

Inhaltsverzeichnis

	Einleitung	13
1.1.	Heutige Stellung des MTX in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis	13
1.2.	Geschichte der MTX-Behandlung	13
1.2.1.	Die Anfänge	13
1.2.2.	Frühe offene Studien bei der rheumatoiden Arthritis (RA)	14
1.2.3.	Placebo-kontrollierte 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 MTX-Toxizität	18
1.3.	Empfehlungen bzw. Leitlinien zur Therapie der RA	19
1.4.	Literatur	20
	Pharmakologie von Methotrexat	23
2.1.	Struktur	23
2.2.	Resorption und Applikationsform	23
2.3.	Pharmakokinetik und Metabolisierung	24
2.4.	Wirkmechanismus	26
2.5.	Folat-Gabe	27
2.6.	MTX-Wirkung als Kombinationspartner von Biologika	28
2.7.	Genetische Marker als Prädiktoren der MTX-Wirkung	28
2.8.	Literatur	29
	Methotrexat-Monotherapie der rheumatoiden Arthritis	31
3.1.	Effektivität in Langzeitstudien	31
3.1.1.	Langzeit-Beobachtungsstudien	31
3.1.2.	Beeinflussung der Lebenserwartung und Rater Longitudinalstudie	32
3.2.	Wirksamkeit im Alter, Steroid-Spareffekt	33
3.3.	Beeinflussung der funktionellen Kapazität	33
3.4.	Behandlungsdauer als Indikator der Wirksamkeit	34
3.5.	Vergleich mit anderen DMARDs	34
3.5.1.	Vergleich mit Leflunomid	34
3.6.	MTX-Monotherapie vs. Tripeltherapie	35
3.7.	Vergleich mit Biologika	35
3.7.1.	Etanercept	35
3.7.2.	Adalimumab	36
3.7.3.	Abatacept	37
3.7.4.	Tocilizumab	38
3.8.	Neue Substanzen, <i>Small Molecules</i>	38
3.8.1.	Tofacitinib	38
3.9.	Literatur	39

Methotrexat als Bestandteil von Kombinationstherapien bei rheumatoider Arthritis

41

4.1.	Studien zu heute nur noch selten angewendeten MTX-kDMARD-Kombinationen	41
4.1.1.	Azathioprin und D-Penicillamin/Bucillamin	41
4.1.2.	Gold	42
4.1.3.	Cyclosporin A (CSA)	42
4.2.	Studien zu vielverwendeten MTX-kDMARD-Kombinationen	44
4.2.1.	Leflunomid (LEF)	44
4.2.2.	Dreifachkombination MTX + SSZ + HCQ (O'Dell-Schema)	45
4.2.3.	Kombinationen MTX + SSZ und MTX + HCQ/MTX + CQ	46
4.2.4.	Studien mit Verwendung des COBRA-Schemas	47
4.3.	Studien zur Kombination MTX + TNF-Inhibitor	48
4.3.1.	Infliximab (INX)	48
4.3.2.	Etanercept (ETC)	50
4.3.3.	Adalimumab (ADM)	52
4.3.4.	Certolizumab pegol (CEZ) und Golimumab (GOM)	53
4.4.	Studien zur Kombination von MTX mit Non-TNF-Biologika	54
4.5.	Literatur	58

Beeinflussung der Röntgenprogression durch Methotrexat

63

5.1.	Röntgenprogression in offenen Langzeitstudien	63
5.2.	Vergleich der Progression vor und während MTX-Behandlung	64
5.3.	Vergleich der Progression unter MTX mit der unter anderen Basistherapeutika	65
5.3.1.	Vergleich mit Azathioprin	65
5.3.2.	Vergleich mit Auranofin	65
5.3.3.	Vergleich mit Aurothiomalat	66
5.3.4.	Vergleich mit Sulfasalazin	66
5.3.5.	Vergleich mit Leflunomid	66
5.3.6.	Vergleich mit verschiedenen anderen DMARDs	67
5.4.	Vergleich MTX/Placebo bezüglich Progressionshemmung	67
5.5.	Vergleich MTX/Biologika bezüglich Progressionshemmung	67
5.6.	Literatur	70

Methotrexat bei Spondylarthritis, Vaskulitiden und Kollagenosen

73

6.1.	Spondylarthritis	73
6.1.1.	Psoriasisarthritis	73
6.2.	Arteritiden und Vaskulitiden	74
6.2.1.	Riesenzellerarteriitis	74
6.2.2.	Vaskulitiden kleiner und mittelgroßer Gefäße	74
6.3.	Kollagenosen	75
6.3.1.	Systemischer Lupus erythematoses	75
6.3.2.	Systemische Sklerose	75
6.3.3.	Poly- und Dermatomyositis	76
6.3.4.	MCTD	76
6.4.	Zusammenfassung	77
6.5.	Literatur	77

	Methotrexat im Kindes- und Jugendalter	79
7.1.	Wirksamkeit bei der JIA	79
7.2.	JIA-assoziierte Uveitis	81
7.3.	Prädiktoren für ein Therapieansprechen bei der JIA	82
7.4.	Dosis und Applikationsform von MTX in der Kinderrheumatologie.....	83
7.5.	Verträglichkeit von MTX.....	85
7.6.	Therapiedauer und -treue	86
7.7.	Literatur	87
	Methotrexat bei dermatologischen Indikationen	89
8.1.	Wirkmechanismen von Methotrexat in der Haut	89
8.2.	Methotrexat in der Therapie der Psoriasis vulgaris.....	89
8.2.1.	Methotrexat als Monotherapie bei chronischer Plaque-Psoriasis	89
8.2.2.	Methotrexat bei anderen Formen der Psoriasis	90
8.2.2.1.	Psoriasis pustulosa und Nagelpsoriasis	90
8.2.3.	Methotrexat in Kombination mit anderen Therapeutika	91
8.2.3.1.	Kombination mit externen Therapeutika	91
8.2.3.2.	Kombinationen mit systemischen Therapeutika	92
8.2.4.	Psoriasis-spezifische Sicherheitsaspekte der Anwendung von Methotrexat.....	93
8.3.	Methotrexat in der Therapie der zirkumskripten Sklerodermie.....	94
8.4.	Methotrexat in der Therapie bullöser Dermatosen	94
8.4.1.	Bullöses Pemphigoid und verwandte Erkrankungen	94
8.4.2.	Pemphigus vulgaris	95
8.5.	Methotrexat in der Therapie der atopischen Dermatitis	95
8.6.	Literatur	96
	Methotrexat in der Gastroenterologie	98
9.1.	Einleitung	98
9.2.	Methotrexat bei Morbus Crohn.....	98
9.3.	Methotrexat bei Colitis ulcerosa.....	100
9.4.	Nebenwirkungen einer Methotrexat-Therapie bei gastrointestinalen Erkrankungen	100
9.5.	Risiko-Management beim Einsatz von Methotrexat bei CED	101
9.6.	Methotrexat bei anderen gastroenterologischen Erkrankungen	102
9.7.	Zusammenfassung	102
9.8.	Literatur.....	102
	Nebenwirkungen von Methotrexat	104
10.1.	Toxizität von MTX im Vergleich zu anderen Basistherapeutika.....	104
10.2.	Prädiktoren der MTX-Toxizität	104
10.3.	Gastrointestinale Nebenwirkungen	105
10.3.1.	Hepatotoxizität	105
10.4.	Pulmonale Toxizität.....	106
10.5.	Hämatologische Toxizität	107
10.6.	Nebenwirkungen an Haut, Schleimhäuten und Subcutis	107
10.7.	Infektionen.....	108
10.8.	Arzneimittelinteraktionen.....	108

10.9.	Kanzerogenität	108
10.10.	Teratogenität und Schwangerschaftsverlauf.....	109
10.11.	Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit vom Applikationsweg und der Begleitmedikation...	109
10.12.	Zusammenfassung	110
10.13.	Literatur.....	110
	Abkürzungsverzeichnis	114
	Index	116