

Warum wir parenterales Methotrexat zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis empfehlen: eine Erwiderung und Überblick über die Literatur

Autoren der S2e-Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“

Zeitschrift für Rheumatologie

ISSN 0340-1855

Volume 78

Number 4

Z Rheumatol (2019) 78:385-387

DOI 10.1007/s00393-019-0628-5



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Z Rheumatol 2019 · 78:385–387
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-0628-5>
Online publiziert: 2. April 2019
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2019

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
U. Lange, Bad Nauheim

**C. Fiehn für Autoren der S2e-Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“**

Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Rheumatologie und Belegarztseinheit
Rheumatologie der ViDia-Kliniken Karlsruhe am Medical Center Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland

Warum wir parenterales Methotrexat zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis empfehlen: eine Erwiderung und Überblick über die Literatur

Erwiderung

Zum Leserbrief von Harten P (2019) Weitere Belege für initiale subkutane Applikation von MTX in der Therapie der rheumatoiden Arthritis gefordert. Z Rheumatol <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0624-9>

Originalbeitrag

Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol 77(Suppl 2):35–53. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>

Sehr geehrter Herausgeber,

wir begrüßen den Beitrag von Dr. P. Harten, der die Stellungnahme zur Überlegenheit von subkutanem (s.c.) vs. per oralem (p.o.) Methotrexat (MTX) in der kürzlich erschienenen S2e-Leitlinie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) mit krankheitsmodifizierendem Medikamenten (DMARD) [1] kritisch hinterfragt. Die Diskussion darüber ist wichtig, denn den höheren direkten Kosten der s.c.-Therapie sollte tatsächlich auch ein nachweisbarer besserer Nutzen entgegenstehen.

Wie ist das Ordnungsverhalten in Deutschland? Die Auswertung der Kerndokumentation der deutschen Rheumazentren von 2016 zeigt, dass MTX zu 40 % s.c. und 60 % p.o. (persönliche Mit-

teilung) gegeben wird. Eine Analyse von Krankenkassendaten von RA-Patienten mit MTX-Therapie der Jahre 2004 bis 2008 [2] zeigt, dass nur bei 21 % der Patienten MTX p.o. begonnen wurde, die anderen erhalten MTX initial in einer s.c.-Anwendung. Insgesamt erhielten 92 % der Patienten im Verlauf zumindest passager MTX s.c. Sowohl der Wechsel von der p.o.- auf die s.c.-Gabe wie auch von der s.c. auf die p.o.-Gabe war häufig (bei 43 bzw. 53 %).

Deutsche Rheumatologen nutzen also die Möglichkeiten der unterschiedlichen Applikationsformen von MTX sehr umfassend und angepasst an das Krankheitsstadium der Patienten. Der komplette Verzicht auf s.c.-Gaben im Krankheitsverlauf der RA ist selten. Es gibt durchaus Hinweise, dass der gebräuchliche Nutzung der s.c.-Gabe von MTX in Deutschland dazu beiträgt, dass die Umstellung auf ungleich teurere b(biologische)- und ts(„targeted synthetic“)DMARDs bei RA-Patienten verzögert wird oder auch im Verlauf vermieden wird. In der Auswertung der deutschen Kerndokumentation zum Jahr 2014 lag die Gesamtrate von bDMARD-Therapien bei RA bei 27,3 % [3].

Parenterale Therapie mit Methotrexat hat pharmakologische Vorteile. Pharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Methotrexat bei parenteraler Verabreichung überlegen ist, und das gilt insbesondere für

Dosen über 15 mg/Woche. Die Bioverfügbarkeit von oralem Methotrexat ist insgesamt etwa ein Drittel niedriger als bei parenteraler Gabe, und der Verabreichungsweg beeinflusst auch Sicherheit und Verträglichkeit [4]. Die s.c.-Gabe führt daher letztendlich zu einer höheren Wirkkonzentration von Methotrexat, für das eine dosisabhängige Wirksamkeit und Toxizität in der Behandlung von RA nachgewiesen wurde [5, 6]. Die Dosisoptimierung als wichtiger Aspekt der MTX-Monotherapie gilt als international anerkannt.

Interessant dazu sind Daten aus den USA, wo die Gabe von parenteralem MTX aus verschiedenen Gründen, u. a. nicht durchgängiger Erstattung durch die Kostenträger, seltener angewendet wird als bei uns. Die Arbeitsgruppe von O'Dell hat die MTX-Therapie anhand der Krankenversicherungsdaten von 35.640 US-amerikanischen RA-Patienten untersucht [7]. Die Initialtherapie war bei 68 % der Patienten MTX p.o., bei 25 % ein biologisches (b) DMARD ohne vorherige MTX-Therapie und nur bei 7 % MTX s.c. Von den Patienten mit MTX p.o. wurden nur 13 % im Verlauf auf MTX s.c. umgestellt, während 49 %, nach im Mittel 170 Tagen, direkt bDMARDs erhielten. Die Patienten mit MTX s.c. wurden im Gegensatz dazu deutlich seltener und auch später auf bDMARDs gewechselt, nämlich nur zu 28 % und im Mittel erst nach 289 Tagen.

Die Autoren dieser Arbeit schließen aus diesen Daten, dass in den USA MTX zu selten parenteral gegeben wird. Dies führe dazu, dass bDMARDs zu häufig und zu früh im Krankheitsverlauf notwendig werden.

Diese Daten legen daher nahe, dass sich der häufigere Einsatz des s.c.-MTX kostensenkend auf die Verschreibungsrate von b- und tsDMARD bei RA auswirken dürfte.

Wir geben Dr. Harten durchaus Recht, dass die Datenlage für die s.c.-Gabe von MTX vs. der p.o.-Gabe mit nur einer prospektiv randomisierten placebokontrollierten Vergleichsstudie [8] nicht optimal ist. Diese Studie war aber aus unserer Sicht methodisch korrekt und von den Ergebnissen eindeutig. Sie erreichte mit einem signifikanten Unterschied im ACR20 % zwischen den beiden Applikationsformen ihren primären Endpunkt und mit dem im ACR70 % auch einen der sekundären Endpunkte. Sowohl die Rate an schweren wie die aller unerwünschten Wirkungen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Auf prospektive Kohortenstudien und die oben genannten pharmakodynamischen Daten, welche ebenfalls die Überlegenheit der parenteralen Gabe von MTX unterstützen, wird verwiesen [9, 10]. Diese Daten gehen auch in aktuelle Metaanalysen ein, die zu dem gleichen Schluss kommen [11, 12].

Weitere prospektiv-randomisierte Studien bei der RA zum Vergleich von p.o.- zu s.c.-Gaben von MTX sind trotzdem wünschenswert. Diese sollten dann auch weitere moderne Outcome-Parameter einschließen. Wir haben dieser Einschränkungen der Evidenz in der Leitlinie Rechnung getragen und der s.c.-MTX-Gabe nicht den Rang einer Empfehlung gegeben, sondern sie gegenüber der oralen Gabe im Text als „vorteilhaft“ bezeichnet.

Auch die Frage inwiefern der Beginn der MTX-Therapie p.o. sein kann und dann nur bei Bedarf auf s.c. umgestellt wird, sollte in Studien untersucht werden. Hierzu ist zu bedenken, dass im Therapiealgorithmus das Prinzip des Treat to Target mit gutem Grund eine erste Evaluation des Therapieansprechens nach Beginn der Therapie mit MTX bereits nach

12 Wochen vorsieht [1]. Bis dahin sollte die MTX-Therapie die optimale Applikationsform und Dosis erreicht haben, weil sich jede Verzögerung der dann u. U. zu erfolgenden Umstellung der DMARD-Therapie negativ auf die Prognose der Erkrankung auswirkt.

Es sollte betont werden, dass die Empfehlungen der Leitlinie nur ein Gerüst für die Therapieentscheidungen sind, von der es in der Praxis sehr viele begründete Abweichungen geben kann. So ist auch immer die Patientenentscheidung mit einzubeziehen, welche u. U. die einfachere orale Therapie präferieren wird. Auf der anderen Seite gibt die s.c.-Gabe eine höhere Sicherheit gegenüber der Gefahr der versehentlichen täglichen Einnahme von MTX, was dagegen abgewogen werden muss. Die Leitlinie lässt dafür genügenden Spielraum.

Zusammenfassend sind wir der Meinung, dass die s.c.-Gabe von MTX dazu beitragen kann, die Umstellung auf die deutlich teureren b- oder tsDMARDs zu verzögern oder zu ersetzen. Die vorhandene Evidenz spricht dafür, wenn auch weitere prospektive randomisierte Studien sinnvoll wären. Trotz höherer direkter Kosten im Vergleich zur p.o.-Gabe ist die parenterale MTX-Therapie daher ein unverzichtbares Instrument zur effektiven und gleichzeitig wirtschaftlichen Therapie der RA.

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn
Für die Autoren der S2e-Leitlinie „Therapie der RA mit DMARD“

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. C. Fiehn
Praxis für Rheumatologie, Tätigkeits-
schwerpunkt Klinische Rheumatologie und
Belegarztpraxis Rheumatologie der ViDia-
Kliniken Karlsruhe am Medical Center Baden-
Baden
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden,
Deutschland
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

Interessenkonflikt. C. Fiehn gibt Vortrags- und Beraterhonorare von Abbvie, BMS, Lilly, MSD, Medac, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB an.

Literatur

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz HM, Müller-Ladner U, Nothacker M, Nüsslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony HP, Wassenberg S, Wollenhaupt J, Krüger K (2018) S2e-Leitlinie: Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77(Suppl. 2):35–53
2. Zeidler J, Zeidler H, Graf von der Schulenburg J-M (2012) Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat. Analyse von Versorgungsaspekten anhand von GKV-Routinedaten. *Z Rheumatol* 71:900–907
3. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Späthling-Mesterkemper S, Bischoff S, Zink A (2017) Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014: Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 76:50–57
4. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuijff A, van de Laar M (2004) Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31:645–648
5. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I (1989) Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 16:313–320
6. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, Blaauw AA, Bijlsma JW, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study g (2007) Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 66:1443–1449
7. Rohr MK, Mikuls TR, Cohen SB, Thorne JC, O'Dell JR (2017) Underuse of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a national analysis of prescribing practices in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:794–800
8. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P et al (2008) 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* 58:73–81
9. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, Haraoui B, Hitchon CA, Keystone EC, Jamal S, Bykerk VP, Investigators C (2016) The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75:1003–1008
10. Mainman H, McClaren E, Heycock C, Saravanan V, Hamilton J, Kelly C (2010) When should we use parenteral methotrexate? *Clin Rheumatol* 29:1093–1098
11. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X (2016) 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* 45:656–662
12. Bujor A, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT (2019) Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. (Eingereicht)

Hier steht eine Anzeige.

