

Z Rheumatol 2009 · 68:747–757
 DOI 10.1007/s00393-009-0535-2
 Online publiziert: 17. Oktober 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim (Leitung)
 G. Schett, Erlangen
 J. Wollenhaupt, Hamburg
 J. Grifka, Bad Abbach



CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

C. Fiehn

ACURA Rheumazentrum Baden-Baden

Methotrexat in der Rheumatologie

Zusammenfassung

Der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX) hat über die letzten Jahrzehnte insbesondere in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) eine überragende Rolle erlangt. MTX ist bei der RA nicht nur Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug der ersten Wahl, eine Vielzahl von randomisierten klinischen Studien zeigt darüber hinaus, dass es auch ein notwendiger Kombinationspartner ist, um eine optimale Wirkung von Biologika zu erreichen. MTX ist daher der zentrale Pfeiler der medikamentösen Therapie der RA. Alle Untersuchungen haben immer wieder die gute Sicherheit des Medikaments auch bei Langzeiteinnahme belegt. In weiteren Indikationen der Rheumatologie hat sich MTX fest etabliert. Die Wirkungsweise von MTX in der Entzündung ist komplex, wird aber zunehmend besser verstanden. Erste Ansätze zur Vorhersage der Wirkung und Verträglichkeit von MTX mit Hilfe der Analyse von genetischen Polymorphismen wurden beschrieben. MTX-Konjugate, welche endogenes Albumin als Trägermolekül in die Synovitis nutzen, wie auch neue Rezeptorspezifische Folatantagonisten sind derzeit in präklinischer Testung. Das Ziel, das besonders erfolgreiche Therapieprinzip der Folat-inhibition in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen für die Zukunft weiterzuentwickeln, scheint erreichbar.

Schlüsselwörter

Methotrexat · Rheumatoide Arthritis · Folsäure · Therapie · DMARD

Methotrexate in rheumatology

Abstract

Methotrexate (MTX) is a folate inhibitor which has gained a major role in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). MTX is not only the disease modifying anti-rheumatic drug of first choice, a large number of clinical trials moreover show that biologic drugs should be combined with MTX in order to obtain optimal therapeutic efficacy. Therefore, MTX is an anchor drug for the treatment of RA. Large studies show the general safety of the drug for long term treatment. The mechanisms of action of MTX in inflammation are complex but increasingly better understood. Current publications show that first steps have been done towards prediction of therapeutic response and toxicity of MTX by analysis of gene polymorphism. Conjugates of MTX which use endogenous albumin as a drug carrier to synovitis as well as new receptor-specific folate inhibitors are currently tested in pre-clinic investigations. The goal to further develop the most successful principle of folate inhibition for the treatment of rheumatic diseases seems to be feasible.

Keywords

Methotrexate · Rheumatoid arthritis · Folic acid · Treatment · DMARD

► Folatininhibitor

Methotrexat entwickelte sich zum wichtigsten Medikament in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis

MTX wird bei einer Reihe von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eingesetzt

► Reduzierter Folattransporter

► Spezifische Folatrezeptoren

Bei renaler Insuffizienz akkumuliert MTX schnell

Methotrexat (MTX) ist ein moderat immunsuppressives und immunmodulierendes Medikament aus der Gruppe der ► **Folatininhibitoren**. Ursprünglich zur Tumoranwendung entwickelt, wurde MTX bereits in den 1960er Jahren zunächst zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt [60]. In den 1980er Jahren folgte dann die Publikation erster Studien, welche den Einsatz auch bei rheumatoiden Arthritis (RA) beschrieben [78, 81, 83, 84]. Bereits in den 1980er und -90er Jahren entwickelte sich MTX zum wichtigsten Medikament in der Behandlung der RA. Als dann zu Beginn unseres Jahrzehnts TNF- α -Inhibitoren zur breiten Anwendung kamen, schien das Ende dieser Ära gekommen. Sehr bald stellte sich jedoch heraus, dass MTX in der Primärtherapie der RA ein Ansprechen zeigte, welches den TNF- α -Inhibitoren in vielen Aspekten gleichwertig war. Darüber hinaus bewiesen klinische Studien, dass Biologika erst in Kombination mit MTX ihre optimale Wirkung erreichten. Die Bedeutung von MTX als zentraler Pfeiler der Therapie der RA ist daher in den letzten Jahren noch gewachsen.

Zusätzlich zur RA wird MTX noch bei einer ganzen Reihe von anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eingesetzt, wobei die Evidenz dafür unterschiedlich gut ist. In der folgenden Arbeit wird der aktuelle Stand des Wissens über den Einsatz von MTX in der Rheumatologie dargelegt. Der aktuelle Kenntnisstand über die Wirkungsweise und Pharmakologie von MTX sowie die aktuellen Empfehlungen zu dessen Einsatz werden beschrieben. Darüber hinaus werden neue Ansätze zur Weiterentwicklung des Therapieprinzips der Folatininhibition in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen aufgezeigt.

Klinisch relevante Fakten zur Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakologischen Daten von MTX sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst. Nach oraler Gabe wird MTX rasch im proximalen Jejunum aufgenommen [6], wobei die Resorption individuell verschieden ist. Im Gegensatz dazu resultiert die parenterale Gabe in einer konstant hohen Bioverfügbarkeit.

Die zelluläre Aufnahme von MTX erfolgt auf mehreren Wegen: Einmal wird MTX über den ► **reduzierten Folattransporter**, ein ubiquitär in der Zellmembran aller Körperzellen zu findendes Transportsystem für Folat, in die Zelle transportiert. Am reduzierten Folattransporter konkurriert MTX mit Leukovorin (Folinsäure) und kann von diesem verdrängt werden. MTX kann aber auch noch über ► **spezifische Folatrezeptoren** (FR) intrazellulär aufgenommen werden, von denen verschiedene Subtypen existieren. Während FR- α überwiegend auf epithelialen Zellen zu finden ist und eine sehr geringe Affinität zu MTX hat, wird FR- β auf Zellen des hämatopoietischen Systems exprimiert und bei Aktivierung hochreguliert. FR- β ist speziell auf synovialen Makrophagen von Patienten mit RA nachweisbar, über diese Rezeptoren wird MTX in diese Zellen aufgenommen [50]. Man hat vermutet, dass es dabei zu einer Glykolisierung des Rezeptors kommt, der die Affinität für MTX erhöht [24]. Durch den FR- β scheint also ein relativ spezifischer Aufnahmemodus für MTX in die pathophysiologisch bedeutsame Population der synovialen Makrophagen bei RA zu existieren. FR binden jedoch auch Folsäure, sodass Folsäure diesen Aufnahmeweg von MTX hemmen kann.

MTX wird fast komplett renal eliminiert, bei renaler Insuffizienz akkumuliert es daher schnell. Durch die rasche Elimination hat MTX im Plasma nur eine kurze Halbwertszeit von ca. 6–8 h. Dass

Tab. 1 Pharmakologische Daten von Methotrexat (MTX)

Molekülgröße	454 D
Empfohlene Dosis und Frequenz bei rheumatoider Arthritis	15–25 mg oral oder subkutan 1-mal/Woche
Orale Resorption	Im Mittel bei 73% (28–88%) nach ca. 90 min
Halbwertszeit	5–8 h
Plasmaeiweißbindung	30–70%
Elimination	Überwiegend renal
Wechselwirkungen	Trimethoprim-Sulfametoxazol, nichtsteroidale Antirheumatika (Wirkverstärkung)
Metabolisierung	– Hydroxylierung zu gering wirksamen Metaboliten (<10%) – Polyglutamierung zu verstärkt wirksamen MTX-Polyglutamaten (verbleiben intrazellulär)
Intrazelluläre Aufnahme	– Reduzierter Folattransporter (ubiquitär verteilt) – Folatrezeptor β (auf hämatopoietischen Zellen und synovialen Makrophagen)

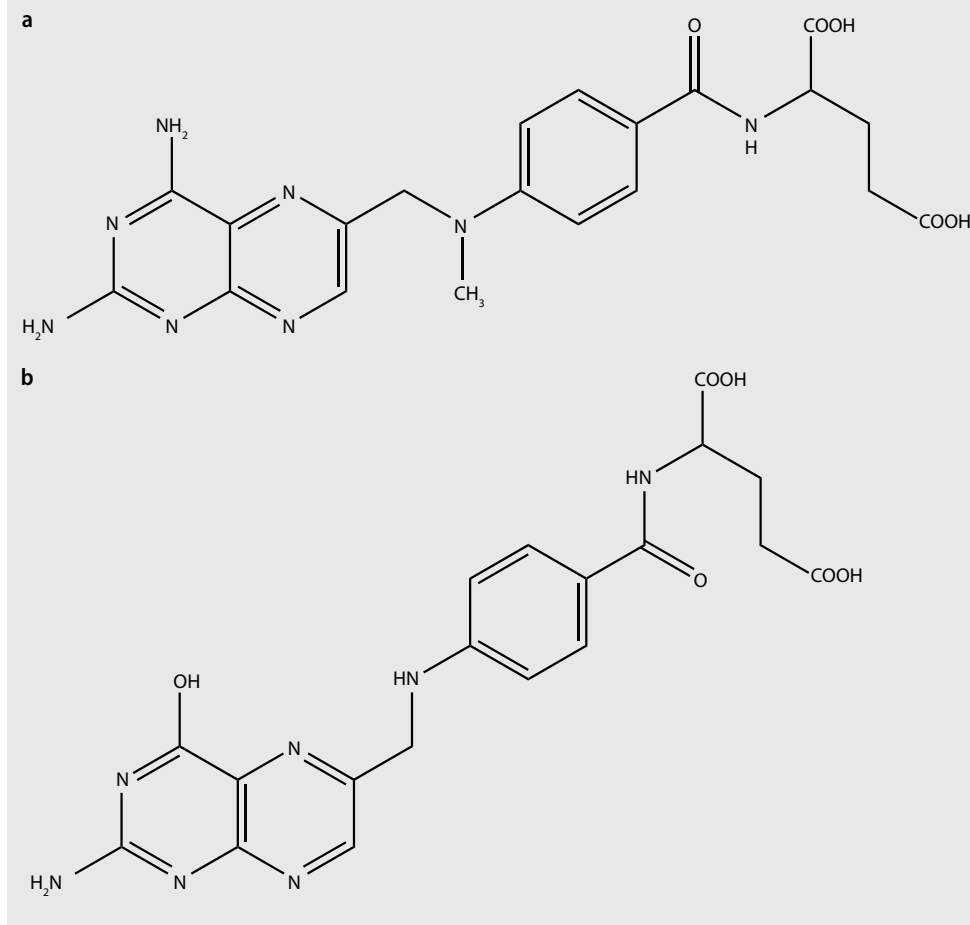


Abb. 1 ▲ Molekularstruktur von Methotrexat (a) und Folsäure (b). Methotrexat unterscheidet sich von Folsäure nur durch die Substitution einer Hydroxyl- durch eine Aminogruppe an Position 4 und die von Wasserstoff durch eine Methylgruppe an Position 10

trotz der wöchentlichen Dosisapplikation in der Therapie von Autoimmunerkrankungen und der damit nur kurzen Phase mit nachweisbaren Plasmaspiegeln dennoch eine anhaltende Wirkung resultiert, ist wahrscheinlich durch eine pharmakologische Besonderheit von MTX bedingt: die Polyglutamierung. Nach der Aufnahme in die Zelle wird natives MTX, welches einen terminalen Glutamatanteil hat (■ Abb. 1a), sehr schnell wieder aus der Zelle ausgeschleust und ausgeschieden. Das Enzym ► **Folypolyglutamatsynthetase** (FPGS) bindet jedoch in einem langsamen biochemischen Prozess immer wieder zusätzliche Glutamatreste an intrazellulär vorhandenes MTX. Durch diese Polyglutamierung verbleibt das Molekül in der Zelle und hat im Vergleich zu nativem MTX eine stärkere folatantagonistische Wirkung. Es kann die Zelle erst wieder verlassen, wenn es durch das Enzym γ -Glutamylhydrolase wieder deglutamiert wird, was wiederum in einem langsamen biochemischen Prozess abläuft.

Polyglutamate von MTX sind v. a. in Erythrozyten nachgewiesen worden, man geht jedoch davon aus, dass die Polyglutamierung ein ubiquitäres Phänomen in allen Zellen ist [19]. Am häufigsten wird MTXGlu³ gefunden, aber MTX mit bis zu 5 Glutamatresten ist nachweisbar [19, 43]. Dafür, dass die Polyglutamierung eine wichtige Rolle für die anti-inflammatorische Wirkung von MTX spielt, sprechen verschiedene Beobachtungen: Während Plasmakonzentrationen von MTX nicht mit klinischer Effektivität assoziiert sind [47], zeigen verschiedene neuere Untersuchungen, dass MTX-behandelte RA-Patienten mit einer hohen Rate an MTXGlu¹⁻⁵ ein besseres klinisches Ansprechen zeigen [22, 23]. Die Rate der Polyglutamierung zeigt jedoch eine große interindividuelle Varianz.

Kürzlich wurde von Dalrymple et al. gezeigt, dass die Geschwindigkeit, mit der MTX-Polyglutamate intrazellulär akkumulieren, erstaunlich parallel zum klinischen Ansprechen auf MTX bei Patienten mit RA verläuft [19, 45]. In den ersten Wochen der MTX-Therapie bauen sich durch den langsamen biochemischen Prozess nur sehr langsam messbare Konzentrationen von MTX-Polyglutamat in den Zellen auf. Ein Steady-State der Akkumulation ist erst nach ca. 40 Wochen MTX-

► Folypolyglutamatsynthetase

Durch die Polyglutamierung verbleibt das Molekül in der Zelle

Die Polyglutamierung spielt eine wichtige Rolle für die anti-inflammatorische Wirkung von MTX

Ein Steady-State der Akkumulation ist erst nach ca. 40 Wochen MTX-Therapie zu finden

Tab. 2 Postulierte anti-arthritische Wirkmechanismen von Methotrexat (MTX) bei rheumatoider Arthritis (RA)

Beeinflussung wichtiger pathophysiologischer Mechanismen durch Hemmung folatabhängiger Enzyme	
Induktion von extrazellulärem Adenosin mit Adenosinrezeptor vermittelten anti-inflammatorischen Effekten	<ul style="list-style-type: none"> – Reduzierung von Chemotaxis und Leukozytenmigration – Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL-) 1, IL-6, IL-8, GM-CSF und möglicherweise auch Tumornekrosefaktor α – Anti-atherogene Wirkung durch Verminderung der Bildung von Schaumzellmakrophagen und Förderung des zellulären Cholesterinrücktransports
Hemmende Effekte von MTX auf zelluläre Funktionen	<ul style="list-style-type: none"> – In höheren Dosen Induktion von Apoptose und Hemmung der Proliferation von T-Lymphozyten – Hemmung der Knorpelinvasion von synovialen Fibroblasten – Hemmung der Monozyten/Makrophagen-Aktivierung
Wirkung auf sonstige Mediatoren	<ul style="list-style-type: none"> – Hemmung der Metalloproteinasebildung – Hemmung der Prostaglandin-E_2- und Superoxydproduktion – Hemmung der Kollagenaseexpression

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. Aktuelle Übersicht unter [80].

Therapie zu finden. Bei Absetzen von MTX haben die MTX-Polyglutamate eine Eliminationshalbwertszeit durch Deglutamierung von ca. 4 Wochen. Ein langsames Ansprechen nach Therapiebeginn von MTX und auch das verzögerte Auftreten eines Schubes nach Absetzen von MTX lässt sich damit erklären.

Wirkmechanismus

MTX (N10-Methyl-Aminopterin) ist ein Folsäureantagonist und unterscheidet sich von Folsäure nur durch die Substitution einer Hydroxyl- durch eine Aminogruppe an Position 4 und die von Wasserstoff durch eine Methylgruppe an Position 10 (■ **Abb. 1**). Es wirkt durch die kompetitive Hemmung von folsäureabhängigen Enzymen wie Dihydrofolatreduktase (DHFR), Thymidilatsynthase (TR) oder 5-Aminoimidazol-4-carboxamid-Ribonukleotid- (AICAR-) Transformilase als Antimetabolit. Die Auswirkungen dieses Folatantagonismus auf den pathophysiologischen Prozess der RA und somit der genaue Wirkmechanismus von MTX sind zwar umfangreich untersucht, jedoch trotzdem noch nicht komplett verstanden.

Die wichtigsten vermuteten Wirkmechanismen sind in ■ **Tab. 2** entsprechend aktueller Übersichtsarbeiten zusammengestellt [18, 44, 80]. Obwohl inhibitorische Wirkungen auf spezifische Funktionen von T- und B-Lymphozyten experimentell nachweisbar sind, geht man jedoch davon aus, dass die immunsuppressive Wirkung von niedrig dosiertem MTX in der Therapie rheumatischer Erkrankungen im Verhältnis gering ist. Im Vordergrund scheinen entzündungshemmende Wirkungen zu sein, welche den entzündlichen Prozess insbesondere der Synovitis bei der RA beeinflussen. Ein wichtiger Mechanismus scheint dabei die Induktion von Adenosin durch die Hemmung des Enzyms AICAR-Transformilase zu sein [17]. Adenosin, welches extrazellulär zirkuliert, hemmt spezifisch über den Adenosin- A_2 -Rezeptor die Akkumulation von neutrophilen Granulozyten und hat weitere Wirkungen, wie z. B. die Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine. Interessanterweise wurde nachgewiesen, dass, auch über den Weg der Adenosininduktion, die Bildung von Schaumzellmakrophagen gehemmt und der zelluläre Cholesterinrücktransport gefördert wird. MTX wird auf diesem Weg ein ► **atheroprotektiver Effekt** zugeschrieben [64]. Wir konnten zeigen, dass MTX in einem SCID-Maus-Modell der RA direkt die Invasion von synovialen Fibroblasten und die Degradation des Knorpels hemmt [29], während ein früher vermuteter antiangiogener Effekt in anti-arthritisch wirksamen Dosen wohl keine Rolle spielt [30]. Vieles spricht dafür, dass gerade die Kombination multipler Wirkungen des Folatantagonismus im entzündlichen Prozess für die gute Wirkung von MTX bei RA entscheidend ist.

Einsatz bei rheumatoider Arthritis

Nach ersten Pilotstudien zur Behandlung der RA um 1980 [81, 83] wurden mehrere randomisierte, placebokontrollierte Studien publiziert, welche die Überlegenheit im klinischen Ansprechen von MTX gegenüber Placebo bewiesen [2, 71, 78, 82]. Langzeituntersuchungen wie die Rätinger Langzeitbeobachtungsstudie von Rau et al. [63] konnten zeigen, dass einer erstaunlich großen Anzahl von

MTX wirkt durch die kompetitive Hemmung von folsäureabhängigen Enzymen

Ein wichtiger Mechanismus scheint die Induktion von Adenosin durch Hemmung der AICAR-Transformilase zu sein

► **Atheroprotektiver Effekt**

Patienten MTX auch 5 Jahre und länger ohne Anstieg des Toxizitätsrisikos gegeben werden konnte. Darüber hinaus blieb es in sehr vielen Fällen weiter klinisch ausreichend wirksam. Pincus et al. bewies 1992, dass MTX deutlich länger als andere in den 1980er Jahre zur Verfügung stehende Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) von den RA-Patienten genommen wurde [55]. So erhielten in dieser Untersuchung nach 24 Monaten bzw. 5 Jahren 72% bzw. 57% der Patienten weiterhin MTX, während diese Rate bei Chloroquin, Goldsalzen, D-Penicillamin und Azathioprin nur bei 41–51% bzw. 20–25% lag.

Die **► Hemmung der Röntgenprogression** als wichtigster Parameter der Krankheitsmodifikation der RA, wurde zum Zeitpunkt der placebokontrollierten Studien mit MTX noch nicht systematisch untersucht. Der Einfluss von MTX auf diesen Parameter war deswegen lange Zeit nicht eindeutig zu klären. In einer randomisierten Vergleichstudie von MTX mit Aurothiomalat konnte kein signifikanter Unterschied in der radiologischen Progression in beiden Gruppen festgestellt werden [62]. Wohl wurde aber in einer kontrollierten Studie eine geringere Progression unter MTX im Vergleich zu dem DMARD Azathioprin nachgewiesen [38]. Auch sprechen die Auswertung von individuellen radiologischen Verläufen vor und nach Beginn einer MTX-Therapie für eine hemmende Wirkung auf die Röntgenprogression [52, 61].

Aufschluss über das Ausmaß der Wirksamkeit von MTX gemessen mit modernen und validierten Messmethoden geben neue klinische Studien früh im Krankheitsverlauf der RA. Dabei wurde MTX als Monotherapie mit Biologika oder einer Kombination verglichen. Eine solche Studie ist z. B. die COMET-Studie [25], bei der MTX mit einer Kombinationstherapie aus MTX und Etanercept verglichen wurde. In dieser Studie erreichten nach einem Jahr 28% der Patienten mit MTX-Monotherapie eine DAS-Remission von <2,6. Einen Stopp der radiologischen Gelenkdestruktion über ein Jahr erreichten unter MTX 59% der Patienten und der Health Assessment Questionnaire (HAQ) als Ausdruck der Funktion besserte sich um 44%. Vergleichbare Ansprechraten auf MTX als Monotherapie bei früher RA haben die PREMIER-Studie [11], die ERA-Studie [7] und die TEMPO-Studie [41] gezeigt, bei der MTX jeweils mit Adalimumab bzw. Etanercept verglichen und in der PREMIER- sowie der TEMPO-Studie auch kombiniert wurde. Ein zunächst nicht vermutetes Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass die Wirkung der TNF- α -Hemmer Etanercept und Adalimumab auf die Krankheitsaktivität in diesem Krankheitsstadium dem von MTX nicht eindeutig überlegen war. Dies steht allerdings in Kontrast zur Hemmung der Röntgenprogression, bei denen die TNF- α -Hemmer einen besseren Effekt zeigten als MTX allein. Sowohl die TEMPO- als auch die PREMIER-Studie zeigten jedoch, dass die Ergänzung von MTX zu dem jeweiligen Anti-TNF- α -Wirkstoff dessen Wirkung auf die Reduktion der Krankheitsaktivität wie auch die Hemmung der Röntgenprogression noch einmal deutlich verbesserte. Auch die Biologika der 2. Generation Rituximab, Abatacept und Tocilizumab wurden in Kombination mit MTX in Studien untersucht und sind inzwischen in dieser Kombination zur Behandlung der RA zugelassen.

Während MTX bisher noch überwiegend oral gegeben wird, hat eine große placebokontrollierte Studie von Braun et al. [9] kürzlich zeigen können, dass durch die subkutane (s.c.) Gabe eine ca. 40%ige höhere Wirksamkeit erreicht wird. Die Steigerung der Wirkung von MTX ist durch die höhere Bioverfügbarkeit bei parenteraler Gabe daher noch möglich.

MTX ist aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit inzwischen der Goldstandard der Therapie der RA weltweit. In Europa erhalten inzwischen 80% aller RA-Patienten MTX [68]. Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der frühen RA aus dem Jahre 2005 [66] nennt MTX als das DMARD, welches besondere Vorteile in der Langzeitkontrolle der Erkrankung hat. In den Empfehlungen der EULAR [16] wird MTX als erstes DMARD bei früher Arthritis und einem hohen Risiko einer persistierenden Erkrankung empfohlen. Eine Zusammenfassung der evidenzbasierten Empfehlungen einer deutschen nationalen Expertenrunde zum Einsatz von MTX ist in **► Tab. 3** aufgeführt [70].

Während sich die o. g. Studien auf die Behandlung der manifesten RA beziehen, hat die PROMPT-Studie die Behandlung der frühen Arthritis, bei der die Kriterien zur Diagnose einer RA noch nicht erfüllt sind, zum Ziel [75]. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurde gezeigt, dass die Behandlung einer solchen undifferenzierten Arthritis mit MTX den Progress in eine manifeste RA sowie die radiologische Erosivität verzögert. Bei einer Subanalyse war dieser therapeutische Effekt von MTX nur bei Patienten mit positiven Anti-CCP-Antikörpern nachweisbar. Patienten mit früher Arthritis und positiven Anti-CCP-Antikörpern sollten daher früh in ihrer Erkrankung MTX erhalten, auch wenn die ACR-Kriterien für die Klassifikation der RA noch nicht erfüllt sind. Die Wichtigkeit

MTX kann 5 Jahre und länger ohne Anstieg des Toxizitätsrisikos gegeben werden

► Hemmung der Röntgenprogression

Die Wirkung der TNF- α -Hemmer auf die Krankheitsaktivität war im frühen Krankheitsstadium dem von MTX nicht überlegen

Durch die subkutane Gabe von MTX wird eine ca. 40%ige höhere Wirksamkeit erreicht

MTX hat besondere Vorteile in der Langzeitkontrolle der Erkrankung

Die Behandlung einer undifferenzierten Arthritis mit MTX verzögert den Progress in eine manifeste RA

Tab. 3 Nationale Empfehlungen zum Einsatz von Methotrexat (MTX) bei rheumatoider Arthritis (RA; nach [70])

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Therapiestrategien	
Bei früher, aktiver RA sollte vorzugsweise subkutan mit der Therapie begonnen werden	A
Eine Steigerung der wöchentlichen MTX-Dosis auf über 20 mg kann im Hinblick auf eine verbesserte klinische Wirksamkeit sinnvoll sein	B
Bei unzureichendem Ansprechen auf eine MTX-Monotherapie kann die Effektivität der Therapie durch Kombination mit anderen konventionellen DMARD gesteigert werden	B
Therapiesicherheit – Überwachung und Prävention	
Als obligate Untersuchungen sind durchzuführen: Differenzialblutbild, Kreatinin (mit berechneter glomerulärer Filtrationsrate) und Leberwerte (GPT, γ -GT)	D
Als fakultative Untersuchungen werden angesehen: Hepatitis-B- und -C-Serologie, Urinstix und Lungenfunktionsprüfung, indikationsbezogen auch Messung der Diffusionskapazität (DLCO) und Sonographie des Abdomens	D
Bei Patienten unter MTX-Therapie ohne zusätzliche Risikofaktoren sollten zu Beginn, nach 2, 4 und 6 Wochen, danach alle 1–3 Monate klinische Symptome möglicher Nebenwirkungen erfasst und als Laborparameter ein komplettes Blutbild, GPT, γ -GT und Kreatinin (mit errechneter GFR) untersucht werden	D
Die Folsäuresupplementation (Folat 5–15 mg/Woche oder Folsäure \leq 5 mg/Woche) ist zur Reduktion der Rate gastrointestinaler und hepatischer Nebenwirkungen einer MTX-Therapie bei RA generell empfehlenswert. Hierdurch wird die MTX-Wirkung auf die Krankheitsaktivität der RA nicht abgemildert	A
Folsäurehaltige Nahrungsergänzungsmittel sind zu berücksichtigen	D
Therapiesicherheit – Komplikationen	
Die Unterbrechung einer MTX-Therapie bei RA-Patienten vor elektiven orthopädischen Eingriffen führt nicht zu einer Reduktion perioperativer Komplikationen	B
MTX sollte mindestens 3 Monate vor einer geplanten Zeugung abgesetzt werden (gilt für Männer und Frauen), der Einsatz in der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Männer und Frauen sollten eine effektive Kontrazeption betreiben	C
Vom Stillen unter MTX ist abzuraten	D
Unter Berücksichtigung anderer Ursachen sollte die MTX-Therapie ab einer wiederholten Erhöhung der Transaminasen über das 3-fache der Norm reduziert, pausiert oder beendet werden	B
Nach relevantem Rückgang der Transaminasen kann die MTX-Therapie in eventuell reduzierter Dosierung weitergeführt werden	B
MTX reduziert die krankheitsbedingte Mortalität bei RA und verringert insbesondere die kardiovaskuläre Mortalität deutlich	B
Gastrointestinale Symptome stellen die häufigsten unerwünschten Wirkungen dar, gefolgt von Leberwerterhöhungen, welche nur in den ersten Behandlungsjahren häufig sind	B

des frühen Beginns der Therapie zeigt auch die Tatsache, dass ein längerer Krankheitsverlauf einer RA vor Beginn der MTX-Therapie mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert ist [3].

MTX ist bei älteren Patienten mit RA nicht weniger wirksam als bei jüngeren, zeigt aber etwas häufiger unerwünschte Wirkungen [85]. Unter anderem wegen der verminderten renalen Funktion im höheren Lebensalter sollte MTX bei diesen Patienten daher primär in niedriger Dosis begonnen werden. Letztendlich ist die Dosierung dabei von den individuellen Gegebenheiten des Patienten abhängig.

Interessanterweise gibt es Hinweise darauf, dass MTX die bei der RA im Vergleich zu Gesunden erhöhte Mortalität reduziert [15], was möglicherweise auf die oben aufgeführte anti-atherogene Wirkung zurückzuführen ist. Da dies auf Langzeitbeobachtungen basiert, liegen dem aber keine placebo-kontrollierten Studien zu Grunde. Ein Indikationsbias kann daher nur schwer ausgeschlossen werden. Krause et al. [42] konnten zeigen, dass in der Rätinger Langzeitkohorte ein erheblicher Mortalitätsvorteil für die Patienten nachweisbar war, welche auf MTX ansprachen. So betrug die Gesamtüberlebensrate nach 8 Jahren für die Ansprecher 84%, während diese bei den Nicht-Ansprechern bei 56% lag.

MTX zeigt bei älteren Patienten etwas häufiger unerwünschte Wirkungen

MTX reduziert die bei der RA im Vergleich zu Gesunden erhöhte Mortalität

Tab. 4 Evidenz für den Einsatz von Methotrexat bei weiteren Indikationen

Indikation	Studienlage	Höchster Evidenzgrad	Referenzen
Ankylosierende Spondylitis	Keine Wirkung bei axialen Manifestationen	Ia	[14, 33]
Psoriasisarthritis	Gute Evidenz für Wirkung mit jedoch moderater Wirkstärke	Ia	[8]
Systemischer Lupus erythematoses	Gute Evidenz für Reduktion der Krankheitsaktivität und Steroideinsparung	Ib	[13, 31]
Systemische Sklerose	Widersprüchliche Ergebnisse bezüglich Wirkung	Ib	[56, 73]
Polymyalgia rheumatica	Gute Evidenz für steroidsparende Wirkung	Ib	[12]
Riesenzellarteriitis	Widersprüchliche Ergebnisse zur steroidsparenden Wirkung und Schubprophylaxe, in Metaanalyse positiver Effekt	Ib + Ia	[36, 39, 49, 69]
Wegenersche Granulomatose	Evidenz für remissionsinduzierende Wirkung bei milder Erkrankung und als remissionserhaltende Therapie (schlechter als Leflunomid)	II	[21]
Poly-/Dermatomyositis	Niedrige Evidenz für steroidsparende Wirkung	III	[58, 77]
Takayasu-Arteriitis	Niedrige Evidenz für Wirkung auf Krankheitsaktivität	II	[37]
Primäres Sjögren-Syndrom	Kaum Evidenz für Wirkung	III	[67]
Juvenile idiopathische Arthritis	Ausreichende Evidenz für Wirkung auf Krankheitsaktivität	Ib	[51]

Weitere Kombinationstherapien

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass MTX nicht nur mit Biologika, sondern auch mit anderen DMARD kombiniert werden kann, und dass sich dadurch die Wirksamkeit im Vergleich zu den Einzelsubstanzen erhöht. Dies wurde z. B. für die Dreierkombination MTX/Sulfasalazin/Hydroxychloroquin gezeigt [53]. Die Rate an unerwünschten Wirkungen steigt in dieser Kombination nicht. Auch die Kombination von MTX mit ► **Cyclosporin A** bei ungenügendem Ansprechen auf MTX allein wurde in einer Studie als wirksam beschrieben [72], ist aber von insbesondere renalen Nebenwirkungen belastet. Ebenso hat die Kombination von MTX mit ► **Leflunomid** in einer Studie von Kremer et al. [46] eine verbesserte Wirkung im Vergleich zur alleinigen MTX-Therapie gezeigt. Allerdings wurde auch bei dieser Kombination eine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen im Vergleich zur Monotherapie mit MTX beobachtet. Der Wert der Kombination von MTX mit anderen DMARD in der Behandlung der RA, im Gegensatz zur sequenziellen Gabe von DMARD bzw. dem frühen Einsatz eines Biologikums wird – trotz breitem Einsatz – weiterhin kontrovers diskutiert [40].

MTX bei anderen rheumatischen Erkrankungen

Die Evidenz für den Einsatz von MTX bei anderen rheumatischen Erkrankungen als der RA ist in **Tab. 4** aufgelistet. Die beste Evidenz existiert für den Einsatz von MTX als glukokortikoidsparendes Medikament bei der Polymyalgia rheumatica [12], dem systemischen Lupus erythematoses [13, 31] und der juvenilen idiopathischen Arthritis [51] und beruht auf randomisierten klinischen Studien. Darüber hinaus ist für die Wegenersche Granulomatose ein remissionsinduzierender Effekt bei mildereren Verläufen [20] sowie eine gute Wirkung als remissionserhaltende Therapie nach vorangegangener Cyclophosphamidtherapie durch MTX belegt [21].

Therapiesicherheit

Die hohe Persistenz der MTX-Therapie bei Patienten mit RA verdeutlicht, dass MTX nicht nur wirksam ist, sondern in der Regel auch gut toleriert wird. Eine aktuelle Metaanalyse [65] zeigt, dass die Abbruchrate von MTX wegen Toxizität geringer ist als für Sulfasalazin, Goldsalze oder D-Penicillamin. Auch scheint die Rate von schweren Infektionen durch MTX nicht erhöht zu sein. MTX muss

MTX kann auch mit anderen DMARD kombiniert werden

► Cyclosporin A

► Leflunomid

Die beste Evidenz existiert für Polymyalgia rheumatica, systemischen Lupus erythematoses und juvenile idiopathische Arthritis

Die Rate von schweren Infektionen scheint durch MTX nicht erhöht zu sein

► Erhöhte Transaminasen

► Haarausfall

► Knochenmarkdepression

Bei akzidenteller täglicher Einnahme tritt eine schwere Toxizitätssymptomatik auf

► Non-Hodgkin-Lymphome

Eine Schwangerschaft unter MTX-Therapie muss ausgeschlossen werden

► Medikamentenallergische Pneumonitis

Die prophylaktische Substitution von Folsäure reduziert die Rate von Therapieabbrüchen

vor orthopädischen Operationen von RA-Patienten nicht abgesetzt werden, da die Rate von Wundheilungsstörungen und perioperativen Infektionen nicht erhöht wird [54].

Etwa 13% der Patienten unter MTX zeigen ► **erhöhte Transaminasen** von mehr als dem Doppelten der Norm und 3,7% müssen die Therapie deswegen absetzen. Studien mit sequenziellen Leberbiopsien konnten jedoch keine erhöhten Raten von Leberfibrosen oder -zirrhosen finden [60]. Die häufigsten Nebenwirkungen von MTX sind Übelkeit, Unwohlsein oder „Schummrigkeit“, welche abhängig von der Dosis in prospektiven Studien bei 10–50% der Patienten auftreten [60]. Als Mittel dagegen wird die abendliche Einnahme und ggf. die Umstellung auf parenterale Gabe, Zerteilung der Dosis (im Abstand von 12 h) und eine symptomatische Zusatzmedikation wie Metoclopramid empfohlen.

Eine weitere, eher milde Nebenwirkung ist ► **Haarausfall**, welcher in bis zu 20% der Fälle beobachtet werden soll, reversibel ist und nur in einem kleinen Teil zum Absetzen des Medikaments führt. Mukositis und ► **Knochenmarkdepression** unter MTX werden gesehen, sind aber im Wesentlichen von der Dosis bzw. der Nierenfunktion und einer möglichen Akkumulation abhängig. Bei akzidenteller täglicher Einnahme des Medikaments tritt eine schwere Toxizitätssymptomatik auf, welche vor allem von den beiden letzteren Symptomen geprägt ist. Da die Knochenmarkdepression u. U. lange anhalten und schwere Infektionen bedingen kann, ist eine solche MTX-Überdosierung eine lebensgefährliche Komplikation. Zur Prophylaxe einer akzidentellen täglichen Einnahme ist die genaue Information der Patienten oder ihrer Angehörigen, aber auch der behandelnden Hausärzte notwendig. Gerade bei älteren und verwirrten Patienten kann die wöchentliche parenterale Gabe durch den Hausarzt oder eine Pflegekraft der eigenständigen oralen Einnahme vorzuziehen sein.

Auch in großen Beobachtungsstudien wurden keine Hinweise darauf gefunden, dass MTX kanzerogen ist [65]. ► **Non-Hodgkin-Lymphome** bei Patienten mit RA wurden jedoch immer wieder unter einer Therapie mit MTX beschrieben. Da das Lymphomrisiko bei Patienten mit RA insgesamt erhöht ist und dies zur Schwere und Aktivität der Erkrankung korreliert, wird vermutet, dass die aktive RA und nicht die begleitende MTX-Behandlung für ein erhöhtes Lymphomrisiko verantwortlich ist [4]. MTX ist eine teratogene Substanz, und eine Schwangerschaft unter MTX-Therapie muss ausgeschlossen bzw. verhütet werden. Auch Männer sollten unter einer MTX-Therapie keine Kinder zeugen.

Eine ► **medikamentenallergische Pneumonitis** ist eine seltene, aber potenziell gravierende Komplikation einer MTX-Therapie. Die genaue Häufigkeit ist unklar [60]. Die Leitsymptome sind trockener Husten, Fieber und Atemnot, wobei das Krankheitsbild auch mit weniger typischen Symptomen manifest werden kann. Risikofaktoren für eine MTX-Pneumonitis sind ein höheres Lebensalter [1], nicht jedoch z. B. die kumulative Dosis von MTX. MTX-Therapie ist nicht assoziiert mit dem Progress einer interstitiellen Lungenerkrankung bei RA [32].

Die Substitution von Folsäure zusätzlich zu einer MTX-Therapie kann einen Transaminasenanstieg unter MTX verhindern, dies ist das Ergebnis einer aktuellen Metaanalyse [57]. Bezüglich anderer unerwünschter Effekte von MTX wie z. B. gastrointestinaler Nebenwirkungen ist die Wirkung der Folsäuresubstitution dagegen nicht gesichert [66]. Die prophylaktische Substitution von Folsäure reduziert die Rate von Therapieabbrüchen unter MTX [35]. In der aktuellen Expertenempfehlung (■ **Tab. 3**; [70]) wird daher der Einsatz von 5–15 mg Folsäure (alternativ die teurere Folinsäure in niedrigeren Dosen) einmal wöchentlich empfohlen. Üblicherweise wird Folsäure dabei 24 h nach der Gabe von MTX eingenommen. Allerdings ist zu vermuten, dass Folatgaben wahrscheinlich zumindest in moderatem Maße auch die therapeutische Wirkung von MTX hemmen. So konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass zur Erzielung des gleichen therapeutischen Effekts in einer folsäuresupplementierten Gruppe mit RA signifikant mehr MTX benötigt wurde als in der Gruppe ohne Folsäuregabe [76]. Neben den folatabhängigen Enzymen und Ko-Enzymen konkurrieren MTX und Folsäure auch um den Folatrezeptor β , der, wie weiter oben beschrieben, wohl eine spezifische Rolle für die MTX-Aufnahme und -Wirkung in aktivierten Makrophagen der Synovitis hat. Die Evidenz für eine leichte Abschwächung der MTX-Wirkung durch Folatsubstitution wird jedoch nicht einheitlich bewertet und verschiedentlich auch bestritten (s. auch die nationale Expertenmeinung in ■ **Tab. 3**).

Weiterentwicklung der MTX-Therapie

Prädiktoren der Wirkung und Toxizität

Die Vorhersage der Wirkung und möglicher Toxizität von DMARD und Biologika bei RA mittels genetischer Marker ist Gegenstand intensiver Forschung. Für MTX sind eine ganze Reihe von genetischen Polymorphismen bekannt, welche auf ihren prädiktiven Wert bezüglich der MTX-Wirkung bei RA untersucht und in Assoziation gebracht worden sind. Dies sind Polymorphismen für Gene des Folatmetabolismus, der Polyglutamierung, des zellulären Transports von MTX sowie des Adenosinstoffwechsels [10, 59]. Durch die Berechnung von ► **pharmakogenetischen Indices** [23, 79] und der Kombination mit der ► **Messung von polyglutamiertem MTX in Erythrozyten** [22] zeigten sich Ansätze der Prädiktion von MTX-Wirkung wie auch -Toxizität bei RA-Patienten. Eine Analyse bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis mit einer Kombination von klinischen und laborchemischen Prädiktoren mit pharmakokinetischen Variablen zeigte ebenfalls hoffnungsvolle Ergebnisse [34].

Zusammenfassend sind die Daten noch nicht ausreichend, um den Wert der Untersuchung von Genpolymorphismen für die Vorhersage von Wirkung und Toxizität von MTX bereits abschließend zu beurteilen. Es scheint jedoch durchaus möglich, dass wir in der Zukunft darüber Hilfestellung für praktische Entscheidungen zum Einsatz der MTX-Therapie erhalten.

Albumingekoppeltes MTX

Synovitische Gelenke von Patienten mit RA zeigen eine vermehrte Extravasation und einen erhöhten Katabolismus für Albumin [5, 48]. Wir hatten gezeigt, dass man sich dies zu Nutzen machen kann, in dem man MTX durch Kopplung an Albumin im Sinne eines „targeted drug delivery“ in der Synovia anreichert. Damit wird in tierexperimentellen Untersuchungen eine verbesserte anti-arthritische Wirkung von MTX erreicht [28, 86]. AWO54 ist ein Prodrug von MTX welches durch einen Peptid-Spacer selektiv an die Cystein-34-Position von endogenem Albumin bindet. Nach parenteraler Applikation nutzt es Albumin als Trägermolekül zur Entzündung und wird dort durch Proteasen wieder abgespalten. Im Tiermodell der kollageninduzierten Arthritis reichen 20% der MTX-äquivalenten Menge von AWO54, um die gleiche anti-arthritische Wirkung wie MTX zu entwickeln [27]. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse darauf hin, dass AWO54 in der fortgeschrittenen, destruirenden Arthritis in diesem Modell weniger als MTX an Wirkung verliert. „Targeted drug delivery“ durch In-vivo-Koppelung eines MTX-Spacers an endogenes Albumin könnte daher in Zukunft die MTX-Therapie rheumatischer Erkrankungen optimieren. Klinische Studien dazu sind in Vorbereitung.

Neue Folatantagonisten

MTX ist ein Medikament mit einer pleiotropen Wirkung über eine Vielzahl von folatabhängigen biochemischen Mechanismen und potenzieller Wirkung auf eine ganze Reihe von Zielzellen der rheumatischen Entzündung. Welche der Mechanismen für den anti-arthritischen Effekt entscheidend sind und welche ggf. eher zur Toxizität beitragen, ist noch nicht geklärt. ► **Aktivierte synoviale Makrophagen** sind wichtige Effektorzellen der Entzündung. Durch einen im aktivierten Zustand hochregulierten Folatrezeptor β [50] haben diese Zellen ein Merkmal, welches sie für eine zielgerichtete Therapie mit einem Folatantagonisten prädisponiert. MTX wirkt jedoch über den ubiquitär exprimierten, reduzierten Folattransporter auf eine Vielzahl von Zelltypen. Van der Heijde et al. haben in einer aktuellen Arbeit eine ganze Reihe von für die Tumoranwendung entwickelten Folatantagonisten auf ihre spezifische Wirkung über Folatrezeptoren untersucht [74]. Die Autoren konnten dabei den neuen Folatinhibitor BGC945 identifizieren, welcher sehr spezifisch über Folatrezeptoren, aber nicht über den Aufnahmeweg des reduzierten Folattransporters wirkt. Im Zellkulturexperiment mit FR- β -transfizierten Zellen hat er einen antiproliferativen Effekt. Diese Substanz ist daher ein Kandidat für eine neue, spezifischere Antifolattherapie mit der Zielzelle des synovialen Makrophagen [26] und somit eine Weiterentwicklung von MTX.

- **Pharmakogenetische Indices**
- **Messung von polyglutamiertem MTX in Erythrozyten**

Durch Kopplung an Albumin reichert sich MTX im Sinne eines „targeted drug delivery“ in der Synovia an

- **Aktivierte synoviale Makrophagen**

Der neue Folatinhibitor BGC945 wirkt spezifisch über Folatrezeptoren, aber nicht über den reduzierten Folattransporter

Hier steht eine Anzeige.



Fazit für die Praxis

Methotrexat (MTX) ist das wichtigste und am häufigsten gegebene DMARD zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Nationale wie auch internationale Empfehlungen sehen vor, dass MTX eine besondere Rolle in der DMARD-Therapie der RA spielt und sehen darin die erste Wahl auch zur Therapie des frühen Stadiums der Erkrankung. Darüber hinaus ist MTX ein geeigneter Kombinationspartner anderer DMARD und Biologika, deren anti-arthritische Wirkung durch MTX erheblich verbessert wird. MTX kann sowohl oral als auch subkutan jeweils einmal wöchentlich gegeben werden, wobei das letztere eine stärkere Wirksamkeit besitzt. Neben der RA wird MTX auch bei einer ganzen Reihe von anderen rheumatischen Erkrankungen gegeben, wobei die Evidenz dafür unterschiedlich gut ist. MTX ist ein insgesamt sicheres Medikament ohne nachgewiesene Kanzerogenität. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Übelkeit und andere Allgemeinsymptome nach der Einnahme sowie Transaminasenanstieg. Das letztere kann durch eine prophylaktische Folsäuresubstitution am Tag nach der Einnahme teilweise verhindert werden. Besonders zu beachten ist eine eingeschränkte Nierenfunktion, da dadurch die Akkumulation des Medikaments droht. Darüber hinaus ist MTX bei Schwangerschaft streng kontraindiziert.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. C. Fiehn



ACURA Rheumazentrum Baden-Baden
Rotenbachtalstraße 5,
76530 Baden-Baden
C.fiehn@acura-kliniken.com

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin:

Der Autor ist immer wieder als Referent oder Autor tätig und erhält dafür auch Honorare von pharmazeutischen Firmen, welche hier besprochene Substanzen vertreiben: z. B. Medac GmbH, Wyeth u.a.

Literatur (Auswahl)

1. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M et al (1997) Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 127:356–364
2. Andersen PA, West SG, O'Dell JR et al (1985) Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 103:489–496
7. Bathon JM, Genovese MC (2003) The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 21 (Suppl 31):S195–S197
12. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G et al (2004) Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 141:493–500
15. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al (2002) Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 359:1173–1177
20. de GK, Rasmussen N, Bacon PA et al (2005) Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 52:2461–2469
25. Emery P, Breedveld FC, Hall S et al (2008) Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 372:375–382
30. Fiehn C, Wunder A, Krienke S et al (2005) Lack of evidence for inhibition of angiogenesis as a central mechanism of the antiarthritic effect of methotrexate. *Rheumatol Int* 25:108–113
35. Hoekstra M, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ et al (2003) Longterm observational study of methotrexate use in a Dutch cohort of 1022 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30:2325–2329
37. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS et al (1994) Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 37:578–582
39. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC et al (2001) Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 134:106–114
43. Kremer JM (2004) Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 50:1370–1382
44. Kremer JM (2004) Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 50:1370–1382
49. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al (2007) Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 56:2789–2797
50. Nakashima-Matsushita N, Homma T, Yu S et al (1999) Selective expression of folate receptor beta and its possible role in methotrexate transport in synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42:1609–1616
62. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O (1998) Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 37:1220–1226
69. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M et al (2001) A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 19:495–501
71. Thompson RN, Watts C, Edelman J et al (1984) A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 11:760–763
72. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al (1995) Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 333:137–141
75. van DH, van AJ, Lard LR et al (2007) Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 56:1424–1432

Das vollständige
Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version
dieses Beitrags im Online-Archiv
auf der Zeitschriftenhomepage
www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Welches ist der biochemische Vorgang, der zur intrazellulären Persistenz und Wirkverstärkung von Methotrexat führt?

- Glukuronidierung
- Polyglutamierung
- Hydroxylierung
- Citrullinierung
- Carbonisierung

Methotrexat ist ein ...

- Purinanalogen.
- Pyrimidinanalogen.
- Folsäureantagonist.
- Spindelgift.
- Cyclooxygenasehemmer.

Welche Aussage zum Einsatz von Methotrexat bei der frühen rheumatoiden Arthritis ist richtig?

- TNF- α -Hemmer sind Methotrexat im klinischen Ansprechen eindeutig überlegen.
- DAS-Remissionen werden durch Methotrexat nicht erreicht.
- In den EULAR-Empfehlungen wird Methotrexat als DMARD der 1. Wahl genannt.
- Methotrexat ist den TNF- α -Inhibitoren bezüglich der Wirkung auf den radiologischen Verlauf gleichwertig.
- Bei Gabe eines TNF- α -Inhibitors wird Methotrexat abgesetzt.

Welches ist kein Vorteil der subkutanen im Vergleich zur oralen Gabe von Methotrexat?

- Höhere Bioverfügbarkeit.
- Verbesserte Wirksamkeit.

- Niedrigerer Preis.
- Sichere Compliance bei Fremdapplikation (z. B. durch Praxispersonal).
- Geringere Verwechslungsgefahr mit täglich einzunehmenden Medikamenten.

Für die Behandlung verschiedener rheumatologischer Krankheitsbilder mit Methotrexat gibt es gute wissenschaftliche Evidenz. Welchen der folgenden Fälle würden Sie mit Methotrexat behandeln?

- Systemischer Lupus erythematodes mit schwerer Nierenbeteiligung.
- Polymyalgia rheumatica zur Steroideinsparung.
- Remissionsinduktion der Wegenerschen Granulomatose bei Beteiligung innerer Organe.
- SAPHO-Syndrom.
- Ankylosierende Spondylitis.

Was gehört nicht zu den aktuellen nationalen Empfehlungen zum Einsatz von Methotrexat?

- Mögliche Kombination mit anderen DMARD bei ungenügender klinischer Wirksamkeit.
- Regelmäßige Erfassung möglicher Nebenwirkungen und Kontrolle von Laborwerten.
- Absetzen von Methotrexat mind. 3 Monate vor geplanter Schwangerschaft.
- Methotrexat ist kontraindiziert bei interstitiellen Lungenerkrankungen.

- Bei wiederholtem Transaminasenanstieg über das 3fache der Norm sollte Methotrexat reduziert, pausiert oder beendet werden.

Prophylaktische Folsäuresubstitution bei Methotrexattherapie reduziert bewiesenermaßen die Wahrscheinlichkeit von ...

- Transaminasenanstiegen.
- gastrointestinales Nebenwirkungen.
- allergischer Pneumonitis.
- infektiösen Komplikationen.
- Zytopenien.

Welche der folgenden Aussagen zu Wirkungen und Nebenwirkungen von Methotrexat (MTX) ist richtig?

- MTX wirkt moderat immunsuppressiv und stark anti-inflammatorisch.
- Unter einer MTX-Dauertherapie werden gehäuft Malignome beobachtet.
- MTX reduziert die Krankheitsaktivität des Sjögren-Syndroms.
- MTX hat keinen Einfluss auf die radiologische Progression bei rheumatoider Arthritis.
- MTX steigert die kardiovaskuläre Mortalität bei rheumatoider Arthritis.

Was ist ein Risikofaktor für Methotrexatpneumonitis?

- Interstitielle Lungenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis.
- Hohe kumulative Dosis.
- Fehlende Folsäuresupplementation.
- Höheres Lebensalter.
- Asthma bronchiale.

Welche Aussage ist zutreffend?

- Durch die Analyse von Genpolymorphismen lassen sich Wirkung und Verträglichkeit einer Methotrexattherapie bereits sicher vorhersagen.
- Ein Prodrug von Methotrexat bindet endogenes Albumin und bewirkt dadurch eine verbesserte Wirkung im Tiermodell durch Anreicherung in der Entzündung.
- Folatrezeptor β ist ubiquitär verteilt und wird in der Synovitis nicht erhöht exprimiert.
- Polyglutamate von Methotrexat sind Metabolite mit geringerer biologischer Wirkung.
- Methotrexat wird ausschließlich durch Folatrezeptoren intrazellulär aufgenommen.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar.

Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de

