

Methotrexat – Dreh- und Angelpunkt in der Therapie der rheumatoiden Arthritis

Christoph Fiehn

Aktueller Stand

Methotrexat (MTX) hat trotz des Siegeszuges der Biologika weiterhin eine Schlüsselstellung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Es ist das Medikament der ersten Wahl; jeder Patient mit einer neu diagnostizierten RA sollte es erhalten, wenn keine Kontraindikationen bestehen [1] (► **Abb. 1**). Gründe hierfür sind folgende:

- Der frühe Therapiebeginn mit MTX ist entscheidend für die Prognose hinsichtlich der radiologischen Progredienz und damit der strukturellen Veränderungen des Bewegungssystems [2].
- Bisher wurde nicht schlüssig gezeigt, dass der Biologika-Einsatz statt MTX schon bei der Diagnosestellung der RA wesentliche Vorteile hätte. Insbesondere würden in diesem Krankheitsstadium die enormen Mehrkosten die geringen Vorteile der Biologika nicht rechtfertigen.

Selbst wenn im weiteren Verlauf der Erkrankung MTX nicht mehr ausreicht und der Patient doch noch andere krankheitsmodifizierende Medikamente benötigt, behält MTX seine Schlüsselrolle: Andere DMARD (z. B. Leflunomid oder die Kombination Sulfasalazin und Hydroxychloroquin) sowie Biologika werden, sofern möglich, vorrangig in Kombination mit MTX gegeben (► **Abb. 1**). Dies ist der Grund, warum MTX im angelsächsischen Sprachraum als „anchor drug“ der RA bezeichnet wird, also übersetzt in etwa „der Dreh- und Angelpunkt“ der Therapie der RA.

Wirkmechanismus von Methotrexat

MTX ist ein Folsäureantagonist mit einer breiten Wirkung auf zelluläre Entzündungsmechanismen [3] und einigen pharmakologischen Besonderheiten. Oral gegeben wird MTX im proximalen Dünndarm vor allem durch den Protonen-gekoppelten Folat-Transporter aufgenommen [4]. Dieser hat ein pH-Optimum von 5,5, wird bei Folatmangel hoch- und durch Alkoholkonsum herunterreguliert. Außerdem konkurriert MTX dabei kompetitiv mit Folaten aus der Nahrung. Dadurch ist die orale Resorption sehr variabel. Auch bei einer wöchentlichen Dosis von 15 mg erreicht die Bioverfügbarkeit ein Plateau, das durch Dosissteigerungen nicht erhöht werden kann [5].

Subkutan gegeben ist MTX ca. 30–40% wirksamer als per oral [6]. Obwohl es im Serum eine sehr kurze Halbwertszeit von 6–8 h hat, wird es nur einmal pro Woche gegeben. Die Wirkung tritt

Was ist neu?

- **Wirkmechanismus von Methotrexat:** Der intrazelluläre Aktivierungsschritt der Polyglutamierung ist entscheidend für die Wirkung von Methotrexat in der Entzündung. Das Wissen über diesen pharmakologischen Mechanismus lässt Rückschlüsse über Faktoren zu, welche die Methotrexatwirkung fördern oder hemmen können.
- **MTX als Begleittherapie bei Biologika-Behandlung:** Die Ko-Medikation mit Methotrexat kann den Wirkverlust von Biologika durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern verhindern. Eine neue Studie zeigt, dass dafür schon deutlich geringere Dosen ausreichen als früher vermutet.
- **Kardioprotektiver Effekt von MTX:** Methotrexat reduziert die Mortalität der rheumatoiden Arthritis durch einen protektiven Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse. Neue Daten lassen vermuten, dass dieser Effekt zum Teil unabhängig von dem Ansprechen der Arthritis ist, also ein primärer Effekt auf den Pathomechanismus der Arteriosklerose existieren könnte.

nach ca. 6–8 Wochen ein. Nach Absetzen hält sie ca. 4 Wochen an. Einige dieser speziellen Eigenschaften werden durch einen intrazellulären Aktivierungsschritt des MTX-Moleküls erklärt: die Polyglutamierung. Ihr Ausmaß ist wesentlich für die Effektivität der RA-Therapie.

Nach der zellulären Aufnahme von MTX koppelt das Enzym Polyglutamyl-Synthetase bis zu 5 Glutamat-Gruppen an das MTX-Molekül. Dies führt zu einer intrazellulären Persistenz von MTX und zu einer höheren Affinität für folatabhängige Enzyme. Die MTX-Polyglutamate akkumulieren intrazellulär und erreichen nach ca. 15 Wochen einen Steady-State. Nach Absetzen von MTX werden die intrazellulären Metabolite allmählich durch die Gamma-Glutamylhydrolase abgebaut, erreichen nach 10 Wochen niedrige Werte und sind erst nach ca. 22 Wochen ganz verschwunden [7]. Diese pharmakologische Besonderheit erklärt den langsamen Wirkeintritt und die vorübergehende Persistenz der MTX-Wirkung nach Absetzen.

Allerdings ist die interindividuelle Variabilität der Polyglutamierung sehr hoch [8]. Außerdem hängt sie von externen Einflussfaktoren ab, wobei die parenterale Gabe die Rate aktiver polyglutamierter MTX-Metabolite erhöht (► **Tab. 1**).

Lange Zeit war die Bedeutung der Polyglutamierung für die klinische Effizienz von MTX nur aus der Auswertung von Querschnittsstudien geschlossen worden. Erstmals wurden nun in zwei prospektiven Untersuchungen gezeigt, dass diese Metabolisierung tatsächlich entscheidend für den MTX-Effekt sein dürfte. Bei 113 Kindern mit

Faktoren, die eine Akkumulation von polyglutamiertem MTX begünstigen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Subkutane MTX-Gabe ▶ Höhere MTX-Dosen ▶ Reduzierte renale Clearance ▶ Höheres Lebensalter
Faktoren, welche die Akkumulation von polyglutamiertem MTX reduzieren	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Per orale MTX-Gabe ▶ Rauchen ▶ NSAR-Begleittherapie

Tab. 1 Faktoren, die die Konzentration von polyglutamiertem MTX bei der RA beeinflussen [23]. Für Rauchen und die per orale MTX-Gabe wurde auch gezeigt, dass dies Prädiktoren für ein schlechteres Ansprechen auf eine MTX-Therapie im Vergleich zu Nichtrauchern bzw. subkutaner Gabe von MTX sind.

juvener idiopathischer Arthritis war die langkettige Polyglutamierung mit besserem Therapieansprechen nach 3 und 12 Monaten assoziiert [9]. In einer prospektiven Kohorte mit RA-Patienten von De Rotte et al. [10] war die kurz- und langkettige Polyglutamierung von MTX mit einer höheren Reduktion des Aktivitätsparameters DAS-28 assoziiert. Ferner wurde ein Cut-off-Wert der Polyglutamat-Konzentrationen für ein Ansprechen bestimmen. Aus methodischen Gründen wurden dabei die MTX-Polyglutamate in Erythrozyten gemessen. Polyglutamierung findet jedoch auch am Ort der Entzündung bei RA, der Synovia, statt. Beide Autoren fanden keine Assoziation zur Toxizität von MTX.

Klinische Relevanz

Das individuelle Ausmaß der intrazellulären Polyglutamierung von MTX ist mit dem Therapieansprechen assoziiert.

MTX als Begleittherapie einer Biologika-Behandlung

Der Grund, warum eine Therapie mit einem Biologikum wenn möglich in Kombination mit MTX durchgeführt werden sollte, liegt v. a. in der hemmenden Wirkung von MTX auf die Anti-Drug-Antikörperbildung gegen das Biologikum. Sicher nachgewiesen wurde dieser Effekt bei Infliximab, Adalimumab und Golimumab [11]. Vermutlich ist er in unterschiedlichem Ausmaß auch bei anderen Biologika vorhanden. Im Fall des TNF- α -Hemmers Adalimumab wurden ohne eine Begleittherapie mit MTX bei 38%, und mit einer solchen nur bei 12% Anti-Adalimumab-Antikörper im Therapieverlauf nachgewiesen [12]. Diese Antikörper neutralisieren entweder direkt die Wirkung des Medikaments oder sie reduzieren die Halbwertszeit durch Komplexbildung. Dementsprechend ist das Medikamentenüberleben der Biologika, also die Dauer wie lange eine Substanz gegeben wird, ohne MTX reduziert. Eindeutig wurde das für Adalimumab im deutschen Rabbit-Register gezeigt: Nach einem Jahr mit MTX bekamen noch ca. 65% der Patienten Adalimumab, ohne MTX nur ca. 51% [13]. Dervieux et al. [14] konnten im Falle des TNF- α -Hemmers Infliximab zeigen, dass auch dieser Effekt von der Polyglutamierung abhängig ist.

Burmester et al. untersuchten in der CONCERTO-Studie [15], welche MTX-Dosis notwendig ist, um den hemmenden Effekt auf die Anti-Drug-Antikörperbildung bei einer Kombination mit Adalimumab zu erreichen. Patienten mit relativ früher RA erhielten einmal pro Woche 2,5, 5, 10 oder 20 mg MTX p.o. in Kombination mit Adalimumab. Das Ergebnis war erstaunlich: Für den optimalen MTX-Effekt hinsichtlich klinischer Wirksamkeit und Antikörperbildung gegen Adalimumab reichten 10 mg MTX/Woche völlig aus – entgegen der sonst mindestens nötigen 15 mg/Woche. Bei niedrigeren Dosen oder gar keinem MTX war der klinische Effekt von Adalimumab deutlich geringer. Bedingt ist dies durch eine vermehrte Antikörperbildung und eine dadurch um das Doppelte erhöhte Adalimumab-Clearance [15].

Klinische Relevanz

Eine Begleittherapie mit MTX verlängert die Zeit, in der ein Medikament gegeben werden kann. Vermutlich reichen bereits niedrige Dosen aus.

Kardioprotektiver Effekt von MTX

RA-Patienten haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das in etwa dem des Diabetes mellitus entspricht [16]. Wesentliche Risikofaktoren sind die entzündliche Krankheitsaktivität der RA und andere RA-spezifische Faktoren, wie der Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine (ACPA) oder extraartikuläre Manifestationen [17, 18]. In Ratingen wurde in den frühen 1980er Jahren als erstes in Europa MTX zur RA-Behandlung eingesetzt. Diese Kohorte wurde systematisch verfolgt. Krause et al. zeigten im Jahr 2000 [19], dass bei Patienten, die auf diese Therapie ansprechen, die Mortalität deutlich reduziert ist; überwiegend aufgrund der Senkung der kardiovaskulären Ereignisse.

Seither wurde immer wieder ein positiver Effekt der Therapie mit MTX auf die Rate von kardiovaskulären Ereignissen bei RA-Patienten gezeigt. So zeigten Billi et al. [20] eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos der RA durch die MTX-Therapie auf unter 20% des Risikos von nicht mit MTX behandelten Patienten. Übertroffen wird dieser Effekt nur noch von dem der TNF-Inhibitoren, bei denen die Risikoreduktion noch deutlicher ausfällt.

Einiges spricht dafür, dass MTX einen sehr spezifischen Effekt auf die Arteriosklerose hat und der Effekt u.U. nicht alleine durch die Reduktion der Krankheitsaktivität vermittelt wird. So wurde gezeigt, dass MTX den reversen Cholesteroltransport aktiviert und damit die Bildung von Schaumzell-Makrophagen im arteriosklerotischen Prozess hemmt [21]. MTX hebt damit die

entgegengesetzte Wirkung von COX-Hemmern auf. Dieser Effekt ist Adenosin-abhängig, ein Molekül, das auch in der entzündeten Synovia durch MTX induziert wird und vermutlich für dessen wichtige entzündungshemmende und immunmodulierende Effekte verantwortlich ist.

Krause et al. [22] untersuchten nun die gleiche RA-Kohorte aus Ratingen 10–18 Jahre nach Beginn der MTX-Therapie. Das Besondere dieser Kohorte ist, dass die Patienten damals mangels anderer wirksamer Alternativen auch mit MTX weiterbehandelt wurden, wenn sie wenig oder gar nicht angesprochen haben. Wieder wird ein anhaltender protektiver Effekt von MTX auf die überwiegend kardiale Mortalität nachgewiesen. Am stärksten profitieren Patienten, die nach einem Jahr auf die Therapie ansprachen. Die Mortalität war jedoch auch bei den Patienten reduziert, die nicht mit ihrer RA auf MTX angesprochen haben. Daher könnte MTX einen direkten Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko bei RA-Patienten haben, der unabhängig von der Wirkung auf die RA ist. Ein solcher Effekt direkt auf die Arteriosklerose wird inzwischen auch in einer großen klinische Studien („Cardiovascular Inflammation Reduction Trial“; CIRT), bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ohne RA untersucht. Man darf auf das Ergebnis gespannt sein.

Klinische Relevanz

Methotrexat reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei RA – unabhängig von seiner Wirkung auf die RA selbst.

Literatur

- 1 Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. [German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm]. *Z Rheumatol* 2012; 71: 592–603
- 2 Fiehn C, Belke-Voss E, Krause D et al. Improved radiological outcome of rheumatoid arthritis: the importance of early treatment with methotrexate in the era of biological drugs. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1735–1742
- 3 Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 249–255
- 4 Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. The intestinal absorption of folates. *Annu Rev Physiol* 2014; 76: 251–274.
- 5 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 \geq 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1549–1551
- 6 Braun J, Kastner 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

- 7 Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3299–3308
- 8 Becker ML, van HL, Gaedigk R et al. Analysis of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with juvenile idiopathic arthritis: effect of route of administration on variability in intracellular methotrexate polyglutamate concentrations. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1803–1812
- 9 Calasan MB, den BE, de Rotte MC et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in juvenile idiopathic arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 402–407
- 10 de Rotte MC, den Boer E, de Jong PH et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 408–414
- 11 Jani M, Barton A, Warren RB et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 213–222
- 12 Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 921–926
- 13 Richter A, Listing J, Kekow J et al. Biologic Monotherapy: A Treatment Option for Elderly RA Patients with Multimorbid Conditions. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: Suppl. 2: S491
- 14 Dervieux T, Weinblatt ME, Kivitz A, Kremer JM. Methotrexate polyglutamation in relation to infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 908–910
- 15 Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1037–1044
- 16 Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 929–934
- 17 Kleinert S, Krueger K. Kardiovaskuläre Komorbidität uns ihre Risikofaktoren bei rheumatoide arthritis. *Z Rheumatol* 2011; 70: 464–472
- 18 Fiehn C. Rheumatoide Arthritis 2012: das kardiovaskuläre Risiko ist hoch, aber beeinflussbar. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 202–204
- 19 Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 14–21
- 20 Bili A, Tang X, Pranesh S, Bozaite R et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 355–363
- 21 Reiss AB, Carsons SE, Anwar K et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3675–3683
- 22 Krause D, Gabriel B, Herborn G et al. The positive influence of methotrexate on the mortality of patients with rheumatoid arthritis is partly independent of its effect on disease activity: results of a re-evaluation 18 years after baseline. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 395–400
- 23 Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2248–2256



Prof. Dr. med. Christoph Fiehn

ist Chefarzt am Acura-Rheumazentrum Baden-Baden
c.fiehn@acura-kliniken.com

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass er Referenten- und Autoren-honorare der Medac GmbH erhalten hat.

DOI 10.1055/s-0041-109596
Dtsch Med Wochenschr 2016; 141: 193–195
© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472