

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	13
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
Pharmakologie von Methotrexat	23
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
Methotrexat-Monotherapie der rheumatoiden Arthritis	34
3.1. Effektivität in Langzeitstudien	34
3.1.1. Langzeit-Beobachtungsstudien	34
3.1.2. Beeinflussung der Lebenserwartung und Raterger 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

	Methotrexat als Bestandteil von Kombinationstherapien bei rheumatoider Arthritis	45
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
	Beeinflussung der Röntgenprogression durch Methotrexat	68
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
	Methotrexat bei Spondylarthritiden, Vaskulitiden und Kollagenosen	79
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 erythematoses	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
	Methotrexat im Kindes- und Jugendalter	85
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
	Methotrexat bei dermatologischen Indikationen	95
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
	Methotrexat in der Gastroenterologie	105
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
	Nebenwirkungen von Methotrexat	112
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
	Methotrexat und Familienplanung	122
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
	Abkürzungsverzeichnis	124
	Index	126