postuliert worden. In der Erfahrung der Autoren sind schwere Infektionen unter niedrig dosierter Methotrexattherapie sehr selten. Bei 62 Kindern, die im Mittel länger als 3 Jahre eine Methotrexattherapie erhielten, traten 4 bakterielle und 8 Virusinfektionen (u. a. 6 Varizella-Erstinfektionen) auf (Graham 1992). Zu der Frage, ob die Methotrexattherapie während akuter Infektionen weitergeführt werden kann, gibt es keine systematischen Untersuchungen, so dass der

Konsens hier weitgehend auf den Erfahrungen der Autoren beruht [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** *Bei jeder Infektion ist Kontakt zum Kinderarzt aufnehmen. Bei Varizellen erfolgt eine Aciclovirtherapie [Empfehlungsgrad IIB]. Bei gesicherter Varizellenexposition und fehlender Immunität erfolgt eine Prophylaxe mit Varizellenhyperimmunglobulin innerhalb von 72 Stunden oder Aciclovir in der 2. Woche der Inkubation, d.h. Tag 7–9 nach Exposition [Empfehlungsgrad IIB]. Während der antiinfektiösen Therapie ist die Methotrexattherapie zu unterbrechen [Empfehlungsgrad IIIC].*

### ■ Operationen

In einer prospektiv randomisierten Studie bei 388 Patienten mit RA wurde die Methotrexattherapie entweder trotz elektiver orthopädischer Operation fortgeführt oder 2 Wochen vor Operation beendet und 2 Wochen nach Operation wieder begonnen. Infektionen oder chirurgische Komplikationen waren innerhalb eines Jahres nach der Operation in der Gruppe mit kontinuierlicher Methotrexattherapie seltener, während in der Gruppe mit Unterbrechung der Methotrexattherapie vermehrt Krankheitsschübe auftraten (Grennan 2001) [Evidenzgrad I]. Bei Kindern gibt es aber zur Frage, ob eine Methotrexattherapie vor und nach Operationen weiterzuführen ist, sehr wenige Untersuchungen, so dass der Konsens hier erneut weitgehend der Einschätzung der Autoren entspricht [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** *Eine Unterbrechung der MTX-Therapie vor und nach elektiven Operationen erscheint nicht notwendig. Ein Abstand der MTX-Gabe von 48 Stunden zur Narkose (vor- und nachher) ist aber wegen möglicher Interaktionen mit anderen Medikamenten sinnvoll [Empfehlungsgrad IIIC].*

### ■ Elternaufklärung und Einverständniserklärung

Innerhalb der Aufklärung sind Hauptthemen: Störungen der Blutbildung, Risiko von Lymphomen, Leber- Nieren- und Lungennebenwirkungen, Infektionsrisiko und Fertilität. Es erfolgt eine Betonung der im Vergleich zur onkologischen Therapie niedrigen Dosierung und ein Hinweis darauf, dass bei der Methotrexattherapie im Kindesalter nicht jede in der Arzneimittelinformation beschriebene Nebenwirkung relevant ist. Wichtig ist zudem, bei welchen Symptomen (Fieber, Varizellen-Exposition) außerhalb der normalen Kontrolluntersuchungen ein Kinderarzt zu konsultieren ist.

■ **Konsens.** *Es erfolgt eine schriftliche Einverständniserklärung. Zur Zeit werden von der AGKJR einheitliche Bögen zur medikamentösen Therapie (NSAID, Steroiden und Basistherapeutika inklusive Methotrexat) von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen erarbeitet. Ein vorläufiger Bogen ist im Anhang angefügt (s. Anhang 1).*

## **Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen und empfohlenes Vorgehen**

### **Haut, Schleimhaut und Gastrointestinaltrakt**

Am häufigsten sind leichte gastrointestinale Nebenwirkungen, Aversion und Übelkeit (Cassidy ca. 12%). Einige Behandler setzen Entspannungstechniken und Antiemetika ein (Dimenhydrinat, Ondansetron, Tropisetron, Metoclopramid). Systematische Studien zur Behandlung dieser Nebenwirkungen mit Folsäure gibt es im Kindesalter zwar nicht, aber Studien bei Erwachsenen zeigen, dass Folsäure bei Nebenwirkungen dieser Art einen positiven Effekt haben kann [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** *Bei leichteren Nebenwirkungen wird die Gabe von Folat empfohlen (siehe Kapitel Folsäure) [Empfehlungsgrad IIIC].*

### **Leber**

Unter Methotrexattherapie wird bei ca. 9% der Kinder eine milde akute Toxizität mit einer Erhöhung der Transaminasen beobachtet (Singsen 1997). In einer Auswertung von Leberbiopsien bei 56 mit MTX behandelten Kindern aus der Kinderrheumaklinik Garmisch-Partenkirchen (mittlere Behandlungsdauer von 3,5 Jahren) zeigten nur 2 Kinder eine leichte Leberfibrose (Roenigk Stadium II–IIIa) (Franke 1996). In einer amerikanischen Studie zeigten 33 Leberbiopsien bei 25 Kindern mit JIA ebenfalls keine signifikanten hepatischen Langzeitschäden trotz mittlerer Behandlungsdauer von knapp 5 Jahren [Evidenzgrad III]. Bei Biopsie aufgrund mehrfach erhöhter Leberwerte hatten zwei adipöse 13 und 16 Jahre alte Patienten nach einer Therapiedauer von 17 bzw. 21 Monaten eine leichte Leberfibrose (Roenigk Stadium IIIa) (Hashkes 1997).

Das American College of Rheumatology (ACR) hat Leitlinien für die Überwachung der Lebertoxizität bei RA vorgeschlagen (Kremer 1994, Erickson 1995). Die ACR-Leitlinien für Erwachsene können nicht unverändert für Kinder übernommen werden, da sich die mit einer Hepatotoxizität und eines Rezi-

divs bei Therapiebeendigung verbundenen Risiken zwischen Erwachsenen mit RA und Kindern mit JIA unterscheiden.

■ **Konsens.** *Vor Therapiebeginn ist eine Leberbiopsie nur dann vorzunehmen, wenn Verdacht auf eine Lebererkrankung besteht oder diese bereits diagnostiziert wurde. Sind die Leberenzymwerte unter Therapie bei Kontrollen um mehr als das 3fache erhöht, sollte die Methotrexattherapie bis zur Normalisierung der Werte unterbrochen werden. Bei milder hepatischer Toxizität wird die Methotrexattherapie unter Folsäuregabe in einer niedrig-normalen Dosierung fortgeführt (aber mindestens 10 mg/m<sup>2</sup>). Im Falle einer rekurrierenden Hepatotoxizität wird die Methotrexattherapie beendet. Leberbiopsien sind unter Therapie nicht notwendig und sind nur in Ausnahmesituationen (vorbestehende Lebererkrankung, neu erworbene Lebererkrankung, ungewöhnliche starke Leberwerterhöhung) indiziert. In diesen Fällen findet ein interdisziplinärer Austausch zwischen „Kinderreumatologen“ und „Hepatologen“ statt [alle Empfehlungen: Empfehlungsgrad IIIC].*

### **Hämatopoietisches System**

Methotrexatbedingte Hämatotoxizität ist selten, umfasst Makrozytose, Leuko- und Thrombozytopenie. Bei Erwachsenen wird die Häufigkeit mit 1–3% angegeben, bei Kindern gibt es keine Untersuchungen (Evidenzgrad III). Schwere Knochenmarksaplasien wurden bei Erwachsenen mit Folsäure und mit Granulozyten-Stimulierenden-Faktoren (G-CSF) behandelt (McKendry 1997).

■ **Konsens.** *Sind die Leukozytenzahlen <3000/μl oder die Neutrophilenzahl <1500/μl oder die Thrombozytenzahl <100000/μl, sollte die Methotrexattherapie bis zur Normalisierung unterbrochen werden. Bei persistierender Hämatotoxizität kann eine niedrig-dosierte Methotrexattherapie (aber mindestens 10 mg/m<sup>2</sup>) mit Folsäuregabe versucht werden. Im Falle erneuter hämatopoietischer Toxizität wird die Methotrexattherapie beendet [alle Empfehlungen: Empfehlungsgrad IIIC].*

### **Lunge**

Bei Erwachsenen wird die Inzidenz pulmonaler Nebenwirkungen sehr kontrovers diskutiert, einige Autoren schätzen sie als <0,5% ein (Kremer 1997, Sallafi 1997). Bisher ist lediglich ein Fall eines Kindes mit Pneumonitis beschrieben, die Diagnose ist aber aufgrund des untypischen Verlaufes und bei fehlen-

der Biopsie fraglich (Cron 1998) [Evidenzgrad III]. In prospektiven Studien bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen wurde keine Beeinflussung der Lungenfunktion unter Methotrexattherapie nachgewiesen (Pelucchi 1994, Camiciottoli 1998, Schmelting 2002) [Evidenzgrad II].

■ **Konsens.** *Routinemäßige Lungenfunktionsuntersuchungen vor und unter der Methotrexattherapie sind im Regelfall nicht erforderlich [Empfehlungsgrad IIE]. Eine einheitliche Empfehlung zu Vorgehen und zur Therapie der Wahl bei Methotrexatpneumonitis kann nicht gegeben werden.*

### ■ Maligne Erkrankungen

Bei der RA wird der Zusammenhang zwischen Malignomentstehung und niedrigdosierter Methotrexattherapie sehr kontrovers diskutiert (Rau 1994, Mariette 2002). Bei Kindern mit JIA wurden 4 Hodgkin-Lymphome (JIA: 2 mit systemischem Beginn, 1 mit seronegativer und 1 mit seropositiver Polyarthrit) und 1 Non-Hodgkin-Lymphom (10-jähriger Junge mit polyartikulärer JIA) nachgewiesen (Padeh 1997, Londino 1998, Munro 1998, Krugmann 2000, Cleary 2002) [Evidenzgrad III]. In einem Fall erfolgte eine zusätzliche Ciclosporin A Therapie (Krugmann 2000).

■ **Konsens.** *Kinder, die unter Methotrexattherapie ungewöhnliche Symptome, Fieber unklarer Genese, Lymphknotenschwellungen und/oder eine Hepatosplenomegalie zeigen, bedürfen der Lymphomabklärung mittels Labor- und bildgebender Untersuchungen. Ein pädiatrischer Onkologe ist hinzuzuziehen [alle Empfehlungen: Empfehlungsgrad IIIC].*

### ■ Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)

Das MAS ist eine potentiell tödlich verlaufende Komplikation der JIA. Es kommt dabei zu Panzytopenie, Leberfunktionsstörung und Gerinnungsstörung z. B. im Rahmen viraler Infektionen oder induziert durch eine Mehrzahl von Medikamenten, zu denen Methotrexat gezählt wird (Ravelli 2001). Gesicherte Erkenntnisse zur Häufigkeit eines MAS unter MTX-Therapie bestehen nicht [Evidenzgrad III]. Es handelt sich in einigen Fällen um ein foudroyant verlaufendes Krankheitsbild, bei dem rascher Handlungsbedarf besteht und auf hochdosierte Corticosteroide nicht verzichtet werden kann. Eigene Erfahrungen und einige Veröffentlichungen belegen, dass Ciclosporin A bei der Behandlung erfolgreich eingesetzt werden kann und es gibt erste Erfahrungen mit Etanercept (Pralhad 2001) [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** *Bei Verdacht auf Methotrexat-assoziiertes MAS ist die Methotrexattherapie zu beenden. Eine Therapie mit hochdosierten Corticosteroiden ist empfohlen. Es kann eine Therapie mit Ciclosporin A erwogen werden [Empfehlungsgrad IIIC].*

### ■ Teratogenität

Exposition gegenüber Methotrexat während der 6.–8. Schwangerschaftswoche kann zu einem Methotrexat-Malformationsyndrom führen. Es wird vermutet, dass die Schwellendosis bei 10 mg Methotrexat pro Woche liegt (Bawle 1998). Bei Methotrexatexposition von 8 Schwangeren mit rheumatischen Erkrankungen im ersten Trimester wurden keine Fehlbildungen beobachtet (Kozlowski 1990). In einem Fall wurden dagegen unter niedrig dosierter Methotrexattherapie mit einer kumulativen Dosis von 100 mg bei einer an RA erkrankten Schwangeren schwere Fehlbildungen des Fetus beobachtet (Buckley 1997). Es gibt Einzelfallberichte über Oligospermie und Impotenz bei Erwachsenen (Sussmann 1980, Blackburn 1989).

■ **Konsens.** *Bei Mädchen im gebärfähigen Alter sind sichere Maßnahmen zur Kontrazeption dringend zu empfehlen [Empfehlungsgrad IIIA]. Beim gleichzeitigen Einsatz von oralen Kontrazeptiva und Methotrexat ist die erhöhte Bioverfügbarkeit von Methotrexat zu berücksichtigen und Rücksprache mit einem Gynäkologen zu nehmen.*

### ■ Kontraindikationen

Die Kontraindikationen ergeben sich zum größten Teil aus den oben aufgeführten pharmakokinetischen Eigenschaften und Nebenwirkungen.

■ **Konsens.** *Bei Kindern und Jugendlichen mit Niereninsuffizienz, jugendlichen Patienten, die regelmäßig Alkohol trinken und während der Schwangerschaft oder bei ungenügender Kontrazeption darf keine Methotrexattherapie erfolgen [Empfehlungsgrad IIIE]. Bei bekannter Lungen- oder Lebererkrankung sind Nutzen und Risiko abzuwägen.*

### ■ Interaktionen und Unverträglichkeiten

Phenytoin, Barbiturate, Tranquillizer, orale Kontrazeptiva und Tetrazykline erhöhen die Bioverfügbarkeit von Methotrexat. Bei Kombination mit dem Folsäureantagonisten Trimethoprim/Sulfamethoxazol kann es zu Hautveränderungen und schwerer Knochenmarkssuppression kommen (O'Dell 1997). Pro-

benecid vermindert die Methotrexatclearance um 400% (Ahern 1978). Auch Penicilline und Ciclosporin A vermindern die renale Clearance.

■ **Konsens.** Die Kombination mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder mit Probenecid ist kontraindiziert. Bei Kombination mit Phenytoin, Barbituraten, Tranquilizern, oralen Kontrazeptiva (s.o.) Tetrazyklinen, Penicillinen und Ciclosporin A ist besondere Vorsicht geboten [Empfehlungsgrad IIIA].

## Therapiedauer und Therapieende

Es gibt es keine einheitliche Daten darüber, ab welcher kumulativen Dosis schwere Nebenwirkungen auftreten und wie lange Kinder mit Methotrexat behandelt werden können. Zur Bewertung der Therapieeffektivität wird international eine Therapiedauer von 9–15 Monaten empfohlen (Brik 1998, Huang 1996, Cassidy 1999). [Evidenzgrad III]. Kontrollierte Daten über den optimalen Zeitpunkt zur Beendigung

einer Methotrexattherapie liegen bislang nicht vor. In retrospektiven Analysen wurde bei 25 bzw. 17 Kindern das MTX nach Erreichen einer kompletten Remission abgesetzt. Bei 13/25 (52%) bzw. 5/17 (29%) Kindern trat meist innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen ein Rezidiv auf (Gottlieb 1997, Ravelli 1995). Ein Rezidiv war bei jüngeren Kindern <4,5 Jahre wahrscheinlicher (Gottlieb 1997) [Evidenzgrad III].

■ **Konsens.** Aufgrund der fehlenden systematischen Studien zur optimalen Therapiedauer bei Kindern mit JIA kann zur Zeit keine Empfehlung zur Therapiedauer ausgesprochen werden.

■ **Danksagung** Wir danken Prof. Dr. H.I. Huppertz (Professor-Hess-Kinderklinik Bremen) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

■ **Nachtrag** Ab dem 1. 7. 2003 sind Methotrexal-Fertigspritzen für die Indikation Juvenile Arthritis zugelassen.

## Literatur

- Aherne GW, Piall E, Marks V, Mould G, White WF (1978) Prolongation and enhancement of serum methotrexate concentrations by probenecid. *Br Med J* 1(6120):1097–1099
- Albertioni F, Flato B, Seideman P, Beck O, Vinje O, Peterson C, Eksborg S (1995) Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 47(6):507–511
- Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL (1985) Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 103(4):489–496
- Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, Murphy RF, Jeffries S, Poplack DG (1988) Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol* 6(12):1882–1886
- Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA (1983) Pharmacokinetics of oral methotrexate in children. *Cancer Res* 43(5):2342–2345
- Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, Van Riel PL, Borm GF, Van de Putte LB, Van der Meer JW (1995) Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 34(8):747–755
- Blackburn WD Jr, Alarcon GS (1989) Impotence in three rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 32(10):1341–1342
- Brik R, Berkowitz D, Berant M (1998) Duration of methotrexate treatment until partial and total remission of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 7(3):174–175
- Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M (1997) Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 40(5):971–973
- Camiciottoli G, Trapani S, Castellani W, Ginanni R, Ermini M, Falcini F (1998) Effect on lung function of methotrexate and non-steroid anti-inflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 18(1):11–16
- Cassidy JT and Petty R (2001) *Textbook of Pediatric Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia, 4th edition
- Cassidy JT (1999) Medical management of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 58(5):831–850
- Cleary AG, McDowell H, Sills JA (2002) Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 86(1):47–49
- Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA (1998) Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 132(5):901–902
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriole B, Straub RH (2001) Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60(8):729–735
- Dupuis LL, Koren G, Shore A, Silverman ED, Laxer RM (1990) Methotrexate-nonsteroidal antiinflammatory drug interaction in children with arthritis. *J Rheumatol* 17(11):1469–1473
- Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG (1995) Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 38(8):1115–1119
- Feldmann W (2000) *Evidence-based Pediatrics*. BC Decker, Hamilton, 1st edition

- Franke J, Hafner R, Lohrs U, Truckenbrodt H (1996) Methotrexate and liver fibrosis in juvenile chronic arthritis retrospective study of 73 liver biopsies. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 144(2): 147-151
- Furst DE, Kremer JM (1988) Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31(3):305-314
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS (1992) Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA - USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 326(16): 1043-1049
- Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, Ilowite NT (1997) Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 100(6):994-997
- Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM (1992) Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 120(3):468-473
- Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S (2001) Methotrexate and early post-operative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 60(3):214-217
- Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH (1997) The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40(12):2226-2234
- Horneff G, Forster J, Seyberth HW, Michels H (2000) [Recommendations by the Pediatric and Adolescent Rheumatology Study Committee on therapy with Etanercept (p75 TNF-alpha receptor immunoglobulin fusion protein). Pharmacotherapy Committee] *Z Rheumatol* 59(6):365-369
- Huang JL (1996) Methotrexate in the treatment of children with chronic arthritis-long-term observations of efficacy and safety. *Br J Clin Pract* 50(6): 311-314
- Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, Tejani S (1997) The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 24(11): 2230-2232
- Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D (1993) A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 20(11):1845-1849
- Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM (1990) Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 88(6):589-592
- Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME (1994) Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 37(3):316-328
- Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakjian MV, Macaluso M, Cannon GW, Palmer WR, Sundry JS, St Clair EW, Alexander RW, Smith GJ, Axiotis CA (1997) Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 40(10):1829-1837
- Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B (1986) Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis Rheum* 29(7):832-835
- Krugmann J, Sailer-Hock M, Muller T, Gruber J, Allerberger F, Offner FA (2000) Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma and legionella pneumophila infection complicating treatment of juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate and cyclosporine A. *Hum Pathol* 31(2):253-255
- Lafforgue P, Monjanel-Mouterde S, Durand A, Catalin J, Acquaviva PC (1993) Is there an interaction between low doses of corticosteroids and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A pharmacokinetic study in 33 patients. *J Rheumatol* 2(2):263-267
- Londino AV Jr, Blatt J, Knisely AS (1998) Hodgkin's disease in a patient with juvenile rheumatoid arthritis taking weekly low dose methotrexate. *J Rheumatol* 25(6):1245-1246
- Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J (2002) Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood*. 99(11):3909-3915
- McKendry RJ (1997) The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 23(4):939-954
- Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS (1998) Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 25(3):441-446
- Munro R, Porter DR, Sturrock RD (1998) Lymphadenopathy in a patient with systemic onset juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 57(9):513-517
- O'Dell JR (2001) Combinations of conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 27(2):415-426
- Oguey D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichen J (1992) Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35(6):611-614
- Olsen NJ, Murray LM (1989) Antiproliferative effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Rheum* 32(4):378-385
- Onel KB (2000) Advances in the medical treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pediatr* 12(1):72-75
- Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P (1998) The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 25(1):36-43
- Padeh S, Passwell JH (1998) Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 41(7):1210-1214
- Padeh S, Sharon N, Schiby G, Rechavi G, Passwell JH (1997) Hodgkin's lymphoma in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis after treatment with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 10(10):2035-2037
- Pelucchi A, Lomater C, Gerloni V, Foresi A, Fantini F, Marazzini L (1994) Lung function and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with juvenile chronic arthritis: effect of disease activity and low dose methotrexate therapy. *Clin Exp Rheumatol* 12(6):675-679
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM (1998) Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 25(10):1991-1994
- Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA (2001) Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 28(9):2120-2124
- Rau R (1994) Treatment of chronic polyarthritis with methotrexate 1994-a review. *Z Rheumatol* 53(4):199-229

- Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A (2001) Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 28(4):865–867
- Ravelli A, Martini A (2000) Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol* 27(8):1830–1833
- Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A, Martini A (1999) The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 135(3):316–320
- Report of the Committee on Infectious diseases (1997) 24th edition; Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, pp 50–58
- Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, Franke E, Richardson L, Szer IS, Bernstein BH (1997) Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 24(12):2436–2443
- Reiff A, Shaham B, Wood BP, Bernstein BH, Stanley P, Szer IS (1995) High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 13(1):113–118
- Rosenblatt DS, Whitehead VM, Vera N, Pottier A, Dupont M, Vuchich MJ (1978) Prolonged inhibition of DNA synthesis associated with the accumulation of methotrexate polyglutamates by cultured human cells. *Mol Pharmacol* 14(6):1143–1147
- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, De Oliveira S, Falcinini F, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Dolezalova P, Walsh J, Buoncompagni A, Garcia-Consuegra J, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Calvo I, Alpigiani LP, Machado C, Lahdenne P, Cortis E, Lepore L, Hall A, Kimura Y, Wouters C, Woo P, Martini A (2002) A randomized trial of Methotrexate in medium versus higher doses in children with Juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose. EULAR Meeting Stockholm, Abstract Nr. 1384
- Seeliger S, Niehues T, Harms E, Frosch M, Roth J (2002) Methotrexat in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Monatsschr Kinderheilkd* 150:452–459
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312(7023):71–72
- Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Lamanna G, Cervini C (1997) Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 16(3):296–304
- Schmeling H, Mathony K, John V, Keysser G, Burdach S, Horneff G (2001) A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 60(4):410–412
- Schmeling H, Stephan V, Burdach S, Horneff G (2002) Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z Rheumatol* 61(2):168–172
- Seitz M, Loetscher P, Dewald B, Towbin H, Rordorf C, Gallati H, Baggolini M, Gerber NJ (1995) Methotrexate action in rheumatoid arthritis: stimulation of cytokine inhibitor and inhibition of chemokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Br J Rheumatol* 34(7):602–609
- Singsen BH, Goldbach-Mansky R (1997) Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and nonrheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 23(4):811–840
- Sussman A, Leonard JM (1980) Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 116(2):215–217
- Takken T, Van Der Net J, Helders PJ (2001) Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003129
- Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS (1984) A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 11(6):760–763
- Truckenbrodt H, Hafner R (1986) Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthritis Rheum* 29(6):801–807
- van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, Westgeest TA, Romme TC, de Rooij DJ, Jacobs MJ, de Boo TM, van der Wilt GJ, Severens JL, Hartman M, Krabbe PF, Dijkmans BA, Breedveld FC, van de Putte LB (2001) Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 44(7):1515–1524
- van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, De Boo TM, van de Putte LB (2002) Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 41(6):658–665
- Wahn V, Oppermann J, Huppertz HI, Zepp F (2001) Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Hans Marseille Verlag, München. 1. Auflage, 2001
- Wallace CA, Smith AL, Sherry DD (1993) Pilot investigation of naproxen/methotrexate interaction in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20(10):1764–1768
- Wallace CA (1998) The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 41(3):381–391
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, Trentham DE (1985) Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 312(13):818–822
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ (1999) A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340(4):253–259
- Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, Polisson RP, Weiner SR, Luggen ME, Billingsley LM et al (1985) Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 28(7):721–730
- Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I (2000) Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 43(8):1849–1857

## Anhang 1: Elternbogen\*

\*Zur Zeit werden von der AGKJR einheitliche Bögen zur medikamentösen Therapie (NSAID, Steroide und Basistherapeutika inklusive Methotrexat) von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen erarbeitet.

Medikamenteninformation: **Methotrexat, abgekürzt MTX**

Handelsname: z. B. Methotrexat „Lederle“, LANTAREL, MTX25 HEXAL, Metex etc.

### Bei welchen Erkrankungen wird Methotrexat (MTX) verabreicht?

MTX wird seit ca. 50 Jahren in der Therapie von Krebserkrankungen zur Hemmung der Vermehrung von bösartigen Zellen eingesetzt. Seit ca. 25 Jahren wird MTX auch in der Kinderrheumatologie sowohl bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis als Basistherapie als auch bei Patienten mit entzündlichen Bindegeweberkrankungen (Kollagenosen) eingesetzt. Dies geschieht in einer bis zu tausendfach geringeren Dosis als bei den Krebserkrankungen, daher treffen viele der im Beipackzettel aufgeführten Nebenwirkungen des MTX nicht auf die Behandlung von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen zu.

### Wie wirkt das Medikament?

Die Hauptwirkung des MTX als Rheumamedikament besteht nicht vorrangig in der Hemmung des Zellwachstums, sondern überwiegend in einer Entzündungshemmung. MTX heilt die Erkrankung nicht, hilft aber, die Symptome zu bessern. Die Wirkung setzt meist nach ca. 4–6 Wochen ein, die volle Wirksamkeit lässt sich oft erst nach 6 Monaten beurteilen. MTX kann bei guter Verträglichkeit durch mehrere Jahre und auch in Kombination mit anderen antirheumatischen Medikamenten eingenommen werden. Nach Erreichen einer anhaltenden Besserung der Symptome besteht die Möglichkeit das Medikament abzusetzen.

### Wie wird das Medikament verabreicht?

MTX wird einmal pro Woche meist oral in Form von Tabletten oder falls notwendig als Injektion verabreicht. Die Tageszeit, wann das MTX genommen wird, kann selbst gewählt werden. Einige Kinder nehmen das MTX im Abstand von 1 Stunde zu den Mahlzeiten ein und am „MTX-Tag“ sollte Ihr Kind viel trinken. Bei einigen Kindern hat sich Samstag abends aus praktischen Gründen (am nächsten Tag ist kein Schulunterricht und die Übelkeit/Abneigung ist nachts weniger bedeutsam) als „MTX Tag“ bewährt. Die verordnete Dosis ist je nach Körperoberfläche des Kindes und Schweregrad der Erkrankung berechnet und darf nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Kinderrheumatologen verändert werden. Bei Nichtverabreichung können die Beschwerden erneut oder verstärkt auftreten. Die Dosierung

muss im Verlaufe des Wachstums immer wieder an das aktuelle Gewicht Ihres Kindes angepasst werden.

### Was müssen Sie und Ihr Kind besonders beachten?

Bei fieberhaften Infekten oder vor notwendigen Impfungen halten Sie bitte Rücksprache mit Ihrem Kinderrheumatologen oder dem Kinderarzt: eventuell ist eine kurze Therapiepause notwendig. Bei Einnahme zusätzlicher Medikamente sind gegenseitige Beeinflussungen möglich. Junge Männer und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter müssen unter MTX-Therapie eine strikte Empfängnisverhütung durchführen.

### Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Es kann Übelkeit, Appetitlosigkeit, Ekel, Völlegefühl sowie Erbrechen auftreten. In Einzelfällen kann es zu einer verminderten Bildung von roten und weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kommen. Nach langjähriger Therapie mit MTX kann es sehr selten zur Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen. Begünstigt wird dies durch die Einnahme von Medikamenten in alkoholischer Lösung. Einzelbeobachtungen zeigten auch Veränderungen am Lungengewebe: Dabei können Husten, starke Atemnot und grippeähnliche Symptome auftreten.

Einigen dieser Nebenwirkungen liegt einerseits ein *Folsäuremangel* zugrunde, andererseits kann Folsäure die Wirkung des MTX beeinträchtigen. Wir empfehlen bei einigen Kindern eine begleitende Gabe von Folsäure (*Folsan*) bei MTX-Therapie. Bitte nehmen Sie Rücksprache mit Ihrem Kinderrheumatologen.

Ein Zusammenhang zwischen MTX-Gaben und Entstehung von bösartigen Lymphknotenerkrankungen ist in Einzelfällen vermutet worden. Um eventuelle Nebenwirkungen rasch zu erkennen, werden in regelmäßigen Abständen Blutabnahmen und andere Untersuchungen in der Ambulanz durchgeführt.

**Falls bei Ihrem Kind eine der o.g. Nebenwirkungen auftreten sollte, wenden Sie sich bitte an den behandelnden Kinderrheumatologen oder den Kinderarzt!**

