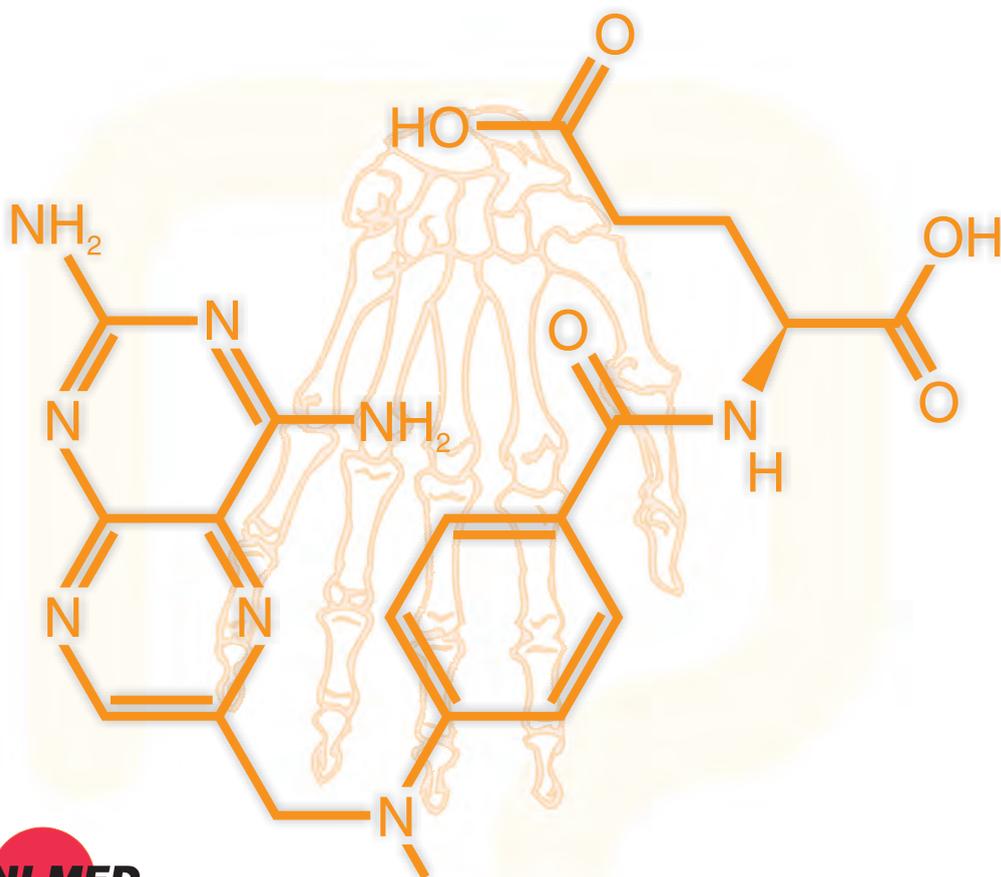


# ***Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen – Moderne Therapiekonzepte in der Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie***

**3. Auflage**

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner

unter Mitarbeit von  
Prof. Dr. Martin Aringer, Prof. Dr. Christoph Baerwald,  
Prof. Dr. Christoph Fiehn, Prof. Dr. Rebecca Fischer-Betz,  
Dr. Walter Hermann, Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann,  
Prof. Dr. Gernot Keyßer, Prof. Dr. Klaus Krüger,  
Prof. Dr. Torsten Kucharzik, Prof. Dr. Kirsten Minden,  
Dr. Daniela Neumayer, Dr. Siegfried Wassenberg,  
Dr. Inga Wellstein



**Methotrexat bei Auto-  
immunerkrankungen –  
Moderne Therapiekon-  
zepte in der Rheuma-  
tologie, Dermatologie  
und Gastroenterologie**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

**Müller-Ladner, Ulf:**

Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen – Moderne Therapiekonzepte in der Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie/Ulf Müller-Ladner.-

3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2023

ISBN 978-3-8374-6438-2

© 2007, 2023 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Der Verlag dankt den Firmen medac und Gebro Pharma AG für die Unterstützung der Produktion dieser Auflage. Der Verlag versichert, dass die Industriepartner keinerlei Einflussnahme auf den Inhalt des Buches, insbesondere auch nicht auf Therapieempfehlungen, nehmen konnten.

# Vorwort und Danksagung

---

Liebe Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Leserinnen und Leser, man mag es kaum glauben, dass fast 15 Jahre seit der ersten und 6 Jahre seit der zweiten Auflage des Buches vergangen sind. Aber wie Sie sehen, ist die Thematik rings um unser "Universalmedikament" Methotrexat in der Entzündungsmedizin trotz oder gerade wegen der zahlreichen inzwischen zugelassenen Medikamente nach wie vor hochaktuell und spannend. Auch die meisten Autorinnen und Autoren sind der Thematik und dem Buch treu geblieben, einige neue und vor allem junge Kolleginnen und Kollegen sind als Co-Autoren der exzellenten Kapitel hinzugekommen. Ein besonderer Gruß geht an Sie, liebe Leserinnen und Leser, von Herrn Prof. Rau, dem Mitbegründer des Buches. Seine ursprüngliche Intention eines umfassenden Werkes rings um Methotrexat als Monotherapie und als Kombinationspartner, welches alle Fragen für die klinische Praxis nach aktuellstem Stand des Wissens beantwortet und Ihnen als täglicher Begleiter dienen soll, spiegelt sich auch weiterhin auf jeder Seite wider.

Wir hoffen, auch mit dieser 3. Auflage Ihre Vorstellungen und Wünsche zu erfüllen.

Giessen/Bad Nauheim, im Frühjahr 2023

Für die Autorinnen und Autoren  
Ihr Ulf Müller-Ladner

*Gewidmet Herrn Dr. Matthias Wulfmeyer, im Namen und Gedenken aller Autorinnen und Autoren.*

***Hinweis:** In diesem Buch stehen die geschlechtsneutralen Begriffe für Personen wie "Patient(en)" und andere (außer bei eindeutiger Geschlechtsdifferenzierung) bei ihrer Verwendung stets gleichbedeutend für alle Patienten und andere (m/w/d)*

# Autoren

---

## Herausgeber

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner  
Justus-Liebig-Universität Giessen  
Abt. Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Kerckhoff-Klinik GmbH  
Benkestraße 2-8  
61231 Bad Nauheim

## Autoren

Prof. Dr. Martin Aringer  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
an der Technischen Universität Dresden  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Leiter des Bereiches Rheumatologie  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
*Kap. 6.*

Prof. Dr. Christoph Baerwald  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Department für Innere Medizin, Neurologie und  
Dermatologie  
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
Leiter der Sektion Rheumatologie  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig  
*Kap. 3.*

Prof. Dr. Christoph Fiehn  
ACURA Rheumazentrum Baden-Baden  
Rotenbachtalstraße. 5  
76530 Baden-Baden  
*Kap. 2.*

Prof. Dr. Rebecca Fischer-Betz  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
*Kap. 11.*

Dr. Walter Hermann  
Justus-Liebig-Universität Giessen  
Abt. Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Kerckhoff-Klinik GmbH  
Benkestraße 2-8  
61231 Bad Nauheim  
*Kap. 1.*

Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann  
Klinik für Dermatologie  
Uniklinik Köln  
Kerpener Straße 62  
50937 Köln  
*Kap. 8.*

Prof. Dr. Gernot Keyßer  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medi-  
zin II  
Leiter des Arbeitsbereiches Rheumatologie  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)  
*Kap. 10.*

Prof. Dr. Klaus Krüger  
Praxiszentrum St. Bonifatius  
St. Bonifatius Straße 5  
81541 München  
*Kap. 4.*

Prof. Dr. Torsten Kucharzik  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastro-  
enterologie  
Klinikum Lüneburg  
Bögelstraße. 1  
21339 Lüneburg

*Kap. 9.*

Prof. Dr. Kirsten Minden  
Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin und  
Universitätsmedizin Charité Berlin, Klinik für  
Rheumatologie und Immunologie  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

*Kap. 7.*

Dr. Daniela Neumayer  
Klinik für Dermatologie  
Uniklinik Köln  
Kerpener Straße 62  
50937 Köln

*Kap. 8.*

Dr. Siegfried Wassenberg  
Rheumazentrum Ratingen  
und  
Rheumaklinik - Fachklinik 360°  
Rosenstraße 2  
40882 Ratingen

*Kap. 5.*

Dr. Inga Wellstein  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Department für Innere Medizin, Neurologie und  
Dermatologie  
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
Leiter der Sektion Rheumatologie  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig

*Kap. 3.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>13</b>
1.1.	Heutige Stellung des Methotrexat in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis	13
1.2.	Geschichte der Methotrexat-Behandlung	13
1.2.1.	Die Anfänge	13
1.2.2.	Frühe offene Studien bei der rheumatoiden Arthritis	14
1.2.3.	Placebokontrollierte Kurzzeitstudien	15
1.2.4.	Vergleichsstudien mit nur noch selten gebrauchten Basistherapeutika	16
1.2.4.1.	Metaanalyse früher DMARD-Vergleichsstudien	18
1.2.5.	Bewertung der potentiellen Methotrexat-Toxizität	18
1.3.	Empfehlungen bzw. Leitlinien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis	19
1.4.	Literatur	20
<b>2.</b>	<b>Pharmakologie von Methotrexat</b>	<b>23</b>
2.1.	Struktur	23
2.2.	Resorption und Applikationsform	23
2.3.	Pharmakokinetik und Metabolisierung	24
2.4.	Wirkmechanismus	25
2.5.	Folsäure-Supplementation	27
2.6.	Methotrexat-Wirkung als Kombinationspartner von Biologika	28
2.7.	Genetische Marker als Prädiktoren der Methotrexat-Wirkung	28
2.8.	Wechselwirkungen	29
2.9.	Dosierung im Alter und bei Niereninsuffizienz	31
2.10.	Literatur	32
<b>3.</b>	<b>Methotrexat-Monotherapie der rheumatoiden Arthritis</b>	<b>34</b>
3.1.	Effektivität in Langzeitstudien	34
3.1.1.	Langzeit-Beobachtungsstudien	34
3.1.2.	Beeinflussung der Lebenserwartung und Ratinger Langzeitstudie	35
3.2.	Wirksamkeit im Alter, Steroid-Spareffekt	36
3.3.	Beeinflussung der funktionellen Kapazität	36
3.4.	Behandlungsdauer als Indikator der Wirksamkeit	37
3.5.	Vergleich mit Leflunomid	37
3.6.	Methotrexat-Monotherapie vs. Triple-Therapie	38
3.7.	Vergleich mit Biologika	38
3.7.1.	Etanercept	38
3.7.2.	Adalimumab	39
3.7.3.	Abatacept	40
3.7.4.	Tocilizumab	41
3.8.	Neue Substanzen, <i>Small Molecules</i>	41
3.8.1.	Tofacitinib	41
3.8.2.	Baricitinib	42
3.8.3.	Upadacitinib	42
3.8.4.	Filgotinib	42
3.8.5.	Nebenwirkungen von JAK-Inhibitoren	42
3.9.	Literatur	43

<b>4.</b>	<b>Methotrexat als Bestandteil von Kombinationstherapien bei rheumatoider Arthritis</b>	<b>45</b>
4.1.	Studien zu heute nicht mehr bzw. kaum noch angewendeten MTX-csDMARD-Kombinationen	45
4.1.1.	Azathioprin und D-Penicillamin / Bucillamin	45
4.1.2.	Gold	46
4.1.3.	Ciclosporin A	46
4.2.	Studien zu häufig verwendeten MTX-csDMARD-Kombinationen	47
4.2.1.	Leflunomid	47
4.2.2.	Dreifachkombination MTX + SSZ + HCQ (O'Dell-Schema)	48
4.2.3.	Kombinationen MTX + SSZ und MTX + HCQ / MTX + CQ	50
4.2.4.	Studien mit Verwendung des COBRA-Schemas	51
4.3.	Studien zur Kombination Methotrexat + TNF-Inhibitor	52
4.3.1.	Infliximab	52
4.3.2.	Etanercept	53
4.3.3.	Adalimumab	54
4.3.4.	Certolizumab pegol und Golimumab	56
4.4.	Studien zur Kombination von Methotrexat mit Non-TNF-Biologika	57
4.5.	Studien zur Kombination von Methotrexat mit JAK-Inhibitoren	61
4.6.	Literatur	63
<b>5.</b>	<b>Beeinflussung der Röntgenprogression durch Methotrexat</b>	<b>68</b>
5.1.	Röntgenprogression in offenen Langzeitstudien	68
5.2.	Vergleich der Progression vor und während Methotrexat-Behandlung	69
5.3.	Vergleich der Progression unter Methotrexat mit der unter anderen Basistherapeutika	70
5.3.1.	Vergleich mit Azathioprin	70
5.3.2.	Vergleich mit Auranofin	70
5.3.3.	Vergleich mit Aurothiomalat	71
5.3.4.	Vergleich mit Sulfasalazin	71
5.3.5.	Vergleich mit Leflunomid	71
5.3.6.	Vergleich mit verschiedenen anderen DMARDs	71
5.4.	Vergleich Methotrexat / Placebo bezüglich Progressionshemmung	72
5.5.	Vergleich Methotrexat / Biologika oder Small Molecules (JAK-Inhibitoren) bezüglich Progressionshemmung	72
5.6.	Literatur	76
<b>6.</b>	<b>Methotrexat bei Spondylarthritiden, Vaskulitiden und Kollagenosen</b>	<b>79</b>
6.1.	Spondylarthritiden	79
6.1.1.	Psoriasis-Arthritis	79
6.2.	Arteritiden und Vaskulitiden	80
6.2.1.	Riesenzellarteriitis	80
6.2.2.	Vaskulitiden kleiner und mittelgroßer Gefäße	80
6.3.	Kollagenosen	81
6.3.1.	Systemischer Lupus erythematodes	81
6.3.2.	Systemische Sklerose	81
6.3.3.	Poly- und Dermatomyositis	82
6.3.4.	Mischkollagenosen	82

6.4.	Zusammenfassung .....	82
6.5.	Literatur .....	83
<b>7.</b>	<b>Methotrexat im Kindes- und Jugendalter</b>	<b>85</b>
7.1.	Wirksamkeit bei der juvenilen idiopathischen Arthritis .....	85
7.2.	Juvenile idiopathische Arthritis-assoziierte Uveitis .....	87
7.3.	Prädiktoren für ein Therapieansprechen bei der juvenilen idiopathischen Arthritis .....	88
7.4.	Dosis und Applikationsform von Methotrexat in der Kinderrheumatologie .....	89
7.5.	Verträglichkeit von Methotrexat .....	90
7.6.	Therapiedauer und -treue .....	92
7.7.	Literatur .....	93
<b>8.</b>	<b>Methotrexat bei dermatologischen Indikationen</b>	<b>95</b>
8.1.	Wirkmechanismen von Methotrexat in der Haut .....	95
8.2.	Methotrexat in der Therapie der Psoriasis vulgaris .....	95
8.2.1.	Methotrexat als Monotherapie bei chronischer Plaque-Psoriasis .....	95
8.2.2.	Methotrexat bei anderen Formen der Psoriasis .....	96
8.2.2.1.	Psoriasis pustulosa und Nagelpsoriasis .....	96
8.2.3.	Methotrexat in Kombination mit anderen Therapeutika .....	97
8.2.3.1.	Kombination mit externen Therapeutika .....	97
8.2.3.2.	Kombinationen mit systemischen Therapeutika .....	98
8.2.4.	Psoriasis-spezifische Sicherheitsaspekte der Anwendung von Methotrexat .....	99
8.3.	Methotrexat in der Therapie der zirkumskripten Sklerodermie .....	101
8.4.	Methotrexat in der Therapie bullöser Dermatosen .....	101
8.4.1.	Bullöses Pemphigoid und verwandte Erkrankungen .....	101
8.4.2.	Pemphigus vulgaris .....	102
8.5.	Methotrexat in der Therapie der atopischen Dermatitis .....	102
8.6.	Methotrexat in der Therapie seltener Hauterkrankungen .....	102
8.7.	Literatur .....	103
<b>9.</b>	<b>Methotrexat in der Gastroenterologie</b>	<b>105</b>
9.1.	Methotrexat bei Morbus Crohn .....	105
9.2.	Methotrexat bei Colitis ulcerosa .....	107
9.3.	Wirkmechanismus von Methotrexat bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen .....	108
9.4.	Nebenwirkungen einer Methotrexat-Therapie bei gastrointestinalen Erkrankungen .....	108
9.5.	Risiko-Management beim Einsatz von Methotrexat bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen .....	108
9.6.	Methotrexat bei anderen gastroenterologischen Erkrankungen .....	109
9.7.	Zusammenfassung .....	109
9.8.	Literatur .....	110
<b>10.</b>	<b>Nebenwirkungen von Methotrexat</b>	<b>112</b>
10.1.	Toxizität von Methotrexat im Vergleich zu anderen Basistherapeutika .....	112
10.2.	Prädiktoren der Methotrexat-Toxizität .....	112
10.3.	Gastrointestinale Nebenwirkungen .....	113
10.3.1.	Hepatotoxizität .....	113
10.4.	Pulmonale Toxizität .....	114

10.5.	Hämatologische Toxizität .....	114
10.6.	Nebenwirkungen an Haut, Schleimhäuten und Subcutis .....	115
10.7.	Infektionen .....	115
10.8.	Arzneimittelinteraktionen .....	116
10.9.	Kanzerogenität .....	116
10.10.	Teratogenität und Schwangerschaftsverlauf .....	116
10.11.	Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit vom Applikationsweg und der Begleitmedikation ..	117
10.12.	Zusammenfassung .....	117
10.13.	Literatur .....	117
<b>11.</b>	<b>Methotrexat und Familienplanung</b>	<b>122</b>
11.1.	Planung einer Schwangerschaft .....	122
11.2.	Zeugung .....	122
11.3.	Konsequenzen nach (versehentlicher) Anwendung in der Schwangerschaft .....	123
11.4.	Stillzeit .....	123
11.5.	Literatur .....	123
<b>12.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>124</b>
	<b>Index</b>	<b>126</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Heutige Stellung des Methotrexat in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Das erst Mitte der 1980er Jahre als neues Basistherapeutikum der rheumatoiden Arthritis (RA) verbreitet eingeführte Methotrexat (MTX) hat sich bei vergleichenden Prüfungen gegen andere Basistherapeutika als gleichwertig oder überlegen erwiesen. Es hemmt die radiologische Progression, induziert Heilungen von Erosionen und wirkt lebensverlängernd. In Langzeitstudien zeigte MTX eine geringere Abbruchrate und damit eine längere "Medikamenten-Überlebensdauer" als andere krankheitsmodifizierende Substanzen.

Bis heute ist MTX weltweit das wichtigste und am häufigsten verordnete Basistherapeutikum bei der RA und wird von den meisten Fachgesellschaften als erstes DMARD (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) empfohlen. Diese Stellung verdankt es

- seiner guten Wirksamkeit und relativ geringen Toxizität
- der einfachen Applikationsweise, oral oder parenteral, und
- der Möglichkeit, die Dosis individuellen Bedürfnissen in einem weiten Bereich anzupassen

MTX hat sich zudem als bedeutendste Komponente verschiedener Kombinationsbehandlungsschemata der RA etabliert, da es die Wirksamkeit anderer DMARDs verstärkt. Aus der Kombination mit TNF-Inhibitoren ist es nicht wegzudenken. Erst in der Kombination mit MTX erweist sich die TNF-Hemmung als klinisch wirksamer als die Monotherapie mit MTX oder Biologika. MTX hemmt auch die Bildung von Antikörpern, die die Halbwertszeit und den Wirkspiegel eines Biologikums reduzieren. In Registerdaten findet sich auch eine erhöhte Therapietreue der Patienten unter Biologikabehandlung (62).

Darüber hinaus bildet MTX auch für die Psoriasis-Arthritis (PsA) und die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) den Eckstein der Behandlung. Schließ-

lich wurde und wird es bei entzündlichen Myopathien, Kollagenosen wie dem SLE und verschiedenen Vaskulitiden als Substitut anderer Immunmodulatoren und/oder wegen seines steroidsparenden Effektes eingesetzt.

## 1.2. Geschichte der Methotrexat-Behandlung

### 1.2.1. Die Anfänge

In den 1940er Jahren wurde die Bedeutung der Folsäure für die Funktion hämatopoetischer Zellen erkannt. Eine Hemmung der Folsäure sollte sich also zur Tumorthherapie eignen. Das 1947 synthetisierte Folsäure-Analogon Aminopterin war durch kompetitive Hemmung der Folsäure zytostatisch wirksam (1) und wurde schon 1948 bei der kindlichen Leukämie erfolgreich eingesetzt (2). Im gleichen Jahr wurde der weniger toxische Folsäure-Antagonist 4-Amino-10-Methyl-Folsäure, das Methotrexat, synthetisiert (3).

1951 publizierten Jimenez-Diaz et al. den Einsatz des Zytostatikums Stickstoff-Lost bei der RA (4). Schon im gleichen Jahr berichtete Gubner (5) über die Aminopterin-Behandlung von acht Patienten mit chronischen Gelenkentzündungen. Unter täglich 1-2 mg Aminopterin oral besserten sich die Symptome von fünf RA-Patienten schnell, bei einem Kranken mit PsA heilten die Psoriasis-Effloreszenzen rasch ab. Während wegen der anbrechenden Steroid-Ära die Untersuchungen bei rheumatischen Erkrankungen zunächst nicht weiter verfolgt wurden, übernahm Rees Aminopterin in täglichen Dosen von 0,5-1 mg zur Therapie schwerer Psoriasisfälle und berichtete 1954 und 1959 über wesentliche Besserung bei ca. 80 % von 171 bzw. 229 Patienten (6, 7). In den folgenden Jahren erwies sich MTX in täglichen Dosen von 2,5 mg bei der Psoriasis als ebenso wirksam aber weniger toxisch als Aminopterin (8, 9).

Da hohe Einzeldosen tierexperimentell weniger toxisch waren als verteilte niedrige Dosen (10) und die Toxizität der Expositionsdauer direkt proportional erschien (11), empfahl Roenigk 1965 eine wöchentliche orale Einzeldosis von 25 mg (12), ggf. verteilt auf drei gleiche Portionen im Abstand von je 12 Stunden (13).