



Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation zur parenteralen Applikation von Methotrexat bei rheumatoider Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich- rheumatische Gelenkerkrankung mit einer Prävalenz von 0.4 – 0.8%. Sie verläuft in mehr als 2/3 der Fälle erosiv- destruktiv und schränkt die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark ein. Ziele der medikamentösen Therapie der RA sind die möglichst vollständige Unterdrückung der Krankheitsaktivität (Remission), Verhinderung von strukturellen Gelenkschäden, Erhalt der körperlichen Funktion und Arbeitsfähigkeit.

Der derzeitige Goldstandard der Erstlinientherapie der RA ist Methotrexat (MTX). MTX, ein Antimetabolit und Folsäureantagonist, wird seit 50 Jahren als Basistherapie der RA eingesetzt. Die aktuellen Leitlinien der EULAR (European League against Rheumatism) empfehlen MTX als Erstlinientherapie entweder alleine oder als Kombinationspartner mit anderen Immunmodulatoren (1). Die Leitlinie erwähnt ausdrücklich die Wichtigkeit einer ausreichend langen Gabe von MTX (4-6 Monate) um die volle Wirksamkeit zu erreichen, die zusätzliche Gabe von Folsäure als auch die Erreichung einer optimalen Dosis von MTX (25 – 30 mg 1x/Woche) und verweist hier auf eine Literaturrecherche über die optimale Dosis und Applikationsform von MTX in der Therapie der RA (2). Die Eskalation von MTX p.o. auf eine s.c. Gabe bei unzureichendem Ansprechen auf 25 – 30 mg MTX p.o. pro Woche wird in dieser Übersichtsarbeit als wahrscheinlich optimale therapeutische Strategie angesehen.

Die 3e Initiative hat sich auch auf Basis dieser Vorarbeit intensiv mit der Gabe von Methotrexat insbesondere bei der RA beschäftigt und Empfehlungen formuliert (3). Es wird eine Startdosis von 10 – 15 mg/Woche mit einer Eskalation auf 20 – 30 mg/Woche empfohlen. Bei nicht ausreichendem Ansprechen oder Intoleranz sollte ein Wechsel auf eine parenterale MTX Applikation erwogen werden. Diese Empfehlung basiert insbesondere auf einer randomisierten kontrollierten Studie, die 15 mg MTX 1x/Woche in einer oralen und einer subkutan zu applizierenden Form bei mehrheitlich nicht vorbehandelten RA Patienten (n=375) untersucht hat (4). Hier zeigte sich ein besseres Ansprechen auf die subkutane MTX Therapie, was unter anderem auf eine höhere Bioverfügbarkeit beruhen könnte (5). Der positive Effekt eines Wechsels von oralem MTX auf die subkutane Applikation scheint bei langjähriger RA nicht gegeben zu sein (6).



Die ÖGR schließt sich diesen evidenz- und expertenbasierten Empfehlungen zur Gabe von MTX bei der RA an. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine suffiziente orale MTX Dosis (20 -30 mg 1x/Woche) insbesondere bei ansonsten DMARD- naiven RA Patienten kann ein Wechsel auf eine subkutane MTX Gabe erwogen werden. Bei Unverträglichkeit einer oralen MTX Gabe sollte ein Wechsel auf eine subkutane Gabe erwogen werden.

Literatur:

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.
2. 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;68:1094-9.
3. Visser K, Katchamart W, Loza E, 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;68:1086-93.
4. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, 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;58:73-81.
5. Herman RA, van Pedersen P, Hoffman J, et al. Pharmacokinetics of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci* 1989;78:165-71.
6. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:364-71.