Optimierung der Methotrexat-Behandlung für rheumatoide Arthritis

Ein praktischer Leitfaden für medizinische Fachkräfte

Peter C. Taylor — Alejandro Balsa Criado — Anne-Barbara Mongey
Jerome Avouac — Hubert Marotte — Rüdiger B. Müller
Mária Filková

Springer Healthcare Communications

Die Autoren

Peter C. Taylor, MA, BM, BCh, PhD, FRCP, FRCPE

Norman Collison, Professor of Musculoskeletal Sciences am Botnar Research Centre, NDORMS, University of Oxford, Windmill Road, Oxford, OX3 7LD, Großbritannien

Alejandro Balsa Criado, MD

Abteilung für Rheumatologie, Universitätskrankenhaus La Paz, Institute for Health Research-IdiPAZ, Universidad Autonoma de Madrid, 28046 Madrid, Spanien

Anne-Barbara Monge, MD, DCH, MRCPI, Grad. Dip. UTL

St. Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Irland

Jerome Avouac, MD, PhD

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Abteilung für Rheumatologie, Cochin Hopital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75014 Paris, Frankreich

Hubert Marotte, MD, PhD

SAINBIOSE, INSERM U1059, Université de Lyon, Saint-Etienne, France; Service de Rhumatologie, CHU Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne, France; CIC 1408, Saint-Etienne, Frankreich

PD Dr. med. Rüdiger Müller, Executive MBA

Klinik für Rheumatologie, Abteilung der Medizinischen Uniklinik, Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau, Schweiz

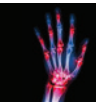
Mária Filková, MD, PhD

Institut für Rheumatologie, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, Tschechische Republik

Vorwort

Methotrexat (MTX) ist ein bemerkenswertes Arzneimittel, das bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis (RA) (und anderen Erkrankungen) in jedem Krankheitsstadium eine große Rolle spielt. Unter den krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) nimmt es eine Sonderstellung ein. Das liegt zum einen am sehr günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis und der Kosteneffektivität. Außerdem kann das Arzneimittel oral oder parenteral verabreicht werden. Der Dosierungsbereich ist ungewöhnlich groß, was eine Titration gemäß dem klinischen Ansprechen und den Bedürfnissen des einzelnen Patienten möglich macht. MTX gilt als sogenanntes Anker-Medikament. Zur Steigerung der Wirksamkeit kann es mit anderen synthetischen oder biologischen DMARDs kombiniert werden. Wie bei jedem anderen Arzneimittel kann es auch durch MTX zu unerwünschten Ereignissen einschließlich Verträglichkeitsproblemen kommen. Viele der mit MTX in Zusammenhang stehenden unerwünschten Reaktionen lassen sich durch sorgfältige Überwachung, umfassende Patientenaufklärung und eine geeignete Behandlung mindern. Die Bedeutung von MTX bei der Behandlung von RA schlägt sich in internationalen Empfehlungen zum Management dieser Erkrankung nieder.

In vielen Empfehlungen wird zwar die wichtige Rolle von MTX bei der Behandlung der frühen und der fortgeschrittenen Erkrankung herausgestellt, unseren Recherchen zufolge gibt es jedoch nur wenig leicht zugängliche Infor-

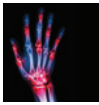


mationen über den optimalen Einsatz von MTX und die Anpassung seiner Anwendung an die spezifischen Bedürfnisse des einzelnen Patienten. Bei den Autoren dieser Broschüre handelt es sich durchweg um praktizierende Rheumatologen und Rheumatologinnen, die in verschiedenen geografischen Regionen in unterschiedlichen klinischen Bereichen tätig sind. Sie verfügen über Fachwissen zu den neuesten Fortschritten im Bereich Rheumatologie sowie über umfangreiche Erfahrungen mit der richtigen Anwendung von MTX bei Patienten mit RA.

Selbstverständlich sollte sich die Behandlung mit MTX auf die im jeweiligen Land geltende Fachinformation sowie auf nationale und internationale Leitlinien stützen. Die hier gegebenen Informationen sollen diese nicht ersetzen, sondern vielmehr ergänzen.

Bei der Zusammenstellung dieser Broschüre haben die Autoren die vorliegende Evidenz aus anerkannten Publikationen und internationalen Leitlinien sowie ihre eigenen weitreichenden Erfahrungen einfließen lassen. Ziel war es, einen praktischen, evidenzbasierten Leitfaden zu erstellen, wie MTX bei Erwachsenen mit diagnostizierter RA oder früher, entzündlicher Arthritis mit Verdacht auf RA angewendet wird. Bei nicht ausreichend aussagekräftiger Evidenzlage spiegeln die dargelegten Ausführungen die Ansichten der Autoren wider.

Wir hoffen, dass diese Broschüre für Sie hilfreich und informativ ist und dass die von Ihnen behandelten Patienten den größtmöglichen Nutzen aus MTX ziehen.



Inhalt

Beschreibung der Symbole **9**

Tabellenverzeichnis **10**

Abbildungsverzeichnis **10**

Einführung zu MTX und seiner klinischen Anwendung **12**

Was ist MTX? 12

Geschichtliche Entwicklung von MTX 14

Rolle von MTX bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis 16

Wirkung von MTX 18

Pharmakokinetisches Profil von MTX 18

Wichtigste klinische Herausforderungen bei der Anwendung von MTX 23

Literaturangaben 25

MTX als Erstlinientherapie: Dosierung und Dosiseskalation **28**

Passt MTX zu einer Treat-to-Target-Strategie bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis? 28

Was ist damit gemeint, MTX als „Anker"-DMARD zu verwenden? 29

Welche Faktoren sind bei der Auswahl des Applikationswegs zu berücksichtigen? 32

Welche Anfangsdosis sollte für MTX gewählt werden? 37

Was ist die beste Dosiseskalationsstrategie? 38

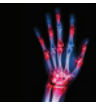
Bringt der Wechsel zu subkutanem MTX einen Nutzen, wenn orales MTX nicht wirksam war oder nicht vertragen wurde? 39

Wie wird die Latenzphase bis zum maximalen klinischen Nutzen von MTX gehandhabt? 43

Hat MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis einen Zusatznutzen? 44

Aspekte der guten Praxis 46

Literaturangaben 46



Anwendung von MTX in Kombination mit anderen DMARDs **51**

Wann sollte MTX im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet werden? 51

Welche Arzneimittelkombinationen können bei Patienten angewendet werden, die nicht optimal auf eine MTX-Monotherapie ansprechen? 52

MTX in Kombination mit anderen csDMARDs 52

MTX in Kombination mit bDMARDs 53

MTX in Kombination mit tsDMARDs 55

Sollte die Dosis von MTX reduziert werden, wenn es Teil eines Kombinationsschemas ist? 56

Aspekte der bewährten Praxis 57

Literaturangaben 58

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit MTX **61**

Was sind mögliche Toxizitäten und Verträglichkeitsprobleme in Zusammenhang mit MTX? 61

Ist bei MTX eine Supplementation mit Folsäure von Nutzen? 64

Ist eine Dosisreduktion von MTX hilfreich, um Nebenwirkungen zu lindern? 66

Welche wichtigen Arzneimittelwechselwirkungen müssen bei der Behandlung mit MTX berücksichtigt werden? 68

Ruft MTX eine interstitielle Lungenerkrankung hervor? 69

Treten in Zusammenhang mit MTX unerwünschte Reaktionen im Bereich der Haut auf? 70

Aspekte der bewährten Praxis 71

Literaturangaben 72

Anwendung von MTX in bestimmten klinischen Situationen **75**

Darf MTX in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden? 75

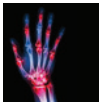
Kann MTX von Männern angewendet werden, deren Partnerinnen schwanger werden möchten? 76

Können Patienten während ihrer MTX-Behandlung effektiv geimpft werden? 76

Sollte MTX vor einer Operation abgesetzt werden? 77

MTX und interkurrente Infektionen 78

Literaturangaben 79



Partizipative Entscheidungsfindung **80**

Was ist partizipative Entscheidungsfindung? 80

Kann die partizipative Entscheidungsfindung bei einem Treat-to-Target-Ansatz funktionieren? 81

Wie kann man den Patienten helfen, sich auf eine erfolgreiche Behandlung mit MTX vorzubereiten? 83

Welchen Nutzen hat eine partizipative Entscheidungsfindung zusammen mit dem Patienten? 84

Mittels welcher Strategien können Patienten in ihre Behandlung einbezogen werden? 85

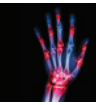
Aspekte der guten Praxis 86

Literaturangaben 87

Optimierung der MTX-Behandlung für Patienten mit rheumatoider Arthritis: Zusammenfassung **90**

Welche wichtigen praktischen Schritte können zu besseren Ergebnissen der MTX-Behandlung beitragen? 90

Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme **92**



Beschreibung der Symbole

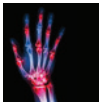
Interessante Fakten, die für den Leser vielleicht neu sind

Zitate der Autoren dieses Leitfadens

Praktische Tipps der Autoren dieses Leitfadens

Hervorhebung bestimmter klinischer Studiendaten

Informationen, die praktische Empfehlungen belegen oder erläutern



Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Kategorisierung der Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis 13

Tabelle 2. Pharmakokinetik von oralem und subkutanem MTX 22

Tabelle 3. Therapieversagen unter subkutanem MTX im Vergleich zu oralem MTX bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis in der CATCH-Studie 34

Tabelle 4. Ergebnisse nach Umstellung von oralem auf subkutanes MTX aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Toxizität/ Verträglichkeitsproblemen 40

Tabelle 5. Häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkungen in Zusammenhang mit MTX 62

Tabelle 6. Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen mit MTX 68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Chemische Struktur von Methotrexat 12

Abbildung 2. Meilensteine bei der Entwicklung der MTX-Behandlung für rheumatoide Arthritis 15

Abbildung 3. Potenzielle Wirkmechanismen für niedrig dosiertes MTX bei rheumatoider Arthritis 19

Abbildung 4. Wirkungen einer initialen MTX-Monotherapie und MTX-Kombinationstherapie nach 48 Wochen in der TEAR-Studie 31

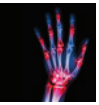


Abbildung 5. Vergleich eines festen Schemas aus csDMARD und Kortikosteroid mit einem mittels Treat-to-Target-Strategie optimierten Schema aus csDMARD und Kortikosteroid, jeweils in Kombination mit Certolizumab Pegol 32

Abbildung 6. Vergleich des Ansprechens auf subkutanes und orales MTX 33

Abbildung 7. Metaanalyse gastrointestinaler Nebenwirkungen in Zusammenhang mit subkutanem MTX im Vergleich zu oralem MTX 35

Abbildung 8. Auswirkungen der Art der Anwendung und der Dosierung auf die Exposition gegenüber MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis 36

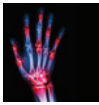
Abbildung 9. Intensität gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Patienten, die von oralem auf subkutanes MTX wechseln 42

Abbildung 10. Reduktion des relativen Risikos der Nebenwirkungen von MTX, wenn Patienten Supplementation mit Folsäure oder Folinsäure erhalten 65

Abbildung 11. Wirksamkeitsergebnisse mit einzelnen oder aufgeteilten Dosen von oralem MTX, beurteilt anhand des Simplified Disease Activity Index 67

Abbildung 12. Zeit bis zum Auftreten der interstitiellen Lungenerkrankung nach den ersten Gelenksymptomen der rheumatoiden Arthritis 70

Abbildung 13. Ansprechen auf die MTX-Monotherapie entsprechend dem Raucherstatus 83

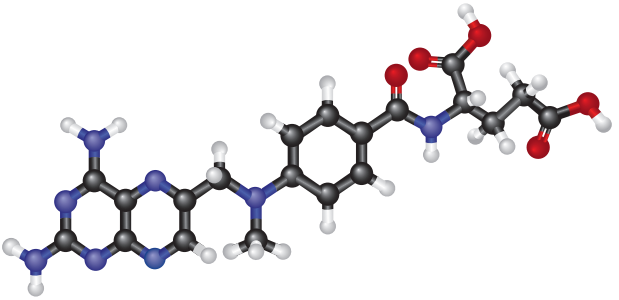


Einführung zu MTX und seiner klinischen Anwendung

Was ist MTX?

Methotrexat (MTX, 4-Amino-10-Methylfolsäure) ist als Analogon der Folsäure ein metabolischer Hemmstoff oder Folsäure-Antagonist. Das Arzneimittel hat 1988 die Zulassung zur Behandlung von rheumatoider Arthritis erhalten (Abbildung 1).[1] Es ist auch für die Therapie von schwerem Morbus Crohn, schwerer Psoriasis und einer Vielzahl solider Tumoren und hämatologischer Krebserkrankungen zugelassen.[2] Für rheumatoide Arthritis ist MTX als orale Formulierung (Tabletten zu 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg) und als Lösung zur subkutanen Injektion (in Fertigspritzen oder Autoinjektoren) erhältlich.

Abbildung 1. Chemische Struktur von Methotrexat[3,4]



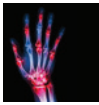
MTX wird als konventionelles synthetisches (cs) krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) klassifiziert, da es sich um eine synthetisierte chemische Verbindung handelt, welche die zu rheumatoider Arthritis führenden Krankheitsprozesse hemmt. Dadurch kann es nicht nur Symptome lindern, sondern kann auch die funktionellen Langzeitergebnisse verbessern.[5-7] MTX wurde zunächst entwickelt,

um proliferierenden Zellen, die für die Replikation benötigte Folsäure zu entziehen. Das Arzneimittel stammt jedoch nicht aus den fortschrittlichen Entwicklungsprogrammen, in denen heutzutage Moleküle entworfen und konstruiert werden. Daher bezeichnet man MTX auch als „konventionelles“ DMARD[7,8]. Ursprünglich waren alle DMARDs synthetische Arzneimittel, da es aber mittlerweile weitere Arten molekularer Verbindungen gibt, wurde zu ihrer Unterscheidung eine einheitliche Klassifizierung vorgeschlagen (Tabelle 1).[7]

Tabelle 1. Kategorisierung der Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis[7]

Kategorie	Abkürzung	Bedeutung	Beispiele
Konventionelles synthetisches DMARD	csDMARD	Ein chemisch synthetisiertes DMARD, das mittels traditioneller, empirischer Methoden entwickelt wurde	MTX, Sulfasalazin, Leflunomid, Hydroxychloroquin
Zielgerichtetes (targeted) synthetisches DMARD	tsDMARD	Ein chemisch synthetisiertes DMARD, das speziell auf eine bestimmte Molekülstruktur abzielt	Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib
Biologisches bzw. Biosimilar-DMARD	bDMARD	Ein DMARD, das aus einer biologischen Quelle hergestellt wird oder davon abgeleitet ist; bDMARDs sind Antikörper, modifizierte Antikörper oder Proteine, die mit dem Teil eines Antikörpermoleküls fusioniert wurden; werden als Originator- oder Referenz-DMARD bezeichnet, wenn anschließend ein Biosimilar-Molekül entwickelt wurde	Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab, Anakinra

DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug); MTX: Methotrexat

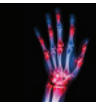


Geschichtliche Entwicklung von MTX

MTX ging aus der klinischen Entwicklung einer Behandlung gegen Leukämie hervor.[5] In den 1940er Jahren wurde beobachtet, dass die Injektion von Leberextrakten, die mutmaßlich Folsäure enthielten, bei tumortragenden Mäusen zu einer Tumorregression führte. Anschließend verabreichte man Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen synthetische Folsäure. Dies hatte verheerende Folgen: die Tumoren wuchsen wesentlich schneller. Tatsächlich handelte es sich bei dem Wirkstoff des Leberpräparats um einen Folsäure-Antagonisten. Sidney Farber synthetisierte anschließend kompetitive Hemmstoffe von Folsäure und testete diese erfolgreich an Kindern mit Leukämie (Veröffentlichung 1948,[9]). So wurde Aminopterin, der Vorläufer von MTX, zum ersten Chemotherapeutikum gegen Krebs.

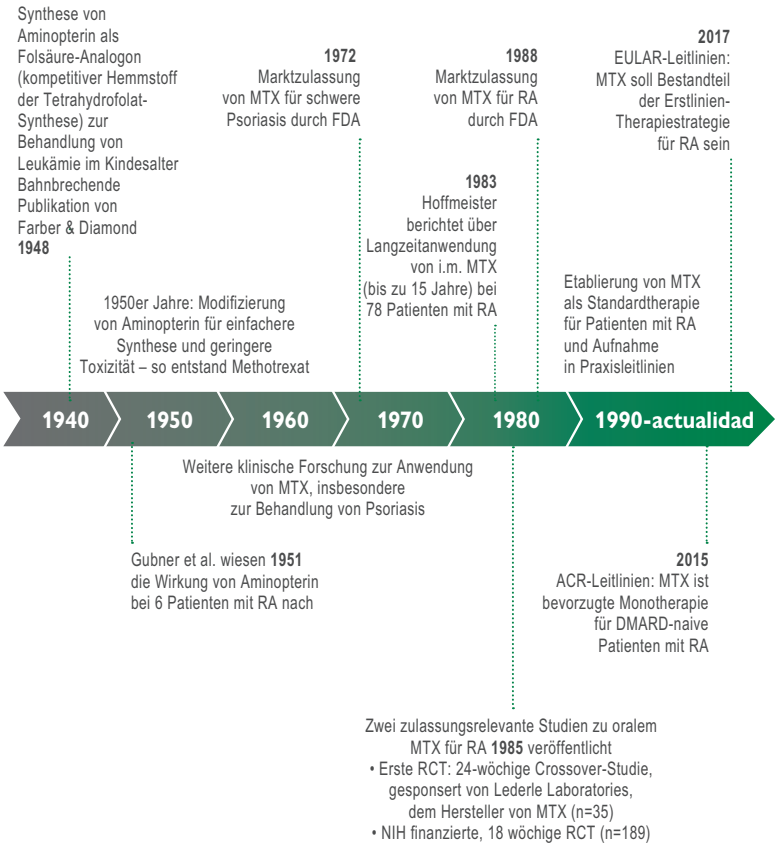
Niedrig dosiertes MTX gegen rheumatoide Arthritis verhält sich ganz anders als hoch dosiertes MTX in der Krebstherapie – das Toxizitätsprofil und der primäre Wirkmechanismus sind unterschiedlich.[10]

Während MTX weiter in hohen Dosen (Gramm) zur Behandlung von Krebs eingesetzt wird, wurden niedrige Dosen (Milligramm) für entzündliche Erkrankungen entwickelt, zunächst für Psoriasis und später für rheumatoide Arthritis.[5] In den 1980er Jahren begannen sich die Aussichten für Patienten mit rheumatoider Arthritis durch MTX zu verbessern. Im Jahr 1991 wurden die krankheitsmodifizierenden Eigenschaften, die es als DMARD klassifizieren, nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass das Arzneimittel die radiologische Progression der Gelenkerkrankung verlangsamt.[11] Mittlerweile ist MTX seit über

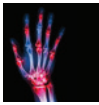


30 Jahren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen (Abbildung 2).

Abbildung 2. Meilensteine bei der Entwicklung der MTX-Behandlung für rheumatoide Arthritis[5,6,9,12-18]



ACR: American College of Rheumatology; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug); EULAR: European League Against Rheumatism; FDA: Food and Drug Administration.
i.m.: intramuskulär; MTX: Methotrexat; NIH: National Institutes of Health; RA: rheumatoide Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)

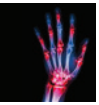


Rolle von MTX bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis

„MTX nimmt bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis eine besondere Stellung ein. In jedem Stadium der Entwicklung dieser chronischen Erkrankung spielt es eine Rolle.“[19]

Im Laufe von 25 Jahren wurde MTX zur Standardtherapie für schwere rheumatoide Arthritis. Mittlerweile empfehlen sowohl europäische als auch amerikanische Leitlinien eine MTX-Monotherapie als Erstlinienbehandlung für rheumatoide Arthritis.[6,16,20] MTX hat sich im Laufe der Zeit als Eckpfeiler der Therapie bewährt, selbst angesichts neuer, hochwirksamer Pharmazeutika wie biologische DMARDs (bDMARDs) und der neueren zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs). Teilweise liegt das daran, dass MTX für das gesamte Spektrum der Progression rheumatoider Arthritis von Nutzen ist. Bei einer neu diagnostizierten Erkrankung wird es als Monotherapie angewendet und im weiteren Krankheitsverlauf dient es als „Anker“-Medikament in Kombinationsschemata mit bewährten und neueren Therapien.

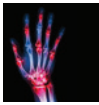
MTX weist eine einzigartige Kombination von Merkmalen auf, die es zu einer flexiblen Option für unterschiedliche Individuen macht.[19] Bei vielen Arzneimitteln ist es schwierig, die Toxizität und Verträglichkeit gegen die Wirksamkeit abzuwägen. Bei MTX wird dies durch den großen, titrierbaren Dosierungsbereich erleichtert. Dadurch kann der gängige Step-up-Ansatz angewendet werden, bei dem die Patienten mit einer voraussichtlich gut verträglichen Dosis beginnen, die dann entsprechend dem therapeutischen Ansprechen schrittweise erhöht wird.[19] Für MTX stehen auch vielfältige orale und parenterale Darreichungsformen zur Verfügung, so dass die



Patienten wählen können, wie sie ihr Arzneimittel erhalten möchten. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, von der oralen zur parenteralen Anwendung zu wechseln. Dadurch verbessert sich die Bioverfügbarkeit, und gastrointestinale Nebenwirkungen können reduziert werden, sofern dies bei einigen Patienten erforderlich sein sollte.[19] Durch eine Vielzahl von Tablettenstärken sowie die Verfügbarkeit von Fertigspritzen und Autoinjektoren bzw. Fertigpens mit unterschiedlichen Dosen pro Injektion lassen sich Dosierungsschemata leicht individuell anpassen.[19]

MTX ist nicht nur selbst für eine schrittweise Erhöhung der Dosierung geeignet, sondern stellt auch den grundlegenden Partner in der Kombination mit anderen csDMARDs und bDMARDs im Rahmen der Step-up-Strategie dar. Dabei werden in weiteren Therapielinien neue Arzneimittel eingeführt, wenn die Patienten nicht oder nicht mehr ausreichend auf die Behandlung ansprechen. MTX gilt als „klinisch effizient“, da es für viele Patienten über einen beträchtlichen Zeitraum eine wirksame Monotherapie darstellt. Folglich kann es vermieden werden, dass Patienten länger als nötig den möglicherweise höheren Risiken von Kombinations-therapien ausgesetzt sind. Im Vergleich zu bDMARDs ist MTX relativ kostengünstig. Die klinische Effizienz spiegelt sich in einem Kosten-Nutzen-Verhältnis wider, das zur Popularität dieses Arzneimittels beiträgt.

Im Grunde kann MTX für viele Patienten ein wirksames DMARD darstellen. Eine Metaanalyse des internationalen Cochrane-Netzwerks ergab eine geschätzte Wahrscheinlichkeit von 41 % für ein ACR50-Ansprechen auf die MTX-Monotherapie.[21] In der TEMPO-Studie konnten ~20 % der Patienten, die eine MTX-Monotherapie erhielten, eine Krankheitsremission erreichen, die über mindestens 2 Jahre bestehen blieb.[20,22,23,29] Folglich handelt es sich um eine kostengünstige Option mit patientenfreundlichen Dosierungsschemata für eine individuell optimierte Behandlung.



Wirkung von MTX

Bei MTX handelt es sich um ein Prodrug. Im Inneren der Zellen wird es mehrfach nacheinander mit Glutamatresten verknüpft – auf die gleiche Weise wie andere natürlich vorkommende Folate. Dies wird als Polyglutaminierung bezeichnet.[24] Durch die Polyglutaminierung wird MTX in der Zelle gehalten und seine hemmende Wirkung auf die drei Hauptenzyme verstärkt: Dihydrofolatreduktase (DHFR), Thymidylat-Synthetase (TYMS) und 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleotid-Transformylase (ATIC). Bezüglich des Wirkmechanismus von niedrig dosiertem MTX bei rheumatoider Arthritis gibt es mehrere Hypothesen, die von diesen oder anderen nicht bestimmten Targets abhängen. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt (Abbildung 3).

In hohen Dosen, wie sie in der Krebstherapie angewendet werden, limitiert MTX als Folsäure-Antagonist die für die Zellteilung notwendige Purin- und Pyrimidinsynthese und führt so zur Apoptose. Dies erklärt sowohl die Zytotoxizität gegenüber proliferierenden malignen Tumorzellen als auch das häufige Auftreten von Nebenwirkungen wie Panzytopenie und Mukositis. Das bei rheumatoider Arthritis angewendete niedrig dosierte MTX weist jedoch ein ganz anderes Profil auf und die klinische Evidenz lässt auf einen ganz unterschiedlichen Wirkmechanismus schließen. Die begleitende Gabe von Folsäure kann die mit MTX assoziierten Nebenwirkungen lindern, ohne dass dadurch die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt wird.[24] In der niedrigen Dosierung für rheumatoide Arthritis ist MTX ein entzündungshemmendes Arzneimittel, dessen Wirksamkeit nach derzeitigem Erkenntnisstand höchstwahrscheinlich auf einer Verstärkung der Adenosin-Signalübertragung beruht.[24]

Pharmakokinetisches Profil von MTX

Wichtige Aspekte der Pharmakokinetik von MTX sind in Tabelle 2 dargestellt. Es gibt mehrere praktische Implikationen, die besonders zu berücksichtigen sind.

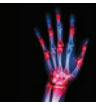
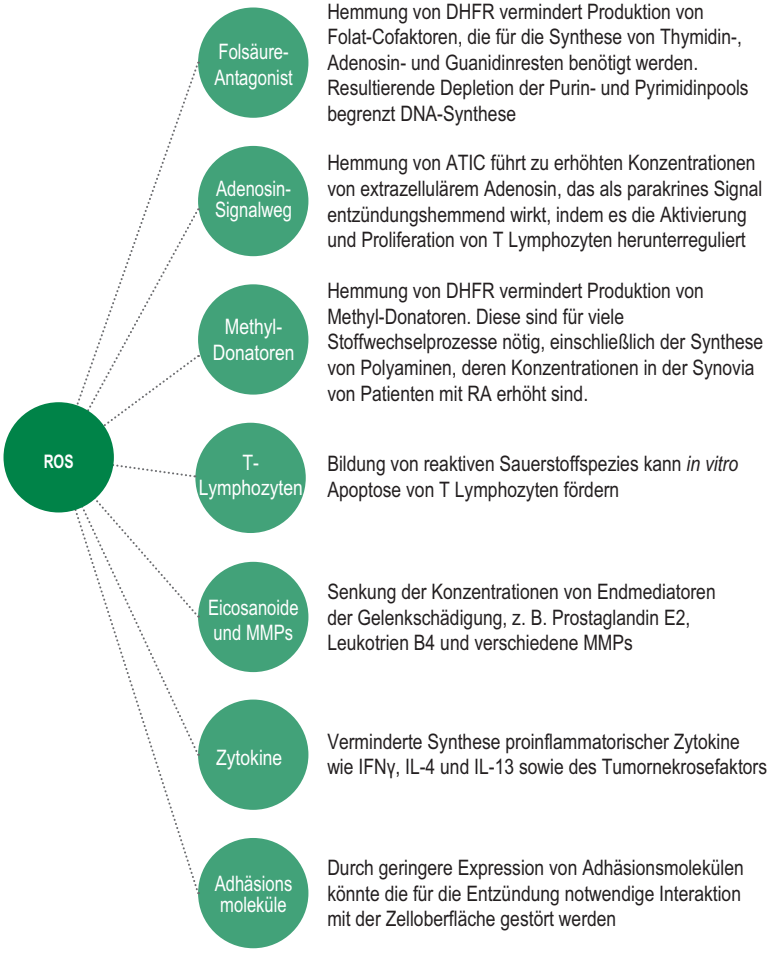


Abbildung 3. Potenzielle Wirkmechanismen für niedrig dosiertes MTX bei rheumatoider Arthritis[19,24]



ATIC: 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleotid-Transformylase;
DHFR: Dihydrofolatreduktase; IFN: Interferon; IL: Interleukin; MMP: Matrix-Metalloprotease;
RA: rheumatoide Arthritis; ROS: reaktive Sauerstoffspezies

Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik zwischen oralem und subkutanem MTX fließen auch in die Entscheidung über Dosierung und die Art der Verabreichung beim

einzelnen Patienten ein. Die Bioverfügbarkeit von oralem MTX erreicht ein Plateau bei Dosen von 15 mg einmal wöchentlich. Daher wird eine weitere Erhöhung dieser oralen Dosis vermutlich für viele Patienten keine wesentlichen Vorteile bringen. Bei einer höheren Gesamtwochendosis als 15 mg MTX per os kann die Bioverfügbarkeit durch Aufteilen der Dosis in einem Schema mit zweimal wöchentlicher Gabe verbessert werden.[25] In der Praxis findet dies jedoch eher selten Anwendung, da es für die Patienten komplizierter ist, einen solchen Dosierungsplan einzuhalten. Die bessere und konstantere Bioverfügbarkeit von subkutanem MTX in Kombination mit seiner linearen Dosisabhängigkeit machen es zu einer attraktiven Option für eine Umstellung der Therapie, wenn eine Auftitrierung von oralem MTX nicht zu einem adäquaten Ansprechen führt.

Eine 20-mg-Dosis subkutanes MTX besitzt eine 31 % höhere Bioverfügbarkeit als die gleiche Dosis orales MTX.[26]

Für eine höhere Exposition gegenüber dem Arzneimittel, als sie mit 15 mg oral erreicht wird, kann es nötig sein, die Dosis aufzuteilen oder auf subkutanes MTX zu wechseln.

Durch die Polyglutaminierung verläuft die Kinetik der MTX-Aktivierung langsam und graduell. Dies erklärt – zumindest teilweise – die lange Latenzphase zwischen Behandlungsbeginn und der Beobachtung eines klinischen Nutzens. Ein Ansprechen zeigt sich für gewöhnlich in den ersten 6–12 Wochen, bis zum Eintreten der maximalen Wirkung können jedoch 6 Monate vergehen.[27] Bei einer Dosisänderung von MTX kann es weitere 6 Monate dauern, bis ein neuer Steady-State des aktiven MTX erreicht wird. Dies spricht für eine rasche Dosiseskalation.[27]

Die aktiven Formen von MTX akkumulieren langsam in den Zellen, lange nachdem das Arzneimittel aus dem Blutkreislauf verschwunden ist. Es kann ca. 28 Wochen dauern, bis die aktiven Metaboliten 90 % der maximalen Steady-State-Konzentration erreicht haben.

Ehe die Patienten maximal von MTX profitieren, müssen sie es also möglicherweise 6 Monate lang anwenden.

Circa 90 % von MTX werden renal ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist daher stets eine mögliche Überexposition gegenüber MTX zu berücksichtigen. Dazu zählt die physiologische Einschränkung der Nierenfunktion bei älteren Patienten, eine postoperative Niereninsuffizienz und wenn Begleitmedikamente um den aktiven Transport konkurrieren könnten.[19,28] Da das Arzneimittel aufgrund der Polyglutaminierung noch lange nach der Entfernung aus der Blutbahn im Zellinneren verbleibt, ist eine rasche Elimination von MTX durch Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam.[29]

Achten Sie auf eine Einschränkung der Nierenfunktion, da dies zur Akkumulation von MTX führen kann.

Prüfen Sie, ob Begleitmedikamente wahrscheinlich mit MTX um die renale Ausscheidung konkurrieren.

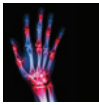
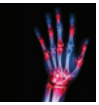


Tabelle 2. Pharmakokinetik von oral und subkutan verabreichtem MTX[19,24]

	• Orale Bioverfügbarkeit: ~30–70 %, mit hoher interindividueller, aber nur moderater intraindividueller Variation[30] • Systemische Exposition erreicht bei Dosen ≥ 15 mg/Woche ein Plateau[26]
	• Höhere relative systemische Bioverfügbarkeit als orales MTX – 131 % für 20 mg und 141 % für 25 mg[26] • Weniger variable Exposition als bei oralem MTX • Lineare, dosisabhängige Erhöhung der Bioverfügbarkeit bis zu 25 mg[26] • Höhere intrazelluläre Konzentrationen langkettiger polyglutaminierter MTX-Moleküle im Vergleich zu oralem MTX
	• Orales MTX wird durch aktiven Transport aus dem Dünndarm resorbiert • Dieser Mechanismus schränkt die Bioverfügbarkeit ein und ist auch für die Variabilität der Exposition gegenüber MTX verantwortlich[31]
	• Ein geringer Teil von MTX aus dem Darm unterliegt einem First-Pass-Metabolismus in der Leber, und ~10 % der Ausscheidung ist biliär[32]
	• Plasmahöchstkonzentrationen nach oraler oder subkutaner Gabe werden innerhalb von ~1,5 Stunden erreicht[26] • ~50 % des zirkulierenden MTX ist an Plasmaproteine gebunden[33] • Plasmahalbwertszeit: im Median 4,5–10,0 Stunden[24] • MTX weist eine hohe Gewebeverteilung auf; 24 Stunden nach Verabreichung ist es nicht mehr im Serum nachweisbar[8]
	• Hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion
	• Im Zellinneren wird MTX durch schrittweise Polyglutaminierung, d. h. der seriellen Anlagerung von bis zu 5 Glutamatresten, aktiviert • Geschätzte Halbwertszeit der Akkumulation von glutamiertem MTX: im Median 8,3 Wochen[27] • Zeit bis glutamiertes MTX 90 % der maximalen Steady-State-Konzentration erreicht: im Median 27,5 Wochen[27] • Eliminationshalbwertszeit aus Zellen: im Median 1,2–4,3 Wochen[27] • Längerkettige Polyglutamate könnten klinisch bedeutsamer sein; sie tauchen später auf und erreichen den Steady-State später als kürzerkettige Polyglutamate[27]
	• Bis die intrazellulären Konzentrationen von MTX einen Steady-State erreichen, dauert es im Median 28 Wochen; dann ist ein Gleichgewicht zwischen aktivierender Polyglutaminierung und Deglutaminierung erreicht • Interindividuelle Variabilität bei der Zeit bis zum Erreichen des Steady-State hängt hauptsächlich von Alter, Nierenfunktion und MTX-Dosis ab[34]

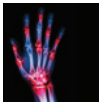
MTX: Methotrexat



Wichtigste klinische Herausforderungen bei der Anwendung von MTX

Die beiden wichtigsten klinischen Herausforderungen bei der Behandlung mit MTX sind die lange Latenzphase bis zum vollständigen Ansprechen und die Verträglichkeit, insbesondere bei oraler Verabreichung.

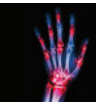
Es kann bis zu 6 Monate dauern, bis Patienten auf eine bestimmte MTX-Dosis optimal ansprechen. In der Praxis wird jedoch derzeit bereits nach 3 Monaten eine Anpassung der Behandlung vorgenommen, wenn das bezüglich der Krankheitsaktivität vereinbarte Ziel nicht erreicht wurde. Kritisch ist, dass die Patienten zwar über viele Wochen nach dem Therapiebeginn mit MTX noch nicht die volle Wirksamkeit bemerken könnten, aber dennoch Nebenwirkungen haben. In dieser Zeit besteht folglich ein hohes Risiko, dass Patienten die MTX-Behandlung vorzeitig absetzen. Ärzte sollten darauf achten und präventive Maßnahmen treffen, damit ihre Patienten die Behandlung mit MTX nicht vorzeitig beenden und dadurch die Chance verpassen, von den zahlreichen Gesundheitsvorteilen dieses Arzneimittels zu profitieren. Entscheidend ist es, die Patienten vollständig einzubeziehen. Die Patienten müssen klare und umfassende Informationen darüber erhalten, was sie erwartet, und an der Entscheidungsfindung beteiligt werden. Sie müssen auch motiviert werden, Verantwortung für die Einhaltung des Behandlungsplans zu übernehmen, d. h. die Medikamente korrekt anzuwenden und Kliniktermine für Bluttests im Rahmen der notwendigen Überwachungsmaßnahmen wahrzunehmen. Um die Entzündung und andere Symptome der rheumatoiden Arthritis zu lindern, können während dieses Zeitraums Kortikosteroide zur Überbrückung gegeben werden. Dies ermöglicht den Patienten, sich von ihren Symptomen zu erholen und die Behandlung mit MTX fortzuführen, bis die volle Wirksamkeit beurteilt werden kann.[6]



Unterstützen Sie Ihre Patienten dabei, die Behandlung mit MTX lange genug fortzuführen, bis sich der maximale Nutzen zeigt. Sorgen Sie für realistische Erwartungen bei den Patienten. Nutzen Sie in der Zeit, bevor MTX seine maximale Wirkung entfaltet, Kortikosteroide zur Überbrückung, um die Entzündung zu reduzieren.

Das Risiko einer Leberschädigung stellte stets ein Problem bei der MTX-Behandlung dar. Insbesondere in den ersten 6 Monaten ist daher eine regelmäßige Überwachung der Leberwerte entscheidend, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.[16]

Ungefähr 50 % der Patienten weisen in den ersten 3 Jahren der Behandlung mit MTX Leberenzymwerte oberhalb der oberen Normgrenze auf.[35] Zwar treten häufig Leberwerterhöhungen auf, für gewöhnlich sind sie jedoch leicht ausgeprägt und vorübergehend. Selbst bei Patienten, deren Leberenzyme unter MTX um mehr als das 3-Fache der oberen Normgrenze erhöht waren, konnte eine direkte Leberschädigung nur gelegentlich histologisch bestätigt werden.[36] Viel häufiger kommt es bei diesen Patienten zu Läsionen ähnlich einer Autoimmunhepatitis in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden rheumatoiden Arthritis. Ärzte sollten es vermeiden, MTX aufgrund geringer Erhöhungen der Leberwerte unnötigerweise abzusetzen. Gleichzeitig müssen andere Risikofaktoren für eine Leberschädigung, wie übermäßiger Alkoholkonsum und die Anwendung anderer potenziell hepatotoxischer Arzneimittel (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika [NSAR]), vermieden werden (siehe Tabelle 5 auf Seite 62). Die Leitlinien des American College of Rheumatology (ACR) raten von einem Alkoholkonsum während der MTX-Therapie ab.[37] In der Praxis müssen die Ärzte jedoch möglicherweise für einzelne Patienten einen pragmati-

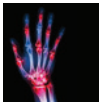


scheren Ansatz verfolgen. Wenn ein Patient außer der MTX-Behandlung keine anderen Risikofaktoren für eine Leberschädigung aufweist, würden viele Rheumatologen einen moderaten Alkoholkonsum erlauben. An Tagen, an denen MTX verabreicht wird, sollte Alkohol jedoch möglichst gemieden werden.[19]

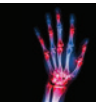
Bei 15–20 % der mit MTX behandelten Patienten kommt es zu leichten, im Allgemeinen vorübergehenden Erhöhungen der Leberwerte.[38] MTX-spezifische Leberschäden sind selten, selbst bei Langzeitbehandlung mit MTX.[36]

Literaturangaben

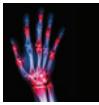
1. PubChem. Methotrexate. Retrieved from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methotrexate (accessed November 2019).
2. Methotrexate Summary of Product Characteristics. Retrieved from https://www.medicines.org.uk/emc/product/511/smpc (accessed March 2020).
3. Sramek M, Neradil J, & Veselska R. Much more than you expected: The non-DHFR-mediated effects of methotrexate. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2017;1861(3):499-503.
4. Yikrazuul. (2014). Ball and stick model of methotrexate. Retrieved from https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Methotrexate_skeletal.svg (accessed March 2020).
5. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: A fascinating story. Int J Rheum Dis 2016;19(9):844-51.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
7. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, & Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014;73(1):3-5.
8. Tian H, & Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007;65(3):168-73.
9. Farber S, & Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. N Engl J Med 1948;238(23):787-93.



10. Malaviya AN. Low-dose methotrexate (LD-MTX) in rheumatology practice - a most widely misunderstood drug. Curr Rheumatol Rev 2016;12(3):168-76.
11. Rau R, Herborn G, Karger T, & Werdier D. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. A controlled study. Arthritis Rheum 1991;34(10):1236-44.
12. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: A quarter century of development. Trans Am Clin Climatol Assoc 2013;124:16-25.
13. Gubner R, August S, & Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. Am J Med Sci 1951;221(2):176-82.
14. Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. Am J Med 1983;75(6a):69-73.
15. Saporito FC, & Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2004;50(2):301-9.
16. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68(1):1-25.
17. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1985;312(13):818-22.
18. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr., Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1985;28(7):721-30.
19. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. J Clin Med 2019;8(4):515.
20. Bello AE, Perkins EL, Jay R, & Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. Open Access Rheumatol 2017;9:67-79.
21. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, & Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2016(8): CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.
22. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheum 2006;54(4):1063-74.
23. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;363(9410):675-81.



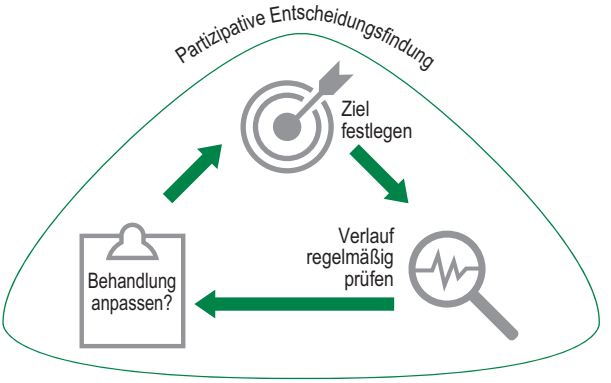
24. Brown PM, Pratt AG, & Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nat Rev Rheumatol 2016;12(12):731-42.
25. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, & van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: A pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006;33(3):481-5.
26. Schiff MH, Jaffe JS, & Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014;73(8):1549-51.
27. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, & Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;58(11):3299-308.
28. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, & Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 1998;57(2):110-3.
29. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995;34(Suppl 2):20-5.
30. Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, & Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53(7):475-7.
31. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, & Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. Adv Ther 2016;33(3):369-78.
32. Nuernberg B, Koehnke R, Solsky M, Hoffman J, & Furst DE. Biliary elimination of low-dose methotrexate in humans. Arthritis Rheum 1990;33(6):898-902.
33. Edno L, Bressolle F, Gomeni R, Bologna C, Sany J, & Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. Ther Drug Monit 1996;18(2):128-34.
34. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Frampton C, James J, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2009;60(8):2248-56.
35. Visser K, & van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: A systematic review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2009;27(6):1017-25.
36. Quintin E, Scoazec JY, Marotte H, & Miossec P. Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. Arthritis Res Ther 2010;12(4):R143.
37. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum 1996;39(5):723-31.
38. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. Semin Arthritis Rheum 2015;45(2):156-62.

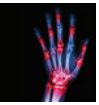


MTX als Erstlinientherapie: Dosierung und Dosiseskalation

Passt MTX zu einer Treat-to-Target-Strategie bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis?

Unabhängig von der Arzneimitteltherapie ist ein Treat-to-Target-Ansatz grundlegend ein bewährtes Vorgehen bei rheumatoider Arthritis. Das gilt auch für MTX und ist Bestandteil der aktuellen Leitlinien.[1-3] In der Praxis umfasst dieser Ansatz fünf Prinzipien: die Festlegung eines Behandlungsziels; die regelmäßige Überwachung der Krankheitsaktivität mittels zusammengesetzter Indikatoren einschließlich der Anzahl der Gelenke; die Anpassung der Therapie, wenn das Behandlungsziel nicht in einem bestimmten Zeitrahmen erreicht wird; die Berücksichtigung des individuellen klinischen Zustands des Patienten und die partizipative Entscheidungsfindung zusammen mit dem Patienten.[4]





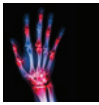
Die Empfehlung für eine Behandlung mit einem DMARD unmittelbar nach Diagnose der rheumatoiden Arthritis ist mittlerweile hinreichend belegt.[3] Als empfohlene Erstlinientherapie sollte MTX frühzeitig gegeben werden. Im Rahmen der Treat-to-Target-Strategie ist die Behandlung zu begleiten und ggf. die Dosis zu erhöhen und/oder die Therapie zu intensivieren.

Der Treat-to-Target-Ansatz bei der Behandlung macht deutlich, dass alle Patienten stringent als Individuen behandelt werden müssen. Der Therapiebeginn mit MTX ist nicht genau wissenschaftlich belegt. Die Festlegung der Anfangsdosis und anschließende Dosisanpassungen erfordern klinische Erfahrungen in Hinblick auf eine Reihe individueller Patientenfaktoren wie Alter, Geschlecht, Ethnizität, Gewicht und Nierenfunktion.[4]

Was ist damit gemeint, MTX als „Anker"-DMARD zu verwenden?

MTX wird seit langem in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis angewendet und auch im heutigen Zeitalter der bDMARDs und tsDMARDs bleibt es das empfohlene „Anker"-DMARD.[2,3,5] Das heißt, es stellt die Erstlinientherapie dar, und falls ein Kombinationsschema notwendig ist, können zusätzlich andere DMARDs gegeben werden.

Für DMARD-naive Patienten empfehlen die ACR-2015-Leitlinien eindeutig eine MTX-Monotherapie statt Monotherapien mit anderen DMARDs oder DMARD-Kombinationen.[2] Basierend auf dem Verhältnis von Wirksamkeit und Toxizität ziehen auch multinationale Leitlinien zur Anwendung von MTX eine anfängliche MTX-Monotherapie der Kombination aus MTX und anderen csDMARDs vor.[5] Die Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) Task Force aus dem Jahr 2019 schließen die Anwendung von MTX im Rahmen einer csDMARD-Kombination nicht von vornherein aus, sie wird jedoch nicht mehr ausdrücklich als am stärksten favorisierte Option dargestellt.[3,6]



„Aufgrund seiner klinischen Effizienz wird MTX als Erstlinien-Monotherapie empfohlen. Ehe man auf weitere Arzneimittel zurückgreift, gibt es viele Möglichkeiten, um die MTX-Therapie für den einzelnen Patienten zu optimieren."

In der TEAR-Studie erreichten 28 % der Patienten mit früher rheumatoider Arthritis und schlechter Prognose nach 24-wöchiger MTX-Monotherapie eine geringe Krankheitsaktivität (Disease Activity Score-28 mit Erythrozytensedimentationsrate [DAS28-ESR]). Eine Intensivierung der Behandlung mit Etanercept oder Hydroxychloroquin (HCQ) und Sulfasalazin (SSZ) war nicht nötig.[7] Bei Patienten, die gemäß der Randomisierung mit einer Kombination aus MTX und Etanercept oder einem Dreifachschema mit csDMARDs begannen, waren die Ergebnisse in den ersten 24 Wochen besser. Nach Woche 48 bis 102 gab es jedoch keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen diesen Patienten und Patienten mit anfänglicher MTX-Monotherapie und Umstieg auf eine Kombinationstherapie (Abbildung 4).

Vor allem konnte durch den Beginn einer MTX-Monotherapie mit späterer Option für einen Umstieg zur Kombinationstherapie bei 30 % der Patienten vermieden werden, dass sie unnötigerweise eine Kombinations-therapie erhielten. Diese Patienten, deren Behandlung nach Woche 24 nicht intensiviert werden musste, wiesen keine schlechteren Ergebnisse auf, auch in Hinblick auf die radiologische Progression.[8]

Auch in der SWEFOT-Studie sprachen nahezu 30 % der Patienten auf die Monotherapie mit MTX an[9], und Daten aus dem klinischen Praxisalltag unterstützen die Strategie einer MTX-Monotherapie mit Step-up auf eine Kombination bei Bedarf.[10]

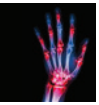
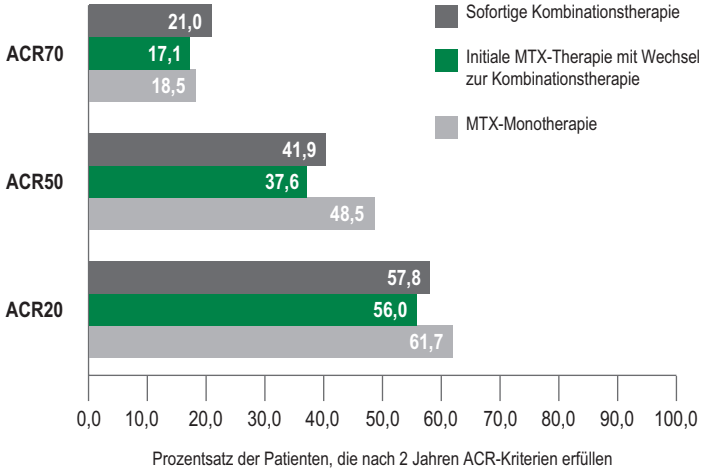


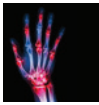
Abbildung 4. Wirkungen einer initialen MTX-Monotherapie und MTX-Kombinationstherapie in der TEAR-Studie[8]



ACR: American College of Rheumatology; MTX: Methotrexat

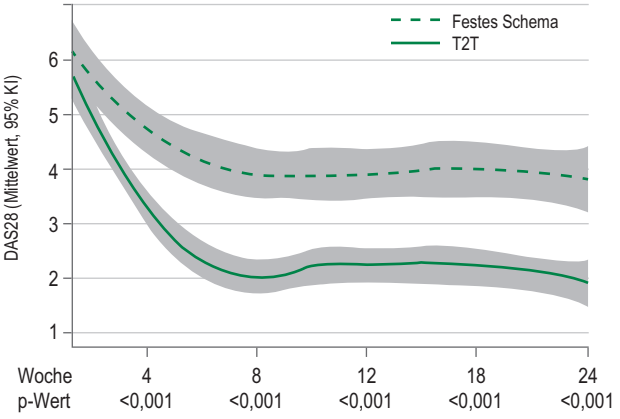
Studienberichten zufolge erreichten 28 % der Patienten unter der MTX-Monotherapie eine geringe Krankheitsaktivität.[7,8] Patienten, die zunächst kein Ansprechen zeigten und zeitnah zusätzlich ein bDMARD erhielten, waren gegenüber Patienten, die direkt eine Kombinationstherapie aus MTX und einem bDMARD begannen, nicht benachteiligt.[3,11]

Der Erfolg der MTX-Monotherapie oder eines Step-up-Ansatzes hängt von einer adaptiven Optimierung der MTX-Behandlung ab. In der TEAR-Studie wurde die Dosierung der MTX-Monotherapie nach Woche 12 entweder erhöht oder – falls der Patient zu diesem Zeitpunkt keine aktiven schmerzempfindlichen/ schmerzhaften oder geschwollenen Gelenke aufwies – gesenkt.[7,8] Genauso wichtig könnte es sein, die MTX-Therapie im Rahmen eines



Kombinationsschemas zu optimieren. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurden die Ergebnisse zweier Gruppen verglichen: Die erste Gruppe bildeten Patienten, die eine Behandlung mit Certolizumab Pegol zusammen mit einem festen Hintergrundschema aus csDMARDs und Glukokortikoiden begannen. Die Patienten der zweiten Gruppe erhielten initial eine Therapie mit Certolizumab Pegol mit csDMARD und Glukokortikoid. Im Rahmen einer festgelegten Treat-to-Target-Strategie wurde ihre Behandlung schrittweise optimiert, z. B. durch Dosiseskalation von MTX und Anpassung der Glukokortikoiddosis.[12] Die Treat-to-Target-Strategie mit Optimierung der csDMARDs hat sich als wirksam erwiesen. Tendenziell ist sie einem festen Schema mit csDMARD als „Backbone"-Therapie überlegen (Abbildung 5).

Abbildung 5. Vergleich eines festen Schemas aus csDMARD und Kortikosteroid mit einem mittels Treat-to-Target-Strategie optimierten Schema aus csDMARD und Kortikosteroid, jeweils in Kombination mit Certolizumab Pegol[12]
Reproduziert mit Genehmigung von Literaturangabe 12, Mueller et al, 2019.



KI: Konfidenzintervall; csDMARD: konventionelles synthetisches Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; T2T: Treat-to-Target

Welche Faktoren sind bei der Auswahl des Applikationswegs zu berücksichtigen?

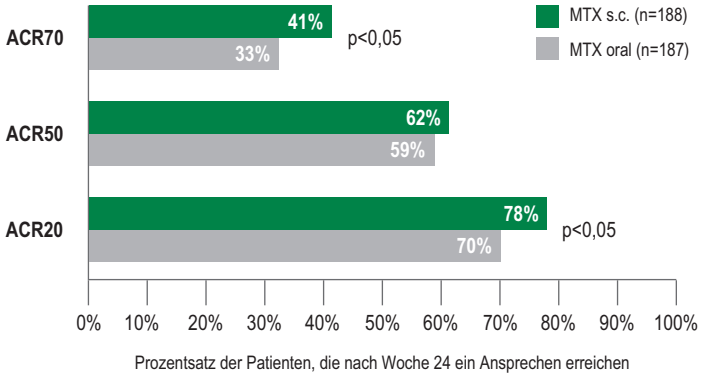
MTX kann oral oder als intramuskuläre bzw. subkutane Injektion verabreicht werden. Üblicherweise wird eine

Entscheidung darüber getroffen, ob das Arzneimittel oral oder subkutan verabreicht wird. Die anfängliche Art der Anwendung könnte jedoch auch in nationalen oder krankenhausspezifischen Leitlinien vorgeschrieben sein. Die Vorlieben des einzelnen Patienten werden im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung ermittelt. Untersuchungen zufolge ziehen Patienten im Allgemeinen die orale der parenteralen Gabe vor.[13,14]

Die Art der Anwendung hat entscheidenden Einfluss auf die Behandlungsvorlieben der Patienten. Die meisten Patienten ziehen die orale Einnahme Injektionen vor.[13,15] In einigen Studien bevorzugten jedoch etwa ein Drittel bis die Hälfte der Patienten die subkutanen Injektionen vor einer oralen Therapie.[14,15]

Bezüglich der klinischen Wirksamkeit mehren sich die Hinweise zugunsten von subkutanem MTX. In einer randomisierten kontrollierten Studie wiesen Patienten, die anfänglich subkutanes MTX in einer Dosierung von 15 mg/Woche erhielten, bessere klinische Ergebnisse auf als Patienten, die die gleiche Anfangsdosis oral erhielten (Abbildung 6). Bei der Verträglichkeit gab es keine Unterschiede.[16]

Abbildung 6. Vergleich des Ansprechens auf subkutanes und orales MTX[16]



ACR: American College of Rheumatology; MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan

In einer großangelegten, prospektiven Kohortenstudie war subkutanes MTX im Vergleich zur oralen Darreichungsform mit einer geringeren Rate von Therapieversagen und kleinen, aber signifikanten Verbesserungen bei der Krankheitskontrolle (gemessen anhand des DAS28) assoziiert. Bezüglich des Therapieversagens aufgrund von Toxizität gab es keine Unterschiede (Tabelle 3).[17]

Tabelle 3. Therapieversagen unter subkutanem MTX im Vergleich zu oralem MTX bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis in der CATCH-Studie[17]
Reproduziert mit Genehmigung von Literaturangabe 17, Hazlewood et al, 2016.

Grund für Therapieversagen	MTX s.c. (n=249)	MTX oral (n=417)	p-Wert
Therapieversagen insgesamt, % der Patienten	49	77	<0,001
Nur mangelnde Wirksamkeit, % der Patienten	28	59	<0,001
Toxizität/Verträglichkeit, % der Patienten	3	2	0,63

MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan

Zahlreiche Studien weisen in der Tat darauf hin, dass subkutanes MTX mit weniger bzw. weniger schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert ist.[18] Neben besseren Ergebnissen bezüglich ACR20 und ACR70 ergab eine Metaanalyse von sieben Studien, dass bei Patienten unter subkutanem MTX die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Diarrhö geringer war als unter oralem MTX. Beim Risiko für Erbrechen gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 7).[19]

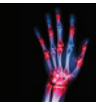
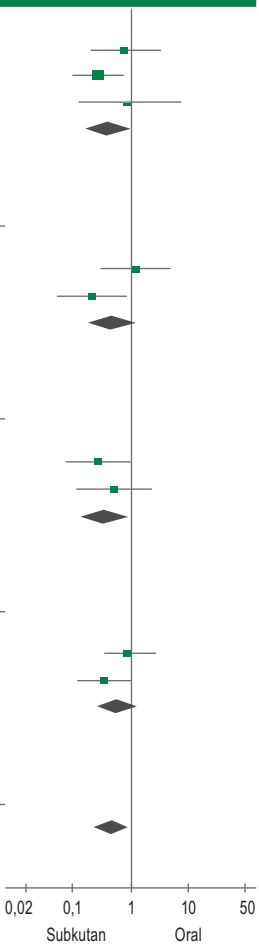


Abbildung 7. Metaanalyse gastrointestinaler Nebenwirkungen in Zusammenhang mit subkutanem MTX im Vergleich zu oralem MTX[16,19-21]

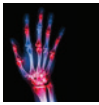
Angepasst mit Genehmigung von Literaturangabe 19, Li et al, 2016.

Odds Ratio subkutan *versus* oral

Studie oder Subgruppe	Subkutan Ereignisse	Subkutan Gesamt	Oral Ereignisse	Oral Gesamt	Gewichtung	M-H, feste Effekte, 95% KI
Übelkeit						
Braun, 2008	6	193	7	188	7,3%	0,83 [0,27, 2,52]
Islam, 2013	17	46	29	46	19,3%	0,34 [0,15, 0,80]
Pichlmeier, 2014	3	59	3	57	3,1%	0,96 [0,19, 4,99]
Teilsumme (95% KI)		**298**		**291**	29,6%	**0,53 [0,28, 0,97]**
Ereignisse insgesamt	26		39			
Heterogenität: Ji^2 = 2,14, df = 2 (p = 0,34); I^2 = 7%						
Test für Gesamteffekt: Z = 2,04 (p = 0,04)						
Erbrechen						
Braun, 2008	7	193	6	188	6,2%	1,14 [0,38, 3,46]
Islam, 2013	5	46	14	46	13,2%	0,28 [0,09, 0,86]
Teilsumme (95% KI)		**239**		**234**	**19,4%**	**0,55 [0,26, 1,18]**
Ereignisse insgesamt	12		20			
Heterogenität: Chi^2 = 3,07, df = 1 (p = 0,08); I^2 = 67%						
Test für Gesamteffekt: Z = 1,53 (p = 0,13)						
Diarrhö						
Braun, 2008	5	193	13	188	**13,5%**	0,36 [0,13, 1,02]
Pichlmeier, 2014	5	59	8	57	**7,9%**	0,57 [0,17, 1,85]
Teilsumme (95% KI)		**252**		**245**	**21,4%**	**0,43 [0,20, 0,95]**
Ereignisse insgesamt	10		21			
Heterogenität: Chi^2 = 0,33, df = 1 (p = 0,57); I^2 = 0%						
Test für Gesamteffekt: Z = 2,09 (p = 0,04)						
Dyspepsie						
Braun, 2008	13	**193**	13	**188**	**13,0%**	0,97 [0,44, 2,16]
Islam, 2013	13	**46**	22	**46**	**16,7%**	0,43 [0,18, 1,02]
Teilsumme (95% KI)		**239**		**234**	**29,6%**	**0,67 [0,37, 1,19]**
Ereignisse insgesamt	26		35			
Heterogenität: Chi^2 = 1,85, df = 1 (p = 0,17); I^2 = 46%						
Test für Gesamteffekt: Z = 1,37 (p = 0,17)						
Gesamt (95%-KI)		**1028**		**1004**	**100%**	**0,55 [0,40, 0,77]**
Ereignisse insgesamt	74		115			
Heterogenität: Chi^2 = 8,15, df = 8 (p = 0,42); I^2 = 2%						
Test für Gesamteffekt: Z = 3,49 (p = 0,0005)						
Test für Subgruppenunterschiede: Chi^2 = 0,79, df = 3 (p = 0,85); I^2 = 0%						



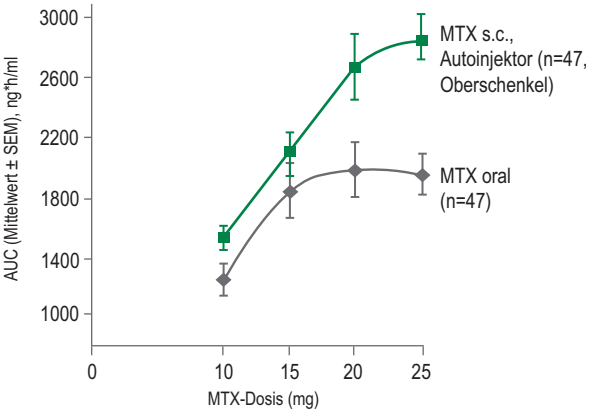
KI: Konfidenzintervall; M-H: Mantel-Haenszel; MTX: Methotrexat



Die pharmakologischen Unterschiede zwischen oralem und subkutanem MTX können auch in die Entscheidung über die Art der Verabreichung einfließen (Tabelle 2). Die Bioverfügbarkeit von oralem MTX wird durch die aktive Aufnahme aus dem Darm begrenzt. Ab einer Dosis von 15 mg/Woche führt eine Dosiserhöhung nur zu einer geringen Zunahme der Exposition; die Dosis-Expositions-Kurve erreicht hier ein Plateau (Abbildung 8).[22]

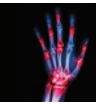
Dies deutet darauf hin, dass die Anwendung höherer oraler Dosen als 15 mg/Woche nur von begrenztem Nutzen ist. Bei subkutan verabreichtem MTX erhöht sich hingegen die Exposition zwischen 10 und 20 mg linear mit der Dosis. Darüber hinaus verfügt subkutanes MTX im Dosierungsbereich zwischen 10 und 25 mg über eine höhere Bioverfügbarkeit als orales MTX und die Bioverfügbarkeit unterliegt geringeren Schwankungen.[19,22,23]

Abbildung 8. Auswirkungen der Art der Anwendung und der Dosierung auf die Exposition gegenüber MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis[22]
Reproduziert mit Genehmigung von Literaturangabe 22, Schiff et al, 2014.



AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve; MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan

Unter Berücksichtigung all dieser Erkenntnisse entscheiden sich viele Ärzte dafür, zunächst mit oralem MTX zu beginnen. Sie behalten sich aber die Möglichkeit vor, bei einem unzureichenden Ansprechen nach Eskalation der oralen Dosis auf subkutanes MTX umzustellen.[5]



Subkutanes MTX hat eine höhere Bioverfügbarkeit als orales MTX und ist im Allgemeinen mit besserer Wirksamkeit und weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert.

Welche Anfangsdosis sollte für MTX gewählt werden?

Multinationale Leitlinien für MTX empfehlen initiale orale Dosen von 10–15 mg/Woche.[5] In der Praxis liegen die Anfangsdosen zwischen 7,5 und 25 mg/Woche und es müssen individuelle Patientenfaktoren wie Alter, Ethnizität, Körpergewicht und anamnestisch bekannte Unverträglichkeiten gegenüber anderen Arzneimitteln berücksichtigt werden.[4]

In jüngster Zeit wird die orale MTX-Therapie tendenziell aggressiver, d. h. mit höheren Anfangsdosen, begonnen. Dies beruht auf der Hypothese, dass dadurch die längerkettigen MTX-Polyglutamate, die vermutlich klinisch bedeutsamer sind als die kürzerkettigen, schneller einen Steady-State erreichen.[24,25] Dieser Ansatz hat jedoch mögliche Nachteile. Höhere orale Dosen von MTX können beispielsweise zu einem verstärkten Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen[26] und Behandlungsabbrüche aufgrund von Verträglichkeitsproblemen wie Übelkeit führen. Die große interindividuelle Bandbreite der Bioverfügbarkeit von oralem MTX[27] deutet auch darauf hin, dass für einige Patienten eine hohe Anfangsdosis das Risiko einer Übertherapie birgt. Eine Meta-Regressionsanalyse von 31 Studien ergab außerdem, dass höhere MTX-Anfangsdosen nicht mit besseren klinischen Ergebnissen assoziiert waren.[24] Wird MTX aufgrund schlechter Verträglichkeit abgesetzt, sollte eine erneute Behandlung mit der zuvor verträglichen Dosis begonnen werden.[4]

Beginnen Sie generell mit einer MTX-Dosis von 10–15 mg/Woche. Berücksichtigen Sie dabei die individuelle Situation des Patienten einschließlich Faktoren wie Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen und Ethnizität gemäß Ihren klinischen Erfahrungen.[4]

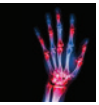
Was ist die beste Dosiseskalationsstrategie?

Kernprinzip der Treat-to-Target-Strategie ist die allmähliche Anpassung der Therapie, falls die Behandlungsziele nicht im vorab festgelegten Zeitrahmen erzielt werden. Für MTX bedeutet dies eine Dosisoptimierung durch Erhöhung der Dosis in mehreren Schritten – falls nötig bis zur maximal verträglichen Dosis –, bis der Patient eine Remission oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität erreicht.

In einer Beobachtungskohorte französischer Patienten erhielten nur etwa 25 % MTX in optimaler Dosierung. Die optimale Dosis ist für den Erfolg der Therapie entscheidend – sie kann die Wahrscheinlichkeit für eine Remission vervierfachen.[28]

Nach einer Auswertung von Patienten in der Beobachtungskohorte der ESPOIR-Studie wurde als optimale Dosierung von MTX eine Anfangsdosis von mindestens 10 mg/Woche in den ersten 3 Monaten definiert, mit Eskalation auf mindestens 20 mg/Woche nach 6 Monaten.[28] Patienten, die eine optimale Dosis erhielten, hatten eine ca. 4-mal höhere Wahrscheinlichkeit, nach 1 Jahr eine ACR-EULAR-Remission zu erreichen, als Patienten, die nicht optimal eingestellt waren (Odds Ratio 4,28). Im zweiten Jahr waren die Ergebnisse ähnlich.

In der Studie C-EARLY begannen DMARD-naive Patienten mit einem MTX-Schema von 10 mg/Woche plus Placebo oder Certolizumab Pegol.[29] Bei Verträglichkeit wurde die Dosis von MTX alle 2 Wochen um 5 mg erhöht, bis zu einer Maximaldosis von 25 mg/Woche.[8] In der Gruppe mit MTX plus Placebo erreichten 39,4 % der Patienten nach Woche 52 eine geringe Krankheitsaktivität und 9,2 % brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Diese Ergebnisse sprechen für eine MTX-Anfangsdosis von mindestens 10 mg/Woche, die möglichst schnell erhöht werden sollte, wenn es die Verträglichkeit erlaubt.[4]



Die genauen Empfehlungen zur Dosiseskalationsstrategie für MTX sind je nach Region unterschiedlich. Die Dosiseskalation sollte jedoch rasch erfolgen und die empfohlene Höchstdosis beträgt üblicherweise 25 mg/Woche. In multinationalen Leitlinien aus dem Jahr 2009 ist für orales MTX eine Dosiserhöhung um 5 mg alle 2–4 Wochen auf bis zu 20–30 mg/Woche angegeben.[5]

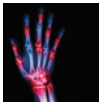
Beginnen Sie mit einer MTX-Dosis von 10–15 mg/Woche und erhöhen Sie diese schnellstmöglich entsprechend dem individuellen klinischen Ansprechen.[4] Allgemein sollte nach 6 Monaten eine wöchentliche Dosis von 20 mg erreicht sein, beachten Sie jedoch die jeweils geltenden Leitlinien.[4]

Bei einigen Patienten könnte die Bioverfügbarkeit von oralem MTX bei Dosen über 15 mg/Woche schlecht sein.[22] Durch Umstellung auf die subkutane Gabe ab einer wöchentlichen Dosis von 15 mg kann eine höhere Wirksamkeit erreicht und gleichzeitig die gastrointestinale Verträglichkeit verbessert werden.

Bringt der Wechsel zu subkutanem MTX einen Nutzen, wenn orales MTX nicht wirksam war oder nicht vertragen wurde?

Mehrere nationale Leitlinien unterstützen eine Umstellung von oralem auf subkutanes MTX, wenn ein Patient nach der Dosiseskalation auf die maximale verträgliche Dosis nicht zumindest eine geringe Krankheitsaktivität erreicht, oder bei mangelnder Compliance.[30-32]

Zwar wurden die meisten Daten retrospektiv erhoben, mehrere Studien zeigen jedoch, dass bei mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit eine Umstellung von oralem auf subkutanes MTX effektiv ist (Tabelle 4).[18,23] In einer der



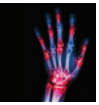
größten dieser Studien – der MENTOR-Studie an 196 Patienten mit rheumatoider Arthritis – waren bei 51% der Patienten mangelnde Wirksamkeit und bei 44% das Auftreten von unerwünschten Ereignissen der Grund für die Umstellung des Applikationswegs.[33]

Tabelle 4. Ergebnisse nach Umstellung von oralem auf subkutanes MTX aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Toxizität/Verträglichkeitsproblemen[23]
Reproduziert mit Genehmigung von Literaturangabe 23, Bianchi et al, 2016.

Studie	Zielparameter	Ergebnis nach Umstellung von oralem auf s.c. MTX	Anzahl der Monate nach Umstellung, in denen der Zielparameter bestimmt wurde
Braun *et al.* 2008[16]	ACR20 bei Non-Respondern auf orales MTX, % der Patienten	30	2
CAMERA-Studie[34]	Mittlere Reduktion des DAS28-Scores ab dem Zeitpunkt der Umstellung	0,3 0,5	1 4
	Ansprechen auf s.c. MTX[a], % der Patienten	63	1
Mainman *et al.* 2010[35]	DAS-Reduktion um ≥ 1,2 Punkte, % der Patienten	74	6
	DAS-Score < 3,2, % der Patienten	29	6
MENTOR-Studie[33]	Verbleibquote, % der Patienten	83 75 47	12 24 60
	Biologische Zusatztherapie, % der Patienten	5,2 8,5	12 24

[a]Definiert als gleiche Veränderung oder stärkere Verbesserung des DAS28 1 Monat nach der Umstellung im Vergleich zur durchschnittlichen monatlichen DAS28-Veränderung in den 3 Monaten vor der Umstellung
ACR: American College of Rheumatology; DAS: Disease Activity Score; MTX: Methotrexat; s.c. subkutan

In der Zeit nach der Umstellung betrugen die Persistenzraten für subkutanes MTX 83%, 75% und 47% nach 1, 2 bzw. 5 Jahren. Ausgehend von den Daten der 2-Jahres-



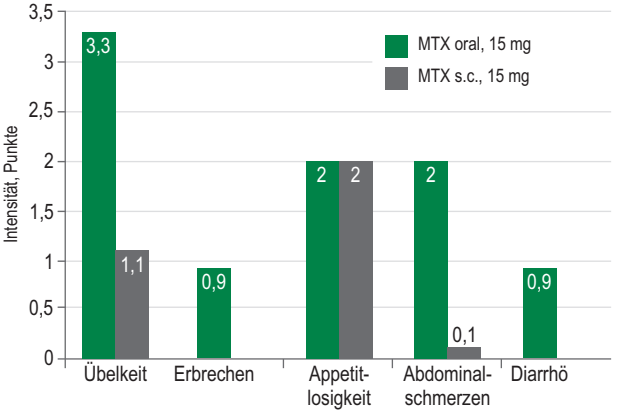
Kohorte kam es bei nur 13,7 % der Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit von oralem MTX wechselten, auch unter subkutanem MTX zu einem Therapieversagen. Nur in 11 % der Fälle wurden zusätzlich bDMARDs gegeben. 22,2 % der Patienten, die orales MTX nicht vertrugen, setzten das subkutane MTX aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde der Nachweis erbracht, dass ein Therapiebeginn mit oralem MTX zu besseren Ergebnissen führt als die initiale subkutane Gabe. Patienten dieser Studie, die nicht auf orales MTX ansprachen, wurden auf die gleiche Dosis subkutanes MTX umgestellt, und 30 % erreichten ein ACR20-Ansprechen.[16]

Die Umstellung auf subkutanes MTX kann zu höheren Konzentrationen an zirkulierendem MTX bei den Patienten beitragen und die Notwendigkeit einer Intensivierung der Therapie zumindest verzögern, insbesondere den Beginn mit einem bDMARD.[35-37] In einer retrospektiven populationsbasierten Studie in Großbritannien wären 76 % der Patienten, die von oralem auf subkutanes MTX gewechselt hatten, nach klinischen Gesichtspunkten für eine Anti-Tumornekrosefaktor(TNF)-Therapie infrage gekommen. Sechs Monate nach der Umstellung sprachen jedoch 74 % der Patienten ausreichend auf MTX an und es war keine bDMARD-Therapie mehr nötig.[35] Die möglichen Kosteneinsparungen durch einen Wechsel auf subkutanes MTX anstatt eines Therapiebeginns mit einem bDMARD wurden in britischen und US-amerikanischen Analysen belegt.[36,38]

Die Analyse von mehr als 35.500 Patienten in einer US-amerikanischen Datenbank zu Erstattungsforderungen ergab, dass die Umstellung auf subkutanes MTX – nach anfänglicher oraler Behandlung – den Beginn einer biologischen Therapie um durchschnittlich 706 Tage verzögerte.[38] Bei Patienten, die zusätzlich ein Biologikum erhielten oder darauf umgestellt wurden, waren die Gesamtkosten pro Patient 3- bis 4-mal höher als bei Fortsetzung der oralen oder subkutanen MTX-Therapie.[38]

Eine Umstellung von oralem auf subkutanes MTX könnte darüber hinaus gastrointestinale Nebenwirkungen reduzieren. Bei einer Umfrage unter Patienten, die aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen von oralem MTX auf die gleiche subkutane Dosis wechselten, waren diese Wirkungen anschließend nicht so stark ausgeprägt. Der Anteil der Patienten, die über Erbrechen und Diarrhö berichteten, ging sogar auf null zurück (Abbildung 9).[39]

Abbildung 9. Intensität gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Patienten, die von oralem auf subkutanes MTX wechselten (wöchentlich 15 mg)[39]
Reproduziert mit Genehmigung von Literaturangabe 39, Rutkowska-Sak et al, 2009.



MTX: Methotrexat; s.c.: subkutan
Die Intensität wurde mit 0 (keine Symptome), 2 (mittelschwere/schwache/leichte Symptome) oder 4 (starke/schwerwiegende Symptome) bewertet.

Falls Patienten unter oralem MTX nicht ausreichend ansprechen oder Toxizitäten/ Verträglichkeitsprobleme auftreten, könnte eine Umstellung auf subkutanes MTX mehrere Vorteile bieten:

- *Eine größere Chance höhere Dosen zu erreichen*
- *Eine größere Chance, dass ein bDMARD erst zu einem späteren Zeitpunkt gegeben werden muss*
- *Weniger gastrointestinale Nebenwirkungen*

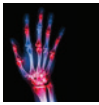
Wie wird die Latenzphase bis zum maximalen klinischen Nutzen von MTX gehandhabt?

Unabhängig vom Behandlungsschema kann es bis zu 6 Monate dauern, bis nach Therapiebeginn der volle Nutzen von MTX erkennbar wird. Nach 3 Monaten sollte das Ansprechen auf die Behandlung beurteilt werden. Falls die klinische Verbesserung nicht mindestens 50 % beträgt, ist eine Anpassung der Behandlung zu erwägen.[3]

Es wird zunehmend empfohlen, zur Überbrückung der Zeit, bis ein csDMARD nach Therapiebeginn seine maximale Wirkung entfaltet, kurzzeitig systemische Glukokortikoide zu geben. Ausgehend von einer wachsenden Evidenz ist ein csDMARD plus Glukokortikoid csDMARD-Kombinationen oder bDMARDs plus MTX nicht unterlegen.[3] In der Studie CareRA beispielsweise wies MTX zusammen mit einer moderaten Step-down-Dosis von Prednisolon ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Nach 16-wöchiger Behandlung bewirkte dieses Schema genauso effektiv eine Remission wie MTX in Kombination mit SSZ oder Leflunomid sowie moderate oder hohe Prednisolon-Dosen, die stufenweise reduziert wurden.[40]

Zur Überbrückung gegebene Glukokortikoide sollten innerhalb von 3 Monaten allmählich reduziert und schließlich abgesetzt werden. Nur in Ausnahmefällen sollten sie über 6 Monate gegeben werden.[3] Bei noch vorhandener Entzündung oder Reaktivierung eines Gelenks kann die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden erwogen werden.

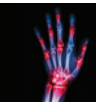
Nutzen Sie zur Überbrückung des Zeitraums zwischen dem Therapiebeginn mit MTX und dem Erreichen der maximalen Wirkung systemische Glukokortikoide. Diese sollten jedoch so „schnell wie klinisch möglich“ wieder ausgeschlichen werden.[3]



Hat MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis einen Zusatznutzen?

Die Behandlung mit MTX ging bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einer geringeren Gesamtmortalität einher, vermutlich aufgrund der entzündungshemmenden Eigenschaften des Arzneimittels. In einer großangelegten US-amerikanischen Kohortenstudie war MTX mit einer 70%igen Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos assoziiert. Dies war erst nach mehr als einjähriger MTX-Therapie zu beobachten, jedoch unabhängig von Schmerzen und Messgrößen für die Behinderung aufgrund der aktiven rheumatoiden Arthritis.[41] In einer weiteren Kohorte zeigte sich ein größerer Überlebensvorteil durch MTX in Hinblick auf kardiovaskuläre als auf nicht-kardiovaskuläre Todesfälle (Reduktion des Mortalitätsrisikos um 70 % bzw. 40 %).[42] Patienten, deren rheumatoide Arthritis erst im fortgeschrittenen Lebensalter begonnen hat, können aufgrund von Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes und koronarer Herzkrankheit ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.[43] Bei diesen Patienten wurde festgestellt, dass eine kürzlich erfolgte kontinuierliche MTX-Therapie mit 20 % weniger kardiovaskulären Ereignissen in Verbindung steht.[43]

Es gibt zunehmend Belege dafür, dass durch eine gute Krankheitskontrolle früh im natürlichen Verlauf der rheumatoiden Arthritis bestimmten Begleiterkrankungen der Lunge, wie interstitielle Lungenerkrankung, vorgebeugt werden kann. Dies wurde im Rahmen zweier großangelegter prospektiver multizentrische Studie mit Inzeptionskohorten (ERAS und ERAN) in Großbritannien beobachtet.[44] Diese Feststellung ist bedeutsam, da die interstitielle Lungenerkrankung eine potenziell schwerwiegende Komplikation in Zusammenhang mit einer unzureichend kontrollierten, langjährigen rheumatoiden Arthritis darstellt.[45] MTX wurde bei Patienten mit rheu-



matoider Arthritis mit einem erhöhten Risiko für eine Lungenerkrankung in Verbindung gebracht,[46,47] dies könnte jedoch eher mit einer nicht ausreichend behandelten Krankheit als mit MTX selbst zusammenhängen.

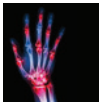
In prospektiven Studien mit Inzeptionskohorten von Patienten mit früher rheumatoider Arthritis ging die Gabe von MTX mit einem signifikant geringeren Risiko für das Neuauftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung einher (Odds Ratio 0,48).

In Ereigniszeitanalysen dauerte es signifikant länger, bis die Lungenerkrankung diagnostiziert wurde (Odds Ratio 0,41).[44]

Es gibt einige Hinweise für ein geringeres Demenzrisiko bei einer Therapie mit MTX, dieser Zusammenhang ist jedoch weiter umstritten. In einer retrospektiven populationsbasierten Studie in Großbritannien führte die Anwendung von MTX offenbar zu einer Halbierung des Risikos für eine Demenz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, während andere csDMARDs das Risiko in geringerem Maße reduzierten.[48]

Eine Demenzerkrankung wird sowohl mit einer systemischen als auch mit einer lokalen Entzündung in Verbindung gebracht.[49] Hypothesen zufolge könnte ein möglicher Effekt durch MTX auf seine entzündungshemmenden Eigenschaften zurückzuführen sein.

Rheumatoide Arthritis ist eine der Manifestationen des Felty-Syndroms. Obwohl bei diesem Krankheitsbild das Vorliegen einer Neutropenie charakteristisch ist, stellt MTX auch hier die Erstlinientherapie dar.[50,51]



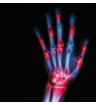
Aspekte der guten Praxis

MTX-Behandlung frühzeitig beginnen – unmittelbar nach Diagnose der rheumatoiden Arthritis
Treat-to-Target
Mit einer MTX-Monotherapie beginnen und andere DMARDs nur einführen, wenn sie beim einzelnen Patienten notwendig werden
Empfohlene Anfangsdosis für MTX: 10–15 mg/Woche
Dosis so schnell erhöhen, wie es die Verträglichkeit erlaubt, im Einklang mit einer Treat-to-Target-Strategie
Falls die Dosis des oralen MTX auf mehr als 15 mg/Woche erhöht werden muss, Umstellung auf subkutanes MTX erwägen
Umstellung auf subkutanes MTX erwägen, wenn ein Patient orales MTX nicht verträgt
Bis zu 6 Monate einplanen, bis MTX seine volle Wirkung entfaltet

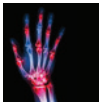
DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug); MTX: Methotrexat

Literaturangaben

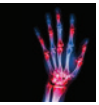
1. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016;75(1):3-15.
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68(1):1-25.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
4. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. J Clin Med 2019;8(4):515.
5. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and



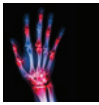
expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020. Jan 22[epub ahead of print]. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
7. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. Arthritis Rheum 2012;64(9):2824-35.
8. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL, Jr., Ranganath VK, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: Results from a two-year randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum 2013;65(8):1985-94.
9. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (SWEFOT trial): 1-year results of a randomised trial. Lancet 2009;374(9688):459-66.
10. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, & Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen Cohort. Semin Arthritis Rheum 2015;45(1):28-34.
11. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial. Lancet 2014;383(9914):321-32.
12. Mueller RB, Spaeth M, von Restorff C, Ackermann C, Schulze-Koops H, & von Kempis J. Superiority of a treat-to-target strategy over conventional treatment with fixed csDMARD and corticosteroids: A multi-center randomized controlled trial in RA patients with an inadequate response to conventional synthetic DMARDs, and new therapy with certolizumab pegol. J Clin Med 2019;8(3):302.
13. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. Patient Prefer Adherence 2016;10:2217-28.
14. Fayad F, Ziade NR, Merheb G, Attoui S, Aiko A, Mroue K, et al. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatments: Results from the national cross-sectional LERACS study. Patient Prefer Adherence 2018;12:1619-25.
15. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, et al. Patient preferences regarding rheumatoid arthritis therapies: A conjoint analysis. Am Health Drug Benefits 2016;9(2):84-93.



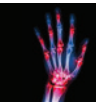
16. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum 2008;58(1):73-81.
17. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75(6):1003-8.
18. Vena GA, Cassano N, & Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis. Ther Clin Risk Manag 2018;14:105-16.
19. Li D, Yang Z, Kang P, & Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2016;45(6):656-62.
20. Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK, Islam MA, Barua R, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. Mymensingh Med J 2013;22(3):483-8.
21. Pichlmeier U, & Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2014;32(4):563-71.
22. Schiff MH, Jaffe JS, & Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014;73(8):1549-51.
23. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, & Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. Adv Ther 2016;33(3):369-78.
24. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, & Landewé RBM. Meta-regression of a dose-response relationship of methotrexate in mono-and combination therapy in disease-modifying antirheumatic drug-naive early rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(10):1473-83.
25. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, & Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;58(11):3299-308.
26. Visser K, & van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. Ann Rheum Dis 2009;68(7):1094-9.
27. Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, & Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53(7):475-7.



28. Gaujoux-Viala C, Rincheval N, Dougados M, Combe B, & Fautrel B. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: Results from the ESPOIR early arthritis cohort. Ann Rheum Dis 2017;76(12):2054-60.
29. Emery P, Bingham CO, 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naive patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. Ann Rheum Dis 2017;76(1):96-104.
30. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2012;39(8):1559-82.
31. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. Rheumatology (Oxford) 2008;47(6):924-5.
32. Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm. Z Rheumatol 2012;71(7):592-603.
33. Scott DG, Claydon P, & Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: The MENTOR study. Scand J Rheumatol 2014;43(6):470-6.
34. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, van der Werf JH, Linn-Rasker SP, van der Veen MJ, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. Ann Rheum Dis 2010;69(10):1849-52.
35. Mainman H, McClaren E, Heycock C, Saravanan V, Hamilton J, & Kelly C. When should we use parenteral methotrexate? Clin Rheumatol 2010;29(10):1093-8.
36. Fitzpatrick R, Scott DG, & Keary I. Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. Clin Rheumatol 2013;32(11):1605-12.
37. Ng B, & Chu A. Factors associated with methotrexate dosing and therapeutic decisions in veterans with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2014;33(1):21-30.
38. Lee J, Pelkey R, Gubitosa J, Henrick MF, & Ganz ML. Comparing healthcare costs associated with oral and subcutaneous methotrexate or biologic therapy for rheumatoid arthritis in the United States. Am Health Drug Benefits 2017;10(1):42-9.



39. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, & Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. Reumatologia/Rheumatology 2009;47(4):207-11.
40. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: The CareRA trial. Ann Rheum Dis 2015;74(1):27-34.
41. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, & Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2013;65(2):334-42.
42. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, & Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. Lancet 2002;359(9313):1173-7.
43. Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, Huang A, Thorne JC, Pope JE, et al. Associations between methotrexate use and the risk of cardiovascular events in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2019;46(5):467-74.
44. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. BMJ Open 2019;9(5):e028466.
45. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, & Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol 2018;70(10):1544-54.
46. Conway R, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. Panminerva Med 2017;59(1):33-46.
47. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheumatol 2014;66(4):803-12.
48. Judge A, Garriga C, Arden NK, Lovestone S, Prieto-Alhambra D, Cooper C, et al. Protective effect of antirheumatic drugs on dementia in rheumatoid arthritis patients. Alzheimers Dement (N Y) 2017;3(4):612-21.
49. Mason A, Holmes C, & Edwards CJ. Inflammation and dementia: Using rheumatoid arthritis as a model to develop treatments? Autoimmun Rev 2018;17(9):919-25.
50. Isasi C, Lopez-Martin JA, Angeles Trujillo M, Andreu JL, Palacio S, & Mulero J. Felty's syndrome: Response to low dose oral methotrexate. J Rheumatol 1989;16(7):983-5.
51. Allen LS, & Groff G. Treatment of Felty's syndrome with low-dose oral methotrexate. Arthritis Rheum 1986;29(7):902-5.



Anwendung von MTX in Kombination mit anderen DMARDs

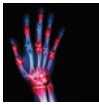
Wann sollte MTX im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet werden?

„MTX ist ein hervorragender Partner für die Kombination mit anderen csDMARDs und mit bDMARDs.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit bDMARDs verringert MTX die Immunogenität des verabreichten Proteins[1] und verstärkt synergetisch die Wirksamkeit."[2]

MTX ist das bewährte „Anker"-Medikament für Patienten mit rheumatoider Arthritis und bildet die Grundlage für Kombinationsschemata.

Wenn ein Patient unzureichend auf MTX anspricht, kann eine Kombination mit einem anderen csDMARD erwogen werden, sofern keine ungünstigen prognostischen Faktoren vorliegen.[3] Bei Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren empfiehlt sich die zusätzliche Gabe eines bDMARD oder tsDMARD.[3] Gemäß der EULAR Task Force ist die Wirksamkeit aller bDMARDs bei Kombination mit MTX besser als bei Anwendung als Monotherapie.[3] Werden bDMARDs und tsDMARDS in das Behandlungsschema eingeführt, sollten sie zusätzlich zu csDMARDs gegeben werden.[3] Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren und schwerer rheumatoider Arthritis benötigen möglicherweise von vornherein eine Kombinationstherapie, um einer irreversiblen funktionellen Beeinträchtigung der Gelenke vorzubeugen.[4]



Trotz dieser Leitlinie wird MTX noch immer häufig abgesetzt, wenn eine Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDS begonnen wird.[4] In den USA ging nach der Einführung eines bDMARD ins Behandlungsschema der Anteil an Patienten, welche die MTX-Therapie fortsetzten, mit der Zeit deutlich zurück: 74,1 % im Jahr 2009 und 2012 nur 45,4 %.[5] Diese Daten legen nahe, dass MTX nicht ausreichend genutzt wird und seine Anwendung nicht optimal ist. Dies kann sich möglicherweise nachteilig auf die Langzeitergebnisse der Patienten auswirken.

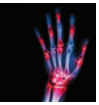
Welche Arzneimittelkombinationen können bei Patienten angewendet werden, die nicht optimal auf eine MTX-Monotherapie ansprechen?

MTX in Kombination mit anderen csDMARDs

HCQ und SSZ sind beliebte Kombinationspartner für MTX. HCQ erhöht insgesamt die pharmakokinetische Exposition gegenüber MTX. Die maximale Konzentration von MTX wird hingegen verringert und es dauert länger, bis sie erreicht wird.[6] Eine Kombination aus MTX und HCQ könnte bei Patienten sinnvoll sein, die zwar auf MTX angesprochen, jedoch das gewünschte Therapieziel nicht erreicht haben.[7]

Wenn ein Patient nicht ausreichend auf die MTX-Monotherapie angesprochen hat und keine ungünstigen prognostischen Faktoren aufweist, könnte eine Dreifachtherapie mit MTX+HCQ+SSZ gegenüber einem Therapiebeginn mit bDMARDs von Vorteil sein.

In einer Metaanalyse des Cochrane Netzwerks zeigte die Dreifachtherapie mit MTX+HCQ+SSZ bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine MTX-Monotherapie eine vergleichbare Wirksamkeit wie MTX plus ein bDMARD.[7]

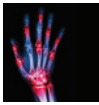


MTX in Kombination mit bDMARDs

Vorrangig sollten bDMARDs zusätzlich zu einem csDMARD gegeben werden, außer bei Patienten, die keines der csDMARDs vertragen oder Kontraindikationen für diese Arzneimittel aufweisen.[3] Im Allgemeinen wird der maximale Nutzen von bDMARDs in Kombination mit einem csDMARD wie MTX erreicht.[3]

Bei ca. zwei Dritteln der Patienten ist ein Step-up von einer MTX-Monotherapie auf ein aggressiveres Schema nötig.[8] Patienten, bei denen eine Therapie mit MTX (oder anderen csDMARDs) versagt hatte und die dann auf eine bDMARD-Monotherapie umgestellt wurden, wiesen im Vergleich zur fortgesetzten Behandlung mit dem csDMARD Verbesserungen bezüglich ACR50, Funktion und Remissionsraten der rheumatoiden Arthritis auf. Dies wurde in Netzwerk-Metaanalysen gezeigt.[9] Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die MTX-Monotherapie stellt sich jedoch vor allem die Frage, ob ein bDMARD oder tsDMARD zusätzlich zu MTX gegeben werden oder MTX ersetzen sollte.

Randomisierte kontrollierte Studien an Patienten mit RA und Therapieversagen unter MTX zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus MTX und einem zusätzlich gegebenen bDMARD (Antizytokin, B-Zell-depletierender Wirkstoff oder Co-Stimulationshemmer) von Vorteil sein kann. Beispielsweise ergab die JESMR-Studie, dass bei diesen Patienten der numerische Index des ACR-Ansprechens (ACR-N) nach Woche 52 für die zusätzliche Gabe von Etanercept statt Umstellung auf eine Etanercept-Monotherapie spricht.[10] Zwar gab es bezüglich der radiologischen Progression nach 52 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, der Erosions-Score für diesen Zeitpunkt war jedoch in der Gruppe mit zusätzlicher Gabe negativ. Außerdem wies diese Gruppe im Vergleich zur Umstellungsgruppe zwischen Woche 24 und 52 eine geringere radiologische Progression auf.[10]

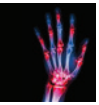


Randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit auf eine Kombination aus einem TNF-Inhibitor und MTX ansprechen als auf eine TNF-Inhibitor-Monotherapie.[10]

Mögliche Erklärungen für die Wirksamkeit der Kombination aus einem bDMARD und MTX beziehen sich auf die komplementären Wirkmechanismen, pharmakokinetische Wechselwirkungen und eine Reduktion der Immunogenität des bDMARD.[4] Hinsichtlich ihrer entzündungshemmenden, krankheitsmodifizierenden Effekte weisen TNF-Inhibitoren und MTX zusammen ein breiteres Wirksamkeitsspektrum auf als jedes Arzneimittel für sich.[11] TNF-Inhibitoren beeinflussen vor allem Monozyten und dendritische Zellen, während MTX Lymphozyten hemmt. Eine Kombination beider Wirkstoffe führt also zu einem synergetischen Therapieeffekt.[11]

Die Wirksamkeit von MTX in Kombination mit Adalimumab scheint zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass MTX die Clearance des bDMARD verringert.[12] Die Wirksamkeit von Adalimumab kann durch niedrige Serumkonzentrationen begrenzt sein. Im Rahmen der CONCERTO-Studie wurde gezeigt, dass ansteigende Dosen von MTX (von 2,5 mg/Woche bis zu 10 mg/Woche) die Adalimumab-Serumkonzentrationen erhöhten. Dies ging mit einem deutlichen Trend zu besseren Behandlungsergebnissen einher.[12] Bei MTX-Dosen von 10 und 20 mg/Woche waren die Serumkonzentrationen von Adalimumab und die klinischen Ergebnisse vergleichbar. Diese wichtige Beobachtung legt nahe, dass bei Patienten, die Adalimumab erhalten und MTX-Dosen von ≥ 20 mg/Woche nicht vertragen, die Vorteile der Kombinationstherapie durch Senkung der Dosis auf 10 mg MTX pro Woche erhalten werden können.

Bei 30 % der Patienten, die anfänglich auf ein bDMARD ansprechen, kommt es anschließend zu einem Therapieversagen. Dies ist hauptsächlich auf die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern zurückzuführen.[13]



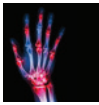
In einer Beobachtungsstudie zum sekundären Therapieversagen unter bDMARDs wurden bei folgenden Anteilen der Patienten Anti-Drug-Antikörper nachgewiesen: 27,1 % unter Infliximab, 29 % unter Adalimumab und 0 % unter Etanercept.[14]

Die gleichzeitige Gabe von MTX kann die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern gegen TNF-Inhibitoren verhindern[1]. Dadurch kann die Wirksamkeit des TNF-Inhibitors länger aufrechterhalten werden. Potenziell wird auch dem Auftreten immunkomplex-vermittelter unerwünschter Ereignisse vorgebeugt.[15,16] Die Wirkung von MTX bei der Reduktion der Immunogenität von Adalimumab und anderen biologischen TNF-Inhibitoren ist nachweislich dosisabhängig. Dies spricht für eine Optimierung der MTX-Dosis bei einer Kombinationstherapie mit diesen Arzneimitteln.[16,17] Unter den csDMARDs hat sich MTX als effizientestes Arzneimittel erwiesen, um der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern gegen Infliximab vorzubeugen.[18].

Durch die gleichzeitige Anwendung mit Immunsuppressiva, vor allem mit MTX, verringert sich der Anteil an Patienten mit nachweisbaren Anti-Drug-Antikörpern um ca. 41 %.[1]

MTX in Kombination mit tsDMARDs

Bei Patienten, die auf mindestens ein DMARD, einschließlich MTX, nicht ausreichend ansprechen oder dieses nicht vertragen, hat sich die Kombination aus MTX und dem tsDMARD Tofacitinib als wirksam erwiesen.[19] Im Rahmen der Phase-IIIb/IV-Studie ORAL Strategy an Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX wurde die Wirksamkeit folgender Therapien miteinander verglichen: Tofacitinib-Monotherapie, Tofacitinib zusammen mit MTX und Adalimumab zusammen mit MTX.[20] In dieser Studie war



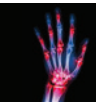
die Kombination aus Tofacitinib und MTX im Vergleich zu Adalimumab plus MTX nicht unterlegen. Tofacitinib als Monotherapie konnte jedoch die Kriterien für eine Nichtunterlegenheit nicht erfüllen. Daher stellt die Monotherapie mit Tofacitinib zwar für die wenigen Patienten mit echter Unverträglichkeit gegenüber MTX eine nützliche Option dar, bessere Ergebnisse werden jedoch mit der Kombination aus Tofacitinib und MTX erzielt. Die Studie RA-Begin zur Anwendung von Baricitinib bei MTX-naiven Patienten kam zu ähnlichen Ergebnissen: Zwar konnten eine Monotherapie mit Baricitinib und die kombinierte Therapie mit MTX die Symptome und Krankheitszeichen ähnlich gut verbessern, die Hemmung der strukturellen Schädigung war jedoch nur im Arm mit Baricitinib + MTX signifikant stärker als unter einer MTX-Monotherapie.[21]

Angesichts dieser Beobachtungen empfehlen die Autoren, ein tsDMARD zusätzlich zur Therapie mit MTX in einer gut verträglichen Dosis zu geben. Bei der Minderheit der Patienten, die MTX nicht vertragen, können tsDMARDs auch als Monotherapie angewendet werden.

Sollte die Dosis von MTX reduziert werden, wenn es Teil eines Kombinationsschemas ist?

Es gibt keine klare Evidenz, dass eine Dosisreduktion von MTX bei zusätzlicher Gabe eines bDMARD zu besseren Ergebnissen oder weniger Nebenwirkungen führt. In den Studien TEMPO und COMET erhielten die Patienten randomisiert entweder eine MTX-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit MTX plus Etanercept.[22] Eine Post-hoc-Analyse ergab unabhängig von der MTX-Dosis ähnliche Wirksamkeitsergebnisse. Dies legt nahe, dass die Dosis von MTX gesenkt werden kann, ohne dass die Wirksamkeit beeinträchtigt wird.[22]

In der CONCERTO-Studie zeigten Patienten bei einer Kombination aus Adalimumab und MTX ein besseres

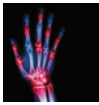


klinisches Ansprechen, wenn die MTX-Dosis 10 oder 20 mg/Woche betrug (im Vergleich zu geringeren Dosen). Bei CONCERTO handelte es sich jedoch um eine Studie an MTX-naiven Patienten.[12] Die Ergebnisse der MUSICA-Studie sprechen nicht dafür, bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf MTX die MTX-Dosis bei zusätzlicher Gabe von Adalimumab routinemäßig zu senken. Eine Dosissenkung von MTX war in Bezug auf das klinische Ansprechen einer Beibehaltung oder Erhöhung der MTX-Dosis unterlegen.[23]

Um für einen einzelnen Patienten die optimale MTX-Dosis zu finden, muss das realisierbare therapeutische Ansprechen unter Berücksichtigung der für diese Person akzeptablen Verträglichkeit geprüft werden. Egal ob MTX als Monotherapie oder in Kombination mit anderen csDMARDs oder zielgerichteten Therapien angewendet wird, muss außerdem möglicherweise die Dosis von MTX reduziert werden, um Nebenwirkungen in den Griff zu bekommen. Dazu zählen Infektionen wie Nasopharyngitis. In der CONCERTO-Studie zu Adalimumab plus MTX war diese Nebenwirkung mit steigenden MTX-Dosen assoziiert.[12] Auch die Befunde von Laboruntersuchungen könnten eine Dosisreduktion oder sogar ein Absetzen von MTX erforderlich machen, beispielsweise bei anhaltenden auffälligen Leberwerten oder Zytopenien.

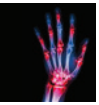
Aspekte der bewährten Praxis

Bevor anderes DMARD zusätzlich gegeben oder darauf umgestellt wird, prüfen, ob das MTX-Behandlungsschema optimiert wurde und der Patient adhärent ist
Für den größtmöglichen Nutzen durch ein bDMARD bei unzureichendem Ansprechen auf die MTX-Monotherapie: bDMARD zusätzlich zu MTX geben, statt auf Monotherapie mit bDMARD umzustellen
MTX verhindert die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern gegen bDMARDs und kann dadurch eine längere bDMARD-Behandlung ermöglichen
Eine Therapie mit einem tsDMARD kann als Kombination mit einer gut verträglichen Dosis von MTX eingeleitet werden

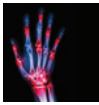


Literaturangaben

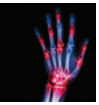
1. Garces S, Demengeot J, & Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2013;72(12):1947-55.
2. Donahue KE, Schulman ER, Gartlehner G, Jonas BL, Coker-Schwimmer E, Patel SV, et al. Comparative effectiveness of combining MTX with biologic drug therapy versus either MTX or biologics alone for early rheumatoid arthritis in adults: A systematic review and network meta-analysis. J Gen Intern Med 2019;34(10):2232-45.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
4. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. J Clin Med 2019;8(4):515.
5. O'Dell JR, Cohen SB, Thorne JC, & Kremer J. Treatment of rheumatoid arthritis in the USA: Premature use of tumor necrosis factor inhibition and underutilization of concomitant methotrexate. Open Access Rheumatol 2018;10:97-101.
6. Carmichael SJ, Beal J, Day RO, & Tett SE. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate. J Rheumatol 2002;29(10):2077-83.
7. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75(6):1003-8.
8. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. Arthritis Rheum 2012;64(9):2824-35.
9. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, & Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) failure: A Cochrane systematic review and network meta-analysis (NMA). Cochrane Database Syst Rev 2016;11:Cd012437.
10. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting



etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. J Rheumatol 2011;38(8):1585-92.
11. Witte T. Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab. What is reasonable from an immunological viewpoint? Clin Rheumatol 2015;34(4):629-34.
12. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: The randomised CONCERTO trial. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1037-44.
13. Bandres Ciga S, Salvatierra J, Lopez-Sidro M, Garcia-Sanchez A, Duran R, Vives F, et al. An examination of the mechanisms involved in secondary clinical failure to adalimumab or etanercept in inflammatory arthropathies. J Clin Rheumatol 2015;21(3):115-9.
14. Balsa A, Sanmarti R, Rosas J, Martin V, Cabez A, Gomez S, et al. Drug immunogenicity in patients with inflammatory arthritis and secondary failure to tumour necrosis factor inhibitor therapies: The REASON study. Rheumatology (Oxford) 2018;57(4):688-93.
15. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011;50(8):1445-52.
16. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, & Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2014;53(2):213-22.
17. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, & Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. Ann Rheum Dis 2012;71(11):1914-5.
18. Dénarié D, Rinaudo-Gaujous M, Thomas T, Paul S, & Marotte H. Methotrexate reduced TNF bioactivity in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Mediators Inflamm 2017;2017:3708250.
19. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. BMC Musculoskelet Disord 2013;14:332.
20. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017;390(10093):457-68.
21. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. Arthritis Rheumatol 2017;69(3):506-17.



22. Gallo G, Brock F, Kerkmann U, Kola B, & Huizinga TW. Efficacy of etanercept in combination with methotrexate in moderate-to-severe rheumatoid arthritis is not dependent on methotrexate dosage. RMD Open 2016;2(1):e000186.
23. Kaeley GS, MacCarter DK, Goyal JR, Liu S, Chen K, Griffith J, et al. Similar improvements in patient-reported outcomes among rheumatoid arthritis patients treated with two different doses of methotrexate in combination with adalimumab: Results from the MUSICA trial. Rheumatol Ther 2018;5(1):123-34.



Nebenwirkungen in Zusammenhang mit MTX

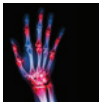
Was sind mögliche Toxizitäten und Verträglichkeitsprobleme in Zusammenhang mit MTX?

Leichte Verträglichkeitsprobleme durch MTX treten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis häufig auf: etwa 7 bis 38 % der Patienten setzen MTX innerhalb des ersten Jahres aufgrund von mangelnder Verträglichkeit oder Toxizität ab.[1-3] Die häufigsten Nebenwirkungen von MTX betreffen den Gastrointestinaltrakt; in den ersten 1–2 Jahren der Behandlung treten diese bei 20–70 % der Patienten auf.[4] Spezifische Verträglichkeitsprobleme sind u. a. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Magenverstimmung, Anorexie, Asthenie und Erschöpfung.[4-6] Bei ~1–3 % kann es zu Haarausfall kommen,[7] der sich üblicherweise mit der Zeit entwickelt. Wie bei jeder Medikation sollten Patienten und Ärzte den Nutzen der Therapie gegen die Nebenwirkungen abwägen.

Minderungsstrategien bei schlechter Verträglichkeit von oralem MTX:

- *Supplementation mit Folsäure oder Folinsäure*
- *Umstellung von oralem auf subkutanes MTX*
- *Aufteilung der oralen Dosen von MTX; das optimale Schema für die Aufteilung ist jedoch nicht bekannt*

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für MTX bei rheumatoider Arthritis ist allgemein sehr günstig. Es ist jedoch wichtig, häufig auftretende, die Lebensqualität beeinträchtigende

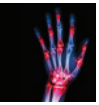


Nebenwirkungen zu erkennen und diese nach Möglichkeit zu mindern. So kann ein vorzeitiges Absetzen von MTX oder eine schlechte Adhärenz der Patienten vermieden werden.

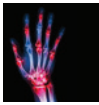
Wie bei jedem Arzneimittel können seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Ärzte sollten über deren Anzeichen und Symptome, relevante Laborindikatoren und die Risikofaktoren des Patienten Bescheid wissen, damit eine schnelle Diagnose erfolgen und die Behandlung eingeleitet werden kann (Tabelle 5). Einige Nebenwirkungen von MTX sind expositionsabhängig. Ärzte sollten daher stets wachsam auf Faktoren achten, die zu einer höheren Exposition führen können, z. B. eingeschränkte Nierenfunktion und Arzneimittelwechselwirkungen.

Tabelle 5. Häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkungen in Zusammenhang mit MTX[8-10]

Nebenwirkungen	Anmerkungen und Minderungsmaßnahmen
Häufigste Nebenwirkungen	
Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Magenverstimmung, Anorexie	• Patienten Folsäure-Supplementation geben • Auf subkutanes MTX umstellen • Orale Dosen von MTX aufteilen
Hepatisch: Erhöhung der Transaminasenwerte	Erhöhte Transaminasenwerte treten zwar häufig auf, eine symptomatische oder schwere Hepatotoxizität ist jedoch ungewöhnlich. • Regelmäßig Bluttests zur Leberfunktion durchführen, um anhaltende Erhöhungen außerhalb des Normbereichs zu überwachen • Patienten Folsäure-Supplementation geben • Begleitend angewendete NSAR (verordnet oder eigeninitiativ angewendet): Dosis verringern oder absetzen • Alkoholkonsum reduzieren/beenden • Übergewicht behandeln
Hämatologisch: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie	• Vor Therapiebeginn mit MTX großes Blutbild erstellen



Nebenwirkungen	Anmerkungen und Minderungsmaßnahmen
Häufigste Nebenwirkungen	
Haut: Exanthem, Erythem und Pruritus	• Symptomatisch behandeln und – je nach Verlauf – Sichtweise des Patienten auf den Nutzen der Behandlung gegenüber den Nebenwirkungen ermitteln und anschließend gemeinsam über aktuelle Behandlung mit MTX entscheiden
Allgemein: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit	• Vor Therapiebeginn mit MTX mögliche Auswirkungen auf die Lebensqualität mit Patienten besprechen. Sicherstellen, dass der Patient eine ausreichende Folsäure-Supplementation erhält, und erklären, dass einige Nebenwirkungen dieser Art mit der Zeit zurückgehen • Falls dies nicht der Fall ist, Sichtweise des Patienten auf den Nutzen der Behandlung gegenüber den Nebenwirkungen ermitteln und anschließend gemeinsam über aktuelle Behandlung mit MTX entscheiden
Schwerwiegendste Nebenwirkungen	
Hepatotoxizität: Zirrhose, Fibrose, fettige Degeneration, Serumalbumin vermindert, akute Hepatitis, Leberversagen	Die meisten klinisch relevanten Auswirkungen auf die Leber sind selten oder sehr selten • Vor Therapiebeginn mit MTX Risikofaktoren prüfen, z. B. Alkoholmissbrauch, Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, eingeschränkte Leberfunktion, Virushepatitis; HIV-Test bei Hochrisikopatienten • Regelmäßig Bluttests zur Leberfunktion durchführen • Bei anhaltenden ALT/AST-Erhöhungen > 1,5 x und < 3 x Obere Normgrenze MTX-Dosis reduzieren • Bei anhaltenden ALT/AST-Erhöhungen > 3 x Obere Normgrenze Therapie mit MTX unterbrechen • Wenn ALT/AST-Werte bei > 3 x Obere Normgrenze bleiben, MTX absetzen und abklären • Aufmerksam auf mögliche Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung achten, z. B. postoperativ
Nierentoxizität: klinisch signifikante Nierenfunktionsstörung	• MTX ist kontraindiziert bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min • Bei Kreatinin-Clearance von 30–59 ml/min ist die Dosis um 50 % zu reduzieren • Aufmerksam auf mögliche Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung achten, z. B. postoperativ

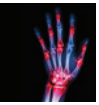


Nebenwirkungen	Anmerkungen und Minderungsmaßnahmen
Schwerwiegendste Nebenwirkungen	
Hämatologisch: Panzytopenie, Myelosuppression	Die Inzidenz klinisch bedeutsamer Panzytopenien beträgt schätzungsweise < 1 % • Vor Therapiebeginn mit MTX großes Blutbild erstellen und überwachen • Patienten Folsäure-Supplementation geben • Trimethoprim-Sulfamethoxazol nicht zweimal täglich zur Behandlung von Infektionen anwenden
Lunge: MTX-induzierte Pneumonitis	MTX-induzierte Pneumonitis ist eine potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion • Achten Sie auf akute Symptome wie Fieber, nicht produktiven Husten und Dyspnoe • Patienten anweisen, sich bei Auftreten bedeutsamer Lungensymptome an ihren Arzt zu wenden • Frühzeitig erkennen und eingreifen, einschließlich Absetzen von MTX • Typische Muster einer Pneumonitis auf Röntgenaufnahmen und CT-Scans erkennen können
Nervensystem: Neurotoxizität	Schwerwiegende Nebenwirkungen sind sehr selten
Kardiovaskulär: thromboembolische Ereignisse	Selten
Immunologisch: anaphylaktischer Schock	Selten
Haut: Stevens-Johnson-Syndrom	Sehr selten

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase, CT: Computertomographie; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; MTX: Methotrexat; NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum

Ist bei MTX eine Supplementation mit Folsäure von Nutzen?

Viele Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen einen Folsäuremangel auf. Bei einer Behandlung mit MTX ist aufgrund des Folsäureantagonismus ein solcher Mangel sogar noch wahrscheinlicher.[9,11] Ein Folsäuremangel geht mit Geschwüren im Mund, Abdominalschmerzen, erhöhten Leberwerten und Knochenmarkdepletion einher.[9] In



mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass eine Folsäure-Supplementation die Inzidenz von gastrointestinalen Verträglichkeitsproblemen und Lebertoxizität in Zusammenhang mit MTX wirksam verringern kann. Dadurch setzen auch weniger Patienten die MTX-Behandlung ab (Abbildung 10).[12,13]

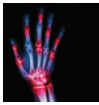
Abbildung 10. Reduktion des relativen Risikos der Nebenwirkungen von MTX, wenn Patienten Supplementation mit Folsäure oder Folinsäure erhalten.[12]

↓	26%	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen
↓	77%	Erhöhung der Transaminasenwerte
↓	28%*	Stomatitis/Geschwüre im Mund
↓	61%	Vorzeitiges Absetzen von MTX (beliebiger Grund)

*Statistisch nicht signifikant

MTX: Methotrexat

Gemäß einer systematischen Literaturübersicht hat eine Supplementation mit Folsäure oder Folinsäure anscheinend keinen signifikanten Effekt auf die Wirksamkeit von MTX bei rheumatoider Arthritis.[12] Keines dieser Mittel sollte jedoch am selben Tag wie MTX gegeben werden. Insbesondere Folinsäure sollte einmal wöchentlich am Tag nach der MTX-Gabe eingenommen werden. In einer Dosis von mehr als 7,5 mg/Woche kann Folinsäure die Wirksamkeit von MTX vermindern.[9] Folsäure kann in Dosen von 5 mg/Woche bis zu 5 mg/Tag angewendet werden (außer am Tag der MTX-Gabe).[9] Neuere Ergebnisse stellen den zusätzlichen Nutzen hoch dosierter im Vergleich zu niedrig dosierter Folsäure in Frage.[13,14] Eine systematische Literaturübersicht ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Folsäure-Supplementationen in Dosierungen von ≥ 25 mg/Woche und ≤ 10 mg/Woche – weder in Bezug auf die Toxizität noch auf die Wirksamkeit von MTX.[13]



Es gibt keine Hinweise aus der Literatur, dass Folinsäure signifikant weniger wirksam wäre als Folsäure, Folsäure könnte jedoch kostengünstiger sein.[9]

In Leitlinien wird dringend empfohlen, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis im Rahmen der MTX-Therapie mindestens 5 mg Folsäure pro Woche einnehmen.[10]

Folsäure sollte nicht am selben Tag wie MTX gegeben werden. Eine Einnahme 2 Tage vor MTX kann die Verträglichkeit verbessern.[9]

Ist eine Dosisreduktion von MTX hilfreich, um Nebenwirkungen zu lindern?

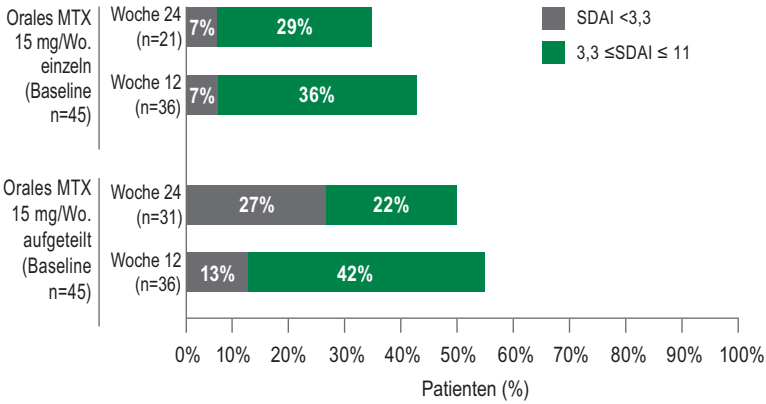
Die Intensität der Nebenwirkungen von MTX korreliert mit der Dosis, die Wirksamkeit ist jedoch ebenfalls dosisabhängig.[15-17] Obwohl MTX einen großen titrierbaren Dosisbereich besitzt, kann sich eine Dosisreduktion potenziell negativ auf die Wirksamkeit auswirken;[17,18] ein vollständiges Absetzen von MTX geht mit Krankheitsschüben einher. Ein Ausschleichen der Dosis ist eine Strategie, um das Risiko von Schüben zu mindern, es gibt jedoch auch andere Möglichkeiten: Ausschleichen/Absetzen von MTX im Rahmen eines Step-down-DMARD-Kombinationsschemas und Ausschleichen/Absetzen von MTX, wenn es zusammen mit biologischen Wirkstoffen verordnet wurde.[19]

Zweifellos müssen die Nebenwirkungen von MTX gegen eine möglichst hohe Wirksamkeit abgewogen werden. Neben der Gesamtmenge an eingenommenem MTX gibt es eine weitere Anpassungsmöglichkeit – die Dosis kann über die Woche verteilt werden.

Durch Aufteilen einer oralen MTX-Dosis von 25–35 mg auf zwei Dosen erhöht sich die Bioverfügbarkeit nachweislich um 28 %.[20] In einer kleinen randomisierten Studie

führte eine orale MTX-Dosis von 15 mg oder 22,5 mg zu besseren Wirksamkeitsergebnissen, wenn sie statt als Einzeldosis in 2 oder 3 Dosen über die Woche verteilt gegeben wurde. Die Rate unerwünschter Ereignisse blieb gleich (Abbildung 11).[21]

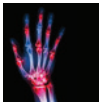
Abbildung 11. Wirksamkeitsergebnisse mit einzelnen oder aufgeteilten Dosen von oralem MTX, beurteilt anhand des Simplified Disease Activity Index[21]



MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index

Vor der Entscheidung über eine Dosisreduktion von MTX:

- *Umstellung von oraler auf subkutane MTX-Therapie erwägen, wodurch möglicherweise weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten*
- *Das Aufteilen der oralen Dosis stellt eine Option dar, das optimale Schema für die Aufteilung ist jedoch nicht bekannt*
- *Folsäure-Supplementation verwenden, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu reduzieren*
- *Auf Arzneimittelwechselwirkungen und Nierenfunktionsstörungen prüfen, welche die Exposition gegenüber MTX erhöhen könnten*
- *Prüfen, ob gleichzeitig nicht-steroidale Antirheumatika angewendet werden; diese können die Nierenfunktion verringern und zu erhöhten Leberwerten führen*



Welche wichtigen Arzneimittelwechselwirkungen müssen bei der Behandlung mit MTX berücksichtigt werden?

Die wichtigsten Arzneimittelwechselwirkungen für MTX sind in Tabelle 6 aufgeführt.

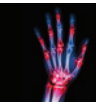
Tabelle 6. Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen mit MTX9

Wechselwirkendes Arzneimittel	Art der Wechselwirkung	Effekt der Wechselwirkung
Allopurinol, Triamteren	Unbekannt	Erhöhte MTX-Spiegel
Ciprofloxacin, Cephalothin, Penicillin, Probenecid, Sulfonamide	Verminderte renale Clearance von MTX	
Diuretika, Protonenpumpenhemmer	Verminderte Ausscheidung von MTX	
Probenecid	Verstärkte Resorption von MTX durch den Nierentubulus	
Chloramphenicol, Tetrazycline	Verminderte intestinale Resorption von MTX	Niedrigere MTX-Spiegel
Chloramphenicol, Cotrimoxazol, Pyrimethamin, Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol	Myelotoxizität	Erhöhtes Risiko für Myelosuppression
Alkohol, Leflunomid	Hepatotoxizität	Verstärkte Leberschädigung

MTX: Methotrexat

i

Bei Patienten, die MTX erhalten, sollte Trimethoprim-Sulfamethoxazol nicht zweimal täglich zur Behandlung von Infektionen angewendet werden.
Zur Prävention von Pneumocystis jirovecii *kann es dreimal die Woche prophylaktisch gegeben werden.*



Sämtliche Arzneimittel, die sich auf die Nierenfunktion auswirken, können die Bioverfügbarkeit von MTX erhöhen. Dazu zählen auch NSAR, die nachweislich zu einem erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einschließlich Nierenversagen und Zytopenie führen.

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung von NSAR die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen um 40 % erhöht.[22]

Bei der Verordnung von NSAR an Patienten, die mit MTX behandelt werden, ist Vorsicht geboten.

Die Selbstmedikation mit NSAR ist engmaschig zu überwachen.

Ruft MTX eine interstitielle Lungenerkrankung hervor?

Eine mit rheumatoider Arthritis assoziierte interstitielle Lungenerkrankung kann ca. 10 % der Patienten betreffen und wirkt sich möglicherweise auch auf die Mortalität und Morbidität aus.[23,24] Die Behandlung mit MTX geriet als mögliche Ursache in Verdacht,[25] in einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der MTX-Therapie und dieser Form der interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt werden.[26] Weiterhin wurde in einer großangelegten, multizentrischen Kohortenstudie zu rheumatoider Arthritis, die sich speziell mit dieser Frage befasste, festgestellt, dass MTX nicht mit einem erhöhten Risiko für eine mit rheumatoider Arthritis assoziierte interstitielle Lungenerkrankung einhergeht. Die MTX Therapie könnte deren Auftreten sogar verzögern (Abbildung 12).[27]

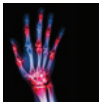
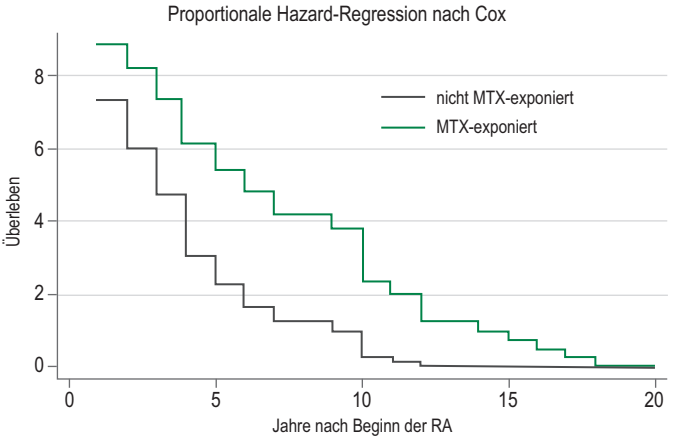


Abbildung 12. Zeit bis zum Auftreten der interstitiellen Lungenerkrankung nach den ersten Gelenksymptomen der rheumatoiden Arthritis[27]



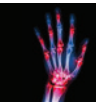
Cox-proportionale Ereigniszeitanalyse zeigt Zeit ab Beginn der RA-ILD ab den ersten Gelenksymptomen der RA bei Gruppen, die gegenüber MTX exponiert waren (n=1578) oder kein MTX erhalten haben (n=1114).
ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis

i

Die interstitielle Lungenerkrankung ist eine häufige Manifestation von rheumatoider Arthritis. Neueste Daten deuten nicht darauf hin, dass MTX das Risiko für eine mit rheumatoider Arthritis assoziierte interstitielle Lungenerkrankung erhöht.[24,27-30]

Treten in Zusammenhang mit MTX unerwünschte Reaktionen im Bereich der Haut auf?

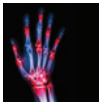
Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die MTX erhalten, ist die Inzidenz von nicht-melanotischem Hautkrebs erhöht. Höhere kumulative MTX-Dosen führen insbesondere zu einem vermehrten Auftreten von Basalzellkarzinomen.[31] In den Sommermonaten und in Ländern mit starker Sonneneinstrahlung empfiehlt es sich, dass



Patienten mit rheumatoider Arthritis, die MTX erhalten, Sonnencreme (LSF ≥ 30) anwenden und einen Sonnenhut tragen.[32] MTX wirkt an sich nicht photosensitivierend, kann aber eine strahleninduzierte Reaktion, das sogenannte Radiation-Recall-Phänomen, hervorrufen. Hautbereiche, in denen die Patienten früher Sonnenbrände hatten, können nach Therapiebeginn mit MTX erneut reagieren.

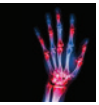
Aspekte der bewährten Praxis

Punkte, die vor Therapiebeginn mit MTX im Rahmen einer bestmöglichen Versorgung zu berücksichtigen sind
Diagnose der rheumatoiden Arthritis und die Notwendigkeit einer Behandlung bestätigen
Therapieziel definieren
Den Patienten in eine partizipative Entscheidungsfindung einbeziehen
Auf chronische Nieren- oder Lebererkrankung prüfen
Auf Diagnose einer aktiven/chronischen Infektion mit Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis, HIV, relevanten Pilzinfektion prüfen
Prüfen, ob eine Immundefizienz diagnostiziert wurde
Vor Behandlungsbeginn angefertigte Röntgenaufnahme des Thorax begutachten
Kardiovaskuläre Risikofaktoren des Patienten beurteilen
Status neoplastischer Erkrankungen beurteilen
Untersuchen, ob eine Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie vorliegt
Impfstatus dokumentieren
Medikamentöse Begleittherapie dokumentieren
Psychischen Zustand des Patienten sowie seine Resilienz und Bewältigungsstrategien beurteilen
Rauchgewohnheiten und Vorteile eines Rauchstopps besprechen
Alkoholkonsum des Patienten beurteilen
Ggf. Fragen der Familienplanung und Empfängnisverhütung besprechen

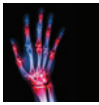


Literaturangaben

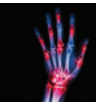
1. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1985;312(13):818-22.
2. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2001;44(7):1515-24.
3. Alarcon GS, Tracy IC, & Blackburn WD, Jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. Arthritis Rheum 1989;32(6):671-6.
4. Wang W, Zhou H, & Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. Eur J Med Chem 2018;158:502-16.
5. Hope HF, Hyrich KL, Anderson J, Bluett J, Sergeant JC, Barton A, et al. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. Rheumatology (Oxford) 2020;59(1):213-23.
6. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. Int J Mol Sci 2019;20(20):5023.
7. The Arthritis Foundation. Getting to the root of hair loss. Retrieved from https://www.arthritis.org/living-with-arthritis/ treatments/ medication/side-effects/hair-loss-disease-arthritis.php (accessed March 2020).
8. Nordimet® Summary of Product Characteristics (2019). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ nordimet#product-information-section (accessed March 2020).
9. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. J Clin Med 2019;8(4):515.
10. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93.
11. Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, & Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53(7):475-7.
12. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane



Database Syst Rev 2013;5:CD000951. DOI: 10.1002/14651858. CD000951.pub2(5).
13. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate supplementation for methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. J Clin Rheumatol 2019;25(5):197-202.
14. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, Drake J, Zhang M, Barclay M, et al. A pilot randomized controlled double-blind trial of high-versus low-dose weekly folic acid in people with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. J Clin Rheumatol 2010;25(7)284-7.
15. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, & Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. Reumatologia/Rheumatology 2009;47(4):207-11.
16. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MA, et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: The CAMERA study. Ann Rheum Dis 2010;69(6):1044-8.
17. Visser K, & van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. Ann Rheum Dis 2009;68(7):1094-9.
18. Bello AE, Perkins EL, Jay R, & Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. Open Access Rheumatol 2017;9:67-79.
19. Subesinghe S, & Scott IC. Key findings from studies of methotrexate tapering and withdrawal in rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Pharmacol 2015;8(6):751-60.
20. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, & van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: A pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006;33(3):481-5.
21. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, & Asthana A. Oral methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral methotrexate once weekly in rheumatoid arthritis: A short-term study. Int J Rheum Dis 2018;21(5):1010-7.
22. Svanstrom H, Lund M, Melbye M, & Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018;27(8):885-93.
23. Suda T. Up-to-date information on rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med 2015;9(Suppl 1):155-62.
24. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Perez-Roman DI, Perez-Dorame R, Mateos-Toledo H, & Mejia M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): Methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. Clin Rheumatol 2017;36(7):1493-500.



25. Conway R, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. Panminerva Med 2017;59(1):33-46.
26. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheumatol 2014;66(4):803-12.
27. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. BMJ Open 2019;9(5):e028466.
28. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: Systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2015;350:h1269.
29. Fragoulis GE, Conway R, & Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: Controversies and questions. A narrative review of the literature. Rheumatology 2019;58(11):1900-6.
30. England BR, Sayles H, Michaud K, Thiele GM, Poole JA, Caplan L, et al. Chronic lung disease in US Veterans with rheumatoid arthritis and the impact on survival. Clin Rheumatol 2018;37(11):2907-15.
31. Lange E, Blizzard L, Venn A, Francis H, & Jones G. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: A retrospective cohort study. Rheumatology (Oxford) 2016;55(9):1594-600.
32. Tsao N, Marra C, & Hirukawa L. Sun exposure, medications and rheumatoid arthritis. The Arthritis Newsletter, Summer 2013. Retrived from https://www.arthritisresearch.ca/sun-exposure-medications-and-rheumatoid-arthritis (accessed March 2020).



Anwendung von MTX in bestimmten klinischen Situationen

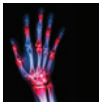
Darf MTX in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden?

MTX wirkt sowohl abortiv als auch teratogen und ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert.[1]

MTX wird über die Muttermilch ausgeschieden und darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.[1]

Vor einer geplanten Empfängnis sollte die Behandlung mit MTX abgesetzt werden. Die entsprechenden Empfehlungen beziehen sich auf Zeiträume zwischen 48 Stunden und 6 Monaten. Ärzte sollten daher die nationale Fachinformation und Leitlinien zu Rate ziehen.[2] Diese können sich von Land zu Land unterscheiden. Jeder Frau, die innerhalb von 3 Monaten vor der Empfängnis mit MTX behandelt wurde, sollte während der Schwangerschaft eine Folsäure-Supplementation (5 mg/Tag) verordnet werden.[3] Bei einer ungeplanten Schwangerschaft ist MTX sofort abzusetzen.[3]

MTX wird in geringen Konzentrationen über die Muttermilch ausgeschieden und kann sich im Gewebe des Neugeborenen anreichern. Daher ist es während der Stillzeit kontraindiziert. Sowohl die Leitlinien der EULAR[4] als auch der British Society for Rheumatology-British Health Professionals in Rheumatology (BSR-BHPR)[3] empfehlen, dass stillende Mütter kein MTX anwenden sollen.

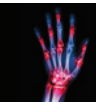


Kann MTX von Männern angewendet werden, deren Partnerinnen schwanger werden möchten?

Früher wurde Männern geraten, MTX 3 Monate vor einer geplanten Zeugung abzusetzen. Diese Empfehlung war nicht evidenzbasiert und wird durch neuere Daten nicht gestützt. In einer landesweiten Studie in Dänemark wurde über 127 Lebendgeburten berichtet, bei denen der Vater MTX erhalten hatte. Es gab keinen Zusammenhang zwischen einer väterlichen MTX-Exposition in den 90 Tagen vor der Schwangerschaft und angeborenen Missbildungen sowie Tot- oder Frühgeburten.[5] Gemäß aktuellen britischen Leitlinien ist es nicht nötig, dass Männer MTX vor dem Zeugen eines Kindes absetzen.[3]

Können Patienten während ihrer MTX-Behandlung effektiv geimpft werden?

Aufgrund der Hemmung des Immunsystems reduziert MTX signifikant das Ansprechen auf einige Impfstoffe. Patienten mit rheumatoider Arthritis sind anfälliger für Infektionen als Gesunde. Folglich ist ein Schutz vor Influenza sowie Infektionen mit Pneumokokken und Herpes zoster (Gürtelrose) besonders wichtig.[2] Bei immunsupprimierten Patienten wird ein Pneumokokken-Impfstoff (PPSV-23) empfohlen, der 5 Jahre nach der ersten Impfung erneut zu verabreichen ist.[6] Andere inaktivierte Impfstoffe (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, humanes Papillomavirus und Meningokokken) sollten nach den gleichen Indikationen und Zeitplänen wie für die erwachsene Allgemeinbevölkerung verabreicht werden. Idealerweise sollten alle benötigten Impfstoffe vor Beginn der MTX-Behandlung gegeben werden. Wenn dies nicht möglich ist, kann MTX vorübergehend abgesetzt werden. Beim Impfstoff gegen die saisonale Influenza kann ein Absetzen von MTX für 2 Wochen nach der Impfung für ein besseres Ansprechen des Impfstoffs sorgen.[2,7]



Bei Lebendimpfstoffen könnte der Patient durch die MTX-bedingte Immunsuppression dem Risiko einer Infektion mit dem Impfstamm ausgesetzt sein. Bei Patienten, die mit MTX behandelt werden, wird allgemein von Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Gelbfieber, Masern/Mumps/Röteln, Windpocken sowie oral verabreichte Impfstoffe gegen Typhus) abgeraten. Die jeweiligen Umstände des Einzelfalls müssen jedoch vollständig berücksichtigt werden.[2]

Prüfen Sie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Impfanamnese. Stellen Sie sicher, dass die Patienten bei allen entsprechend ihrem Alter und Risiko routinemäßig empfohlenen Impfungen auf dem neuesten Stand sind. Für einen größtmöglichen Schutz sollten alle erforderlichen inaktivierten (nicht lebenden) Impfstoffe 2 Wochen vor dem Behandlungsbeginn mit MTX verabreicht werden. Wenn dies nicht möglich ist, ist eine 2-wöchige Unterbrechung der MTX-Behandlung zu erwägen.[2]

Sollte MTX vor einer Operation abgesetzt werden?

Chirurgen sind mitunter besorgt, dass die Anwendung von csDMARDs in zeitlicher Nähe zum operativen Eingriff das Infektionsrisiko erhöhen und die Wundheilung verzögern könnte. Die vorliegende Evidenz spricht jedoch nicht für eine Unterbrechung der MTX-Therapie vor Operationen. In einer prospektiven Studie, in der sich 388 Patienten mit rheumatoider Arthritis einer Operation unterzogen, traten bei Patienten, die gemäß Randomisierung die Behandlung mit MTX fortsetzten, signifikant weniger Infektionen auf als bei einer Unterbrechung der Therapie 2 Wochen vor bis 2 Wochen nach der Operation (2 % vs. 15 %, $p<0{,}003$).[8] Zu berücksichtigen ist auch das Schubrisiko. Bei 8 % der Patienten, welche die MTX-Therapie unterbrachen, traten Schübe auf, unter der fortgesetzten Behandlung kam es jedoch zu keinem Schub.

Bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen, ist die Behandlung mit MTX fortzuführen.[2,9]

Achten Sie auf eine mögliche postoperative Reduktion der Nierenfunktion, da dies sowohl die Exposition gegenüber MTX als auch das Toxizitätsrisiko erhöhen kann.

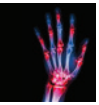
MTX und interkurrente Infektionen

Bei Patienten mit RA ist das Risiko für eine Infektion deutlich erhöht, insbesondere bei aktiver Erkrankung oder Vorliegen von Komorbiditäten. MTX scheint jedoch nur mit einem minimal erhöhten Infektionsrisiko assoziiert zu sein.

Bei Patienten mit leichten Infektionen (z. B. einfacher Erkältung und Infektionen, die nicht mit Antibiotika behandelt werden müssen) wird empfohlen, die Behandlung mit MTX fortzusetzen.[10] Bei mittelschweren Infektionen (d. h. mit Notwendigkeit einer Antibiose) sollte MTX vorübergehend abgesetzt werden, bis die Antibiotikatherapie abgeschlossen ist und die klinischen Symptome abgeklungen sind. Bei schweren bakteriellen Infektionen (d. h. mit Notwendigkeit einer Hospitalisierung oder intravenösen Antibiose) sollte MTX vorübergehend abgesetzt werden, bis die antibiotische Behandlung beendet ist, die Entzündungsmarker wieder den Ausgangswerten entsprechen und die klinischen Symptome abgeklungen sind.

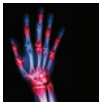
Im Falle einer schweren Infektion, insbesondere wenn eine Niereninsuffizienz und/oder Dehydratation vorliegt, ist im Frühstadium der Infektion auch eine Bedarfsmedikation mit intravenöser Folinsäure zu erwägen.

Während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 wurde Patienten mit Covid-19-Symptomen geraten, MTX bis zur vollständigen Genesung abzusetzen und ihren Rheumatologen zu konsultieren.



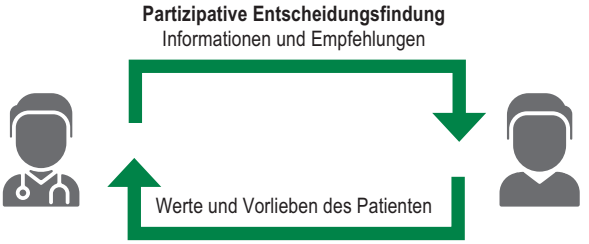
Literaturangaben

1. Nordimet® Summary of Product Characteristics (2019). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nordimet#product-information-section (accessed March 2020).
2. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. J Clin Med 2019;8(4):515.
3. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford) 2016;55(9):1693-7.
4. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016;75(5):795-810.
5. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D, Torp-Pedersen A, Askaa B, Nielsen TK, et al. Risk of adverse pregnancy outcome after paternal exposure to methotrexate within 90 days before pregnancy. Obstet Gynecol 2017;129(4):707-14.
6. Perry LM, Winthrop KL, & Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2014;16(8):431.
7. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2018;77(6):898-904.
8. Grennan DM, Gray J, Loudon J, & Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. Ann Rheum Dis 2001;60(3):214-7.
9. Fleury G, Mania S, Hannouche D, & Gabay C. The perioperative use of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly 2017;147:w14563.
10. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, & Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: What is the evidence? Rheumatology (Oxford) 2009;48(8):867-71.



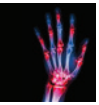
Partizipative Entscheidungsfindung

Was ist partizipative Entscheidungsfindung?



Die partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht es Ärzten und ihren Patienten, gemeinsam die Behandlung individuell anzupassen. Es handelt sich um einen wechselseitigen Prozess, der viel mehr beinhaltet als die Aufklärung des Patienten und dessen Entscheidung auf Grundlage der ärztlichen Informationen. Ausgewogene, evidenzbasierte und in einen Zusammenhang eingebettete Informationen sind wichtig, reichen jedoch nicht aus. Die Patienten müssen in die Lage versetzt werden, anhand all der Fakten ihre eigenen Werte und Vorlieben zu berücksichtigen und zum Ausdruck zu bringen. Die ärztliche Empfehlung für die Patienten darf nicht nur allein auf dem klinischen Zustand beruhen. Die Ärzte müssen vielmehr ein Verständnis für die Sichtweise und Motivation ihrer Patienten entwickeln. Die partizipative Entscheidungsfindung umfasst die gesamte Behandlungsstrategie, einschließlich der Therapieziele und des Behandlungsplans sowie die Auswahl der Medikation.[1]

In einer französischen Studie arbeiteten medizinische Fachkräfte und Patienten mit rheumatoider Arthritis zusammen, um zu ermitteln, welches Wissen für die Patienten beim Umgang mit ihrer Krankheit entscheidend ist.[2] Die wichtigsten Wissensbereiche – gemäß der Anzahl der Punkte, die ein Bereich umfasst, als Prozentsatz aller



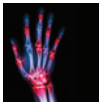
wesentlichen Punkte aus allen Wissensbereichen – waren die pharmakologische Behandlung (31,9 %), Kenntnisse über die Erkrankung (21,7 %), adaptive Fähigkeiten wie die Beziehungen zu medizinischen Fachkräften (17,4 %) und die nicht-pharmakologische Behandlung wie Gelenkschutz und körperliche Aktivität.

Ergebnisse einer großangelegten weltweiten Umfrage unter Ärzten und ihren Patienten mit rheumatoider Arthritis:[3]

- *61 % der Patienten war es unangenehm, ihren Ärzten gegenüber Bedenken oder Befürchtungen zu äußern*
- *52 % der Patienten waren der Ansicht, dass sich die Behandlung ihrer rheumatoiden Arthritis durch bessere Gespräche optimieren ließe*
- *88 % der Ärzte stimmten zu, dass die Patienten zufriedener mit ihrer Behandlung waren, wenn sie in die Entscheidungsfindung einbezogen wurden*

Kann die partizipative Entscheidungsfindung bei einem Treat-to-Target-Ansatz funktionieren?

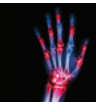
Patienten mit rheumatoider Arthritis haben eine Reihe von Ansichten und Einstellungen zu potenziellen Behandlungen.[4] Mitunter kann sich dies negativ auf ihre Erwartungen in Hinblick auf den Treat-to-Target-Ansatz auswirken. Die Daten der US-amerikanischen TRACTION-Studie zeigen in der Tat, dass die Vorlieben der Patienten ein Hindernis bei der Umsetzung der Treat-to-Target-Strategie darstellen können. Bei 37 % der Termine, bei denen keine Anpassung der Behandlung erfolgte, obwohl das vordefinierte Behandlungsziel nicht erreicht wurde, war dieses Vorgehen durch die Patientenvorlieben bedingt.[5] Patienten könnten Änderungen ihrer Behandlung, die ausschließlich auf der Krankheitsaktivität beruhen, ablehnen. Eine in den Niederlanden durchgeführte Umfrage ergab die für Patienten fünf wichtigsten



Faktoren in Hinblick auf eine Entscheidung für eine Eskalation der Therapie: aktueller Grad der körperlichen Funktionsfähigkeit, Motivation für eine Verbesserung des Gesundheitszustands, Vertrauen in den Rheumatologen, Zufriedenheit mit dem derzeit angewendeten DMARD und aktuelle Anzahl schmerzhafter Gelenke.[6]

Modellierungen zum Situationsbewusstsein haben jedoch gezeigt, dass eine Treat-to-Target-Strategie machbar ist. Wenn Patienten die Diskrepanz zwischen ihrem derzeitigen Krankheitszustand und dem gewünschten Zustand beurteilen, spielen die Krankheitsaktivität in Bezug auf aktuelle und kürzlich aufgetretene Schmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeine Behinderung eine große Rolle.[7] Ansichten zur Wirksamkeit der Behandlung und die Fähigkeit des Patienten, die Krankheit unter Kontrolle zu bringen, waren bedeutsam, konnten jedoch Erwägungen zur Krankheitsaktivität nicht entkräften. Der allerwichtigste Faktor, wenn Patienten ihre Fortschritte beurteilen, waren die aktuellen Schmerzen. Ärzte bewerten die Krankheitsaktivität mittels zusammengesetzter Scores und treffen Vorhersagen auf Grundlage ihres Wissens und ihrer Erfahrungen. Patienten beurteilen einzelne Aspekte der Krankheitsaktivität und interpretieren diese in Zusammenhang mit ihren eigenen Ansichten. Ein Verständnis für die Gemeinsamkeiten und möglicherweise einander ergänzenden Unterschiede im Ansatz sollte dazu beitragen, eine praktikable Treat-to-Target-Strategie umzusetzen.

„Bei der partizipativen Entscheidungsfindung ist es wichtig, dem Patienten genau zuzuhören, wenn sie über ihre eigenen Behandlungsziele berichten. Anschließend sollten Ärzte die besten Methoden zum Erreichen realistischer Ziele erläutern, während die Gesamtergebnisse kurz- und langfristig optimiert werden. Die Behandlungsstrategie muss ein Nutzen-Risiko-Verhältnis beinhalten, das aus Sicht des Patienten akzeptabel ist.“

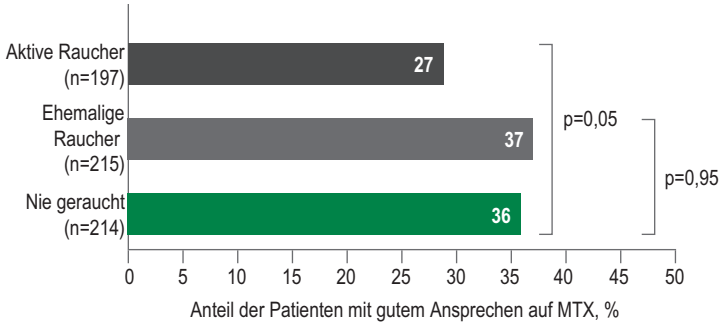


Wie kann man den Patienten helfen, sich auf eine erfolgreiche Behandlung mit MTX vorzubereiten?

Einige der Risikofaktoren für ein unzureichendes Ansprechen auf MTX gelten als „veränderbar“ und können von den Patienten selbst beeinflusst werden – in einigen Fällen mit professioneller Unterstützung.

Das Rauchen aufzugeben sollte dabei Priorität haben. Rauchen kann sich negativ auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von MTX auswirken[8] und führt voraussichtlich zu einem unzureichenden Ansprechen auf MTX.[8-11] Alle Patienten sollten ermutigt werden, das Rauchen aufzugeben, da ehemalige Raucher genauso gut auf die MTX-Monotherapie ansprechen, wie Personen, die nie geraucht haben (Abbildung 13).[12]

Abbildung 13. Ansprechen auf die MTX-Monotherapie entsprechend dem Raucherstatus[12]



Das Ansprechen wurde anhand der EULAR-Kriterien beim Termin nach 3 Monaten beurteilt.
EULAR: European League Against Rheumatism; MTX: Methotrexat

Das American College of Rheumatology rät von einem Alkoholkonsum während der MTX-Behandlung ab, da sich dadurch möglicherweise das Risiko für eine MTX-bedingte Leberschädigung erhöht.[13] Die Evidenz für diesen Zusammenhang ist zwiespältig,[14] neuere Daten geben aber mehr Aufschluss. Eine Analyse des britischen Forschungsdienstes Clinical Practice Research Datalink ergab, dass exzessiver Alkoholkonsum, definiert als mehr als 21 Einheiten pro

Woche, bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine MTX-Therapie beginnen, mit einem erhöhten Risiko für eine Transaminitis einhergeht.[15] Ein wöchentlicher Alkoholkonsum von weniger als 14 Einheiten scheint das Hepatoxizitätsrisiko nicht zu erhöhen.[15] Sofern die Leberwerte im Normalbereich bleiben, könnte daher für die meisten Patienten ein moderater Konsum akzeptabel sein.[16]

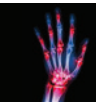
Es gibt Hinweise aus dem klinischen Praxisalltag, dass ein Nichtansprechen auf MTX mit Ängsten in Zusammenhang steht.[17] In einem offenen und ehrlichen Gespräch im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung haben Ärzte die Möglichkeit, unbegründete Befürchtungen auszuräumen. Die Vermittlung von positiven, aber realistischen Erwartungen kann dazu beitragen, Ängste abzubauen und die Behandlungsergebnisse zu verbessern.[16] Werden die Patienten darüber aufgeklärt, was sie von der Behandlung mit MTX erwarten können – also wie groß der voraussichtliche Nutzen ist, wann die Wirkung eintritt und wie mögliche Nebenwirkungen gemindert werden –, kann dies auch zu einer besseren Therapieadhärenz beitragen. Dadurch wiederum wird der Erfolg der Behandlung wahrscheinlicher.

„Viele Patienten finden die Informationen in Packungsbeilagen äußerst beunruhigend. Eigene Internet-Recherchen können Ängste noch verstärken. Es ist wichtig, dass Patienten den wahrscheinlichen Nutzen und die Risiken eines Arzneimittels in einer ehrlichen und vertrauensvollen Atmosphäre mit ihrem Arzt besprechen können. Gemeinsam kann ein Behandlungsschema erstellt und verfeinert werden, um möglichst gute Ergebnisse bei geringen Risiken zu erzielen.“

Welchen Nutzen hat eine partizipative Entscheidungsfindung zusammen mit dem Patienten?

Mögliche Vorteile einer partizipativen Entscheidungsfindung:

- Bessere Therapieadhärenz

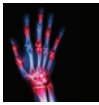


- Geringeres Risiko für einen Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen
- Größere Zufriedenheit des Patienten mit der Behandlung
- Weniger Ängste
- Größere Aufgeschlossenheit gegenüber Behandlungsanpassungen im Rahmen der Treat-to-Target-Strategie

Mittels welcher Strategien können Patienten in ihre Behandlung einbezogen werden?

Um Patienten dabei zu unterstützen, an der partizipativen Entscheidungsfindung teilzuhaben und Verantwortung für die Optimierung ihrer Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung zu übernehmen, stehen eine Reihe von Strategien zur Verfügung. Dazu zählen die Einhaltung der Krankenhaus- bzw. Arzttermine, die regelmäßige Einnahme bzw. Anwendung der Medikamente und Lebensstiländerungen wie eine Rauchentwöhnung. Für einige Patienten können Telefongespräche mit dem medizinischem Fachpersonal hilfreich sein.[18] In einen Pilotprojekt kamen in den Telefongesprächen folgende drei Hauptthemen auf: Gefühl der Überforderung durch die Diagnose der rheumatoiden Arthritis, Befürchtungen bezüglich der Auswirkungen der Krankheit, sowie Wertschätzung dieses persönlichen Kontakts.[18]

Es wurden speziell entwickelte Instrumente beschrieben, die die partizipative Entscheidungsfindung bereichern und die Patienten ermächtigen sollen.[19,20] Eine Internetseite half den Patienten, nach einem Erstgespräch mit ihrem Arzt die für sie infrage kommenden Behandlungsmöglichkeiten zu erkunden. Hier konnten Patienten die mit den Ärzten besprochenen Arzneimittel vergleichen. Anhand von Übungen sollten die Patienten lernen, ihre eigenen Vorlieben besser zu verstehen. In diesem Prozess kristallisierten sich auch Bedenken und Fragen heraus. Bei anderen Instrumenten geht es vor allem darum, Einstellungen der Patienten bezüglich verschiedener Aspekte der Arzneimitteltherapie und ihres Risikoprofils zu klären – sogenannte ‚*value clarification exercises*' bieten Hilfestellung bei der Klärung der Präferenzen für medizinische Interventionen.[19]

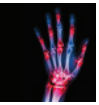


Ein Instrument zur Klärung der Präferenzen für die Patienten kann bei der partizipativen Entscheidungsfindung helfen, ohne dass zusätzliche Zeit für Konsultationen nötig ist.[19]
In einer Studie wurde den Patienten ein einfaches Instrument an die Hand gegeben, mit dessen Hilfe sie identifizieren konnten, was für sie bezüglich der Medikamente gegen rheumatoide Arthritis am wichtigsten und am unwichtigsten ist, z. B. Angst vor sehr geringen Risiken einer lebensbedrohlichen Nebenwirkung, oder die Vermeidung von Injektionen.

- *So konnten die Patienten bei mehr Terminen ihre Werte und Vorlieben in Bezug auf unterschiedliche Behandlungsoptionen äußern.*
- *Mehr Ärzte waren in der Lage, ihre Empfehlungen auf Grundlage der von den Patienten geäußerten Prioritäten zu geben.*

Aspekte der guten Praxis

Nehmen Sie sich die Zeit, mit Ihren Patienten folgende Themen im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung zu besprechen:
Ängste, Ansichten, Hoffnungen und Erwartungen • Unbegründete Bedenken ausräumen • Zu positiven, aber realistischen Zukunftsaussichten ermuntern • Vorlieben des Patienten in den Behandlungsplan integrieren • Verständnisvoll bei Behandlungsaspekten sein, welche die Lebensqualität des einzelnen Patienten subjektiv beeinträchtigen
Arten der Anwendung von MTX • Vor- und Nachteile von Tabletten und subkutanen Injektionen besprechen
Dauer bis zum Ansprechen auf MTX • Den Patienten informieren, ab wann sich wahrscheinlich der volle Nutzen von MTX zeigen wird



Nehmen Sie sich die Zeit, mit Ihren Patienten folgende Themen im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung zu besprechen:

Mögliche Toxizitäten von MTX
- Mögliche Nebenwirkungen und die Größe des Risikos erläutern. Strategien zur Risikominimierung, z.B. durch regelmäßige Bluttests erläutern

Mögliche Verträglichkeitsprobleme
- Dem Patienten versichern, dass gastrointestinale Nebenwirkungen zwar häufig auftreten, jedoch durch Folsäure-Supplementation oder die Anwendung von subkutanem MTX gelindert werden können

Familienplanung
- Ggf. die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung während der MTX-Behandlung besprechen
- Ansatz besprechen, die Behandlung mit MTX bei zukünftigem Kinderwunsch einer Frau zu unterbrechen

Impfungen
- Saisonale und nicht-saisonale Impfungen planen
- Impfungen für Reiseziele

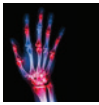
Alkoholkonsum

Rauchen

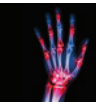
Arzneimittelwechselwirkungen
- Vor den Risiken freiverkäuflicher NSAR warnen

Literaturangaben

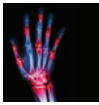
1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
2. Beauvais C, Rodere M, Pereira B, Legoupil N, Piperno M, Pallot Prades B, et al. Essential knowledge for patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: Results of a multicentric survey in France among health professionals and patients. Joint Bone Spine 2019;86(6):747-52.
3. Gibofsky A, Galloway J, Kekow J, Zerbini C, de la Vega M, Lee G, et al. Comparison of patient and physician perspectives in the management of rheumatoid arthritis: Results from global physician-and patient-based surveys. Health Qual Life Outcomes 2018;16(1):211.



4. Fraenkel L, Nowell WB, Michel G, & Wiedmeyer C. Preference phenotypes to facilitate shared decision-making in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2018;77(5):678-83.
5. Zak A, Corrigan C, Yu Z, Bitton A, Fraenkel L, Harrold L, et al. Barriers to treatment adjustment within a treat to target strategy in rheumatoid arthritis: A secondary analysis of the TRACTION trial. Rheumatology (Oxford) 2018;57(11):1933-7.
6. van Hulst LT, Kievit W, van Bommel R, van Riel PL, & Fraenkel L. Rheumatoid arthritis patients and rheumatologists approach the decision to escalate care differently: Results of a maximum difference scaling experiment. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(10):1407-14.
7. Falzer PR. Treat-to-target and shared decision making in rheumatoid arthritis treatment: Is it feasible? Int J Rheum Dis 2019;22(9):1706-13.
8. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, & Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. Arthritis Rheum 2000;43(1):22-9.
9. Romao VC, Canhao H, & Fonseca JE. Old drugs, old problems: Where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? BMC Med 2013;11:17.
10. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, de Jong PHP, Hazes JMW, Weel A, et al. Inadequate response to treat-to-target methotrexate therapy in patients with new-onset rheumatoid arthritis: Development and validation of clinical predictors. Ann Rheum Dis 2018;77(9):1261-7.
11. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: Results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. Ann Rheum Dis 2011;70(3):469-75.
12. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register Cohorts. Arthritis Rheum 2011;63(1):26-36.
13. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum 1996;39(5):723-31.
14. Price S, James C, & Deighton C. Methotrexate use and alcohol. Clin Exp Rheumatol 2010;28(5 Suppl 61):S114-6.
15. Humphreys JH, Warner A, Costello R, Lunt M, Verstappen SMM, & Dixon WG. Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. Ann Rheum Dis 2017;76(9):1509-14.



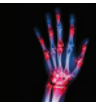
16. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. J Clin Med 2019;8(4):515.
17. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, Kopec-Harding K, Hope HF, Symmons DPM, et al. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: Results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS). Arthritis Res Ther 2018;20(1):147.
18. Farley S, Libman B, Edwards M, Possidente CJ, & Kennedy AG. Nurse telephone education for promoting a treat-to-target approach in recently diagnosed rheumatoid arthritis patients: A pilot project. Musculoskeletal Care 2019;17(1):156-60.
19. Hsiao B, Binder-Finnema P, Nowell WB, Michel G, Wiedmeyer C, & Fraenkel L. Preference phenotypes in support of shared decision-making at point-of-care for patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(5):629-37.
20. Nota I, Drossaert CH, Taal E, Vonkeman HE, Haagsma CJ, & van de Laar MA. Evaluation of a patient decision aid for initiating disease modifying anti-rheumatic drugs. Arthritis Res Ther 2016;18(1):252.



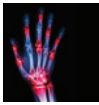
Optimierung der MTX-Behandlung für Patienten mit rheumatoider Arthritis: Zusammenfassung

Welche wichtigen praktischen Schritte können zu besseren Ergebnissen der MTX-Behandlung beitragen?

Proaktive Optimierung der individuellen Anwendung von MTX mit folgenden Behandlungsansätzen	
Gesamtstrategie für die Behandlung	• Frühzeitig und zielgerichtet behandeln (Treat-to-Target), Ziele festlegen und Therapie zeitnah anpassen, wenn die Ziele nicht im vorgegebenen Zeitrahmen erreicht werden • Partizipative Entscheidungsfindung zusammen mit dem Patienten
Verhaltens-/ Lebensstiländerungen	• Rauchentwöhnung erleichtern • Patienten motivieren, ihren Alkoholkonsum einzuschränken • Ängste und Depressionen handhaben • Patienten aufklären, wie sie die Erfolgsaussichten von MTX verbessern können
Optimale Dosierung	• Mit der richtigen Dosis beginnen – Im Allgemeinen 10–15 mg/Woche, abhängig vom einzelnen Patienten – Zu Beginn sind keine höheren Dosen nötig • Zusammen mit dem Patienten für Tabletten oder subkutane Injektionen entscheiden • Dosis so schnell erhöhen, wie es die Verträglichkeit erlaubt – Dosis gemäß dem klinischen Ansprechen des Patienten titrieren – Ziel: ≥ 20 mg/Woche nach 6 Monaten – Vor Ort geltende Leitlinien und klinischen Zusammenhang berücksichtigen • Bei Dosen > 15 mg/Woche auf subkutane Injektionen umstellen, um die Bioverfügbarkeit von MTX zu erhöhen

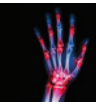


Proaktive Optimierung der individuellen Anwendung von MTX mit folgenden Behandlungsansätzen	
Prävention und Management von Nebenwirkungen	• Folsäure-Supplementation verordnen – Folsäure in Dosierungen von ≥ 5 mg/Woche bis zu 5 mg/Tag, mit der Regel, dass es niemals am selben Tag wie MTX eingenommen werden darf – Wöchentliche Einnahme von < 7,5 mg Folinsäure am Tag nach der Verabreichung von MTX • Die Patienten zur Risikominderung durch Blutuntersuchungen gemäß den jeweiligen Protokollen informieren • Auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen achten – Den Patienten erläutern, dass sie mit ihrem Rheumatologen klären müssen, ob MTX zusammen mit freiverkäuflichen Arzneimitteln oder von anderen Ärzten verordneten Medikamenten angewendet werden darf • Bei schlechter gastrointestinaler Verträglichkeit auf subkutane Art der Anwendung umstellen
Management eines unzureichenden Ansprechens	• Ausreichend Zeit geben, damit sich der maximale klinische Nutzen von MTX entfalten kann – Glukokortikoide systemisch oder intraartikulär verabreichen, um die Zeit bis zur maximalen Wirkung zu überbrücken – Den Patienten im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung aufklären • Bioverfügbarkeit von MTX durch Aufteilung der oralen Dosis oder Umstellung auf subkutane Injektionen verbessern • Zusätzliche Gabe eines anderen csDMARD, eines bDMARD oder eines tsDMARD erwägen – MTX nicht absetzen oder die Dosis verringern, außer bei Toxizitäten oder Verträglichkeitsproblemen

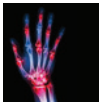


Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

ACR American College of Rheumatology
ACR-N numerischer Index der ACR-Response-Kriterien
AICAR 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleotid
ALT Alaninaminotransferase
AST Aspartataminotransferase
bDMARD biologisches DMARD
CAMERA Computer Assisted Management in Early RA
CareRA Care in Early Rheumatoid Arthritis
CATCH CAnada-wide early arThritis CoHort
KI Konfidenzintervall
COMET Combination Of Methotrexate and Etanercept in active Early RA Trial
CONCERTO Studie zur Ermittlung der Wirkungen verschiedener Dosen von Methotrexat bei Einnahme zusammen mit Adalimumab bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis
csDMARD konventionelles synthetisches DMARD
CT Computertomographie
DAS Disease Activity Score
DAS28-ERS Disease Activity Score-28 mit Erythrozytensedimentationsrate
DHFR Dihydrofolatreduktase
DMARD krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
ERAN Early Rheumatoid Arthritis Network
ERAS Early Rheumatoid Arthritis Study
ESPOIR Etude et Suivi des POlyarthrites Indifférenciées Récentes
EULAR European League Against Rheumatism
FDA Food and Drug Administration



FI Fachinformation
HCQ Hydroxychloroquin
HIV humanes Immundefizienz-Virus
IFN Interferon
IL Interleukin
i.m. intramuskulär
IR unzureichendes Ansprechen (inadequate response)
iRAMT Infliximab Rheumatoid Arthritis Methotrexate Tapering
JESMR Etanercept on Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy in Japan (Studie)
MENTOR MEmbranous Nephropathy Trial Of Rituximab
MMP Matrix-Metalloproteinase
mTSS modifizierter Total Sharp Score nach van der Heijde
MTX Methotrexat
MUSICA Studie zur Ermittlung der Wirkung von Methotrexat auf das klinische Ergebnis und die Krankheitszeichen im Ultraschall bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt werden
NSAR nicht-steroidales Antirheumatikum
n.s. nicht spezifiziert
NWM Netzwerk-Metaanalyse
OR Odds Ratio
OPTIMA Studie zum optimalen Protokoll für die Kombinationstherapie aus Methotrexat und Adalimumab bei früher rheumatoider Arthritis
ORAL Strategy Oral Rheumatoid Arthritis Trial Strategy
RA rheumatoide Arthritis
RA-Begin Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die nur eingeschränkt oder gar nicht mit DMARDs behandelt wurden
RCT randomisierte kontrollierte Studie
REASON RhEumatoid Arthritis SynOvial tissue Network
ROS reaktive Sauerstoffspezies
SDAI Simplified Disease Activity Index



SmPC Fachinformation (Summary of Product Characteristics)
SSZ Sulfasalazin
SURPRISE SUccess of tocilizumab in RA Patients with Remission Induction and Sustained Efficacy after discontinuation
SWEFOT Swedish Farmacotherapy Studie
TEAR Treatment of Early Aggressive Rheumatoid arthritis
TEMPO Trial of Etanercept and MTX with radiographic Patient Outcomes
TNF Tumornekrosefaktor
TRACTION Treat-to-target in RA: Collaboration To ImprOve adoptioN and adherence
tsDMARD zielgerichtetes synthetisches DMARD
ULN obere Normgrenze (upper limit of normal)

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

—

Alle Rechte vorbehalten.
©Springer Science + Business Media France 2020.

—

Das Urheberrecht für den Inhalt und das Material dieser Publikation liegt bei Springer Science + Business Media France. Obwohl bei der Zusammenstellung des Inhalts dieser Publikation größte Sorgfalt angewandt wurde, sind weder der Urheberrechtsinhaber Springer Science + Business Media France und die Autoren noch ihre Erfüllungsgehilfen für die Richtigkeit der Informationen, für etwaige Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder in der nachfolgenden Übersetzung oder für etwaige daraus resultierende Folgen verantwortlich oder in irgendeiner Weise haftbar zu machen. Vor der Verordnung ist die zugelassene Produktinformation zu prüfen.

—

Diese Broschüre wurde mit finanzieller Unterstützung
von Nordic Pharma erstellt.

NODFRZZ600353