

Subkutane Performance von Methotrexat



Eindeutiger Überblick

Methotrexat ist ein seit Jahrzehnten routinemäßig eingesetzter und sehr geschätzter Wirkstoff. Neben der patientenindividuellen Dosierung steht in der Regel auch die Frage nach der passenden Applikationsform im Raum. Dass diese über den Therapieerfolg entscheiden kann, zeigt die Zusammenstellung der folgenden Studien.

Im Mittelpunkt der Betrachtung steht die Gegenüberstellung der oralen und subkutanen Applikation in unterschiedlichen Therapiesituationen.

1 Subkutan zu Therapiebeginn 4

Bioverfügbarkeit.....	4
Klinische Wirksamkeit.....	5
Therapiekontinuität.....	6
Biologika-Einsatz.....	7
Verträglichkeit.....	8

2 Wechsel von oral zu subkutan 9

Pharmakologie.....	9
Klinische Wirksamkeit.....	10
Therapiekontinuität.....	11

3 Wechsel von subkutan zu oral und zurück 12

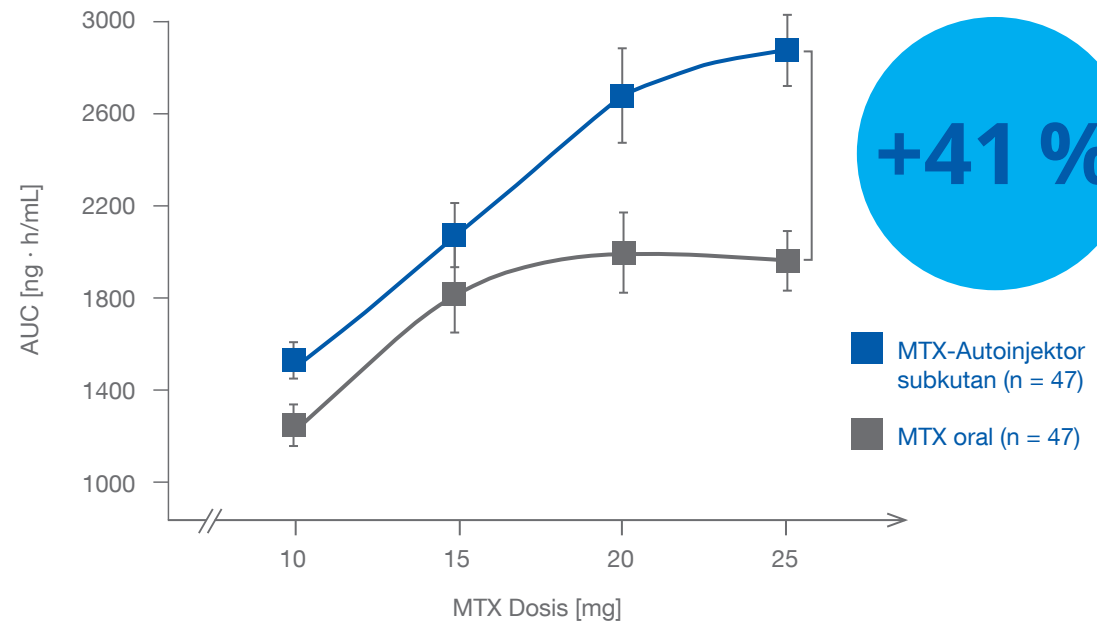
Remissionserhalt.....	12
-----------------------	----

1
SUBKUTAN ZU
THERAPIEBEGINN
• Bioverfügbarkeit

+ 41 %

Subkutanes MTX bietet verlässlich hohe Bioverfügbarkeit

Bioverfügbarkeit von MTX in Abhängigkeit von Dosierung und Applikationsform entsprechend einer 12-wöchigen, open-label, Cross-over Pharmakokinetik-Studie¹.

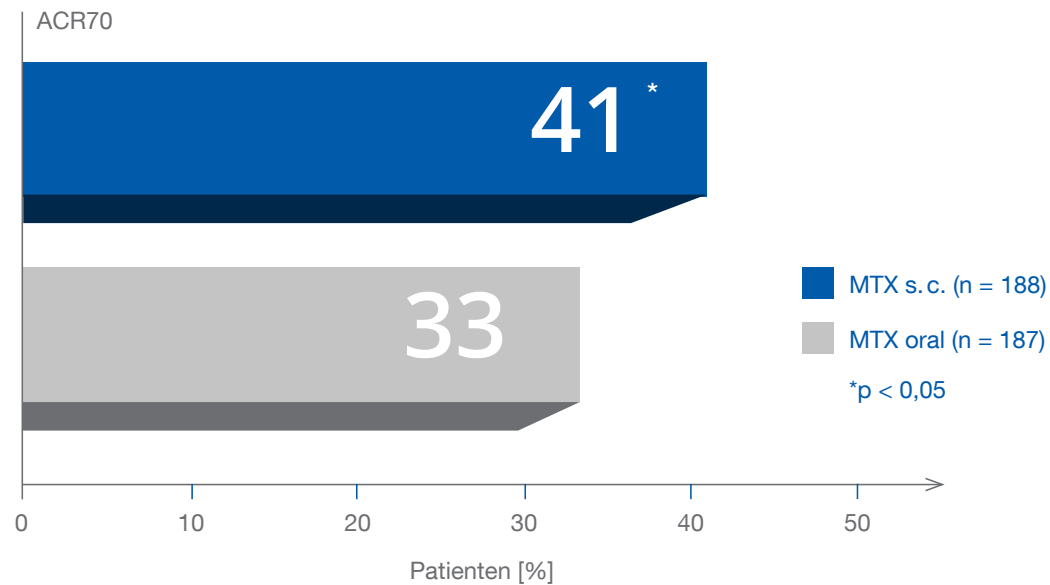


FAZIT

- Die Bioverfügbarkeit ist gegenüber der oralen Gabe bis zu 41 % überlegen.
- Die orale MTX-Gabe führt im Vergleich zur subkutanen Gabe ab einer Dosis von 15 mg nicht zu ansteigenden MTX-Plasmaspiegeln („Plateau-Effekt“).

Besseres ACR70-Ansprechen unter subkutanem gegenüber oralem MTX

ACR70-Ansprechrates von 375 RA-Patienten nach 24 Wochen in einer 6-monatigen, multizentrischen Doppelblind-Studie (Phase IV)².



1
SUBKUTAN ZU
THERAPIEBEGINN
• Klinische Wirksamkeit

Überlegene
Wirksamkeit

FAZIT

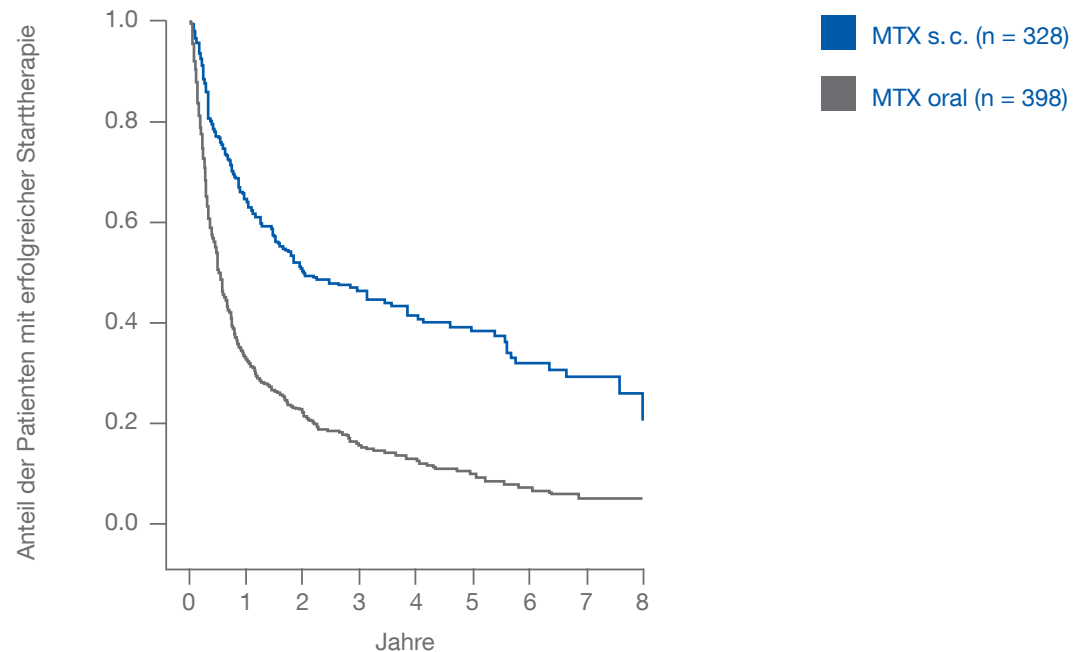
- Bei gleicher Dosis (15 mg) ist die subkutane Applikation von Methotrexat signifikant wirksamer als die orale Gabe.

1
SUBKUTAN ZU
THERAPIEBEGINN
• **Therapiekontinuität**

**Besseres
Drug
Survival**

Subkutanes MTX überzeugt jahrelang in der Therapiekontinuität

Kontinuitätsraten von initial subkutanem vs. oralem MTX in einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie (Canadian Early Arthritis Cohort, CATCH) an MTX-naiven Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 5,2 Monaten³.

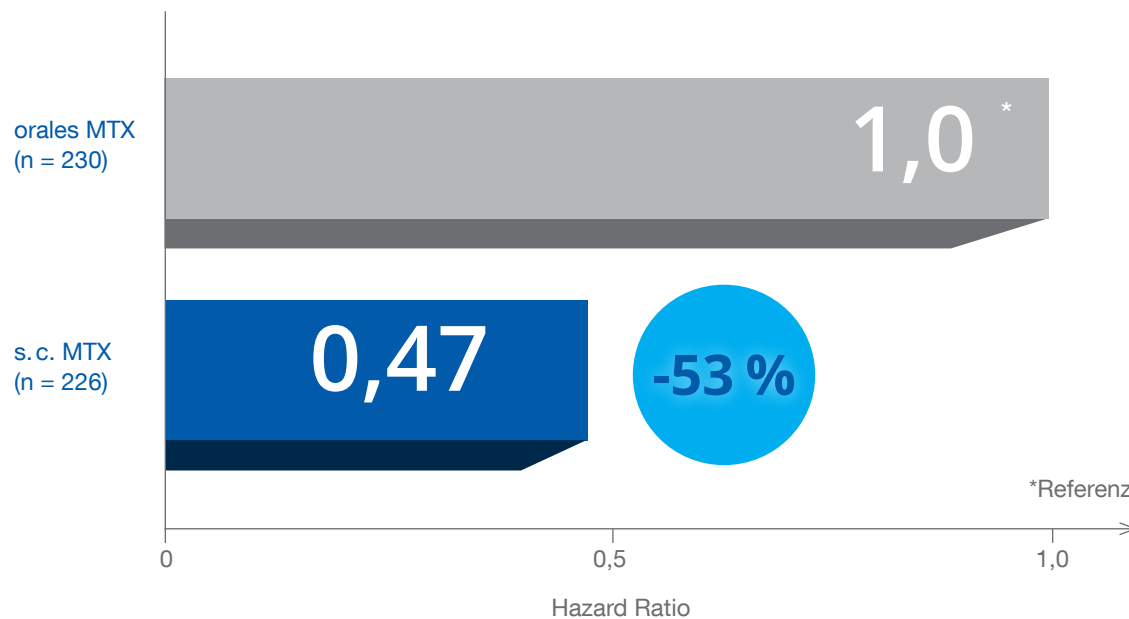


FAZIT

• Bei initial subkutaner MTX-Gabe höhere Therapiekontinuität gegenüber der oralen Gabe.

Frühzeitiger MTX-Einsatz verzögert ersten Biologika-Einsatz

Wahrscheinlichkeit für einen Biologika-Einsatz bei initialer Behandlung mit subkutaner MTX-Monotherapie oder oraler MTX-Monotherapie im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie (Canadian Early Arthritis Cohort, CATCH) an Patienten mit früher RA. Beobachtungszeitraum 3 Jahre⁴.



1
SUBKUTAN ZU
THERAPIEBEGINN
• Biologika-Einsatz

-53 %

FAZIT

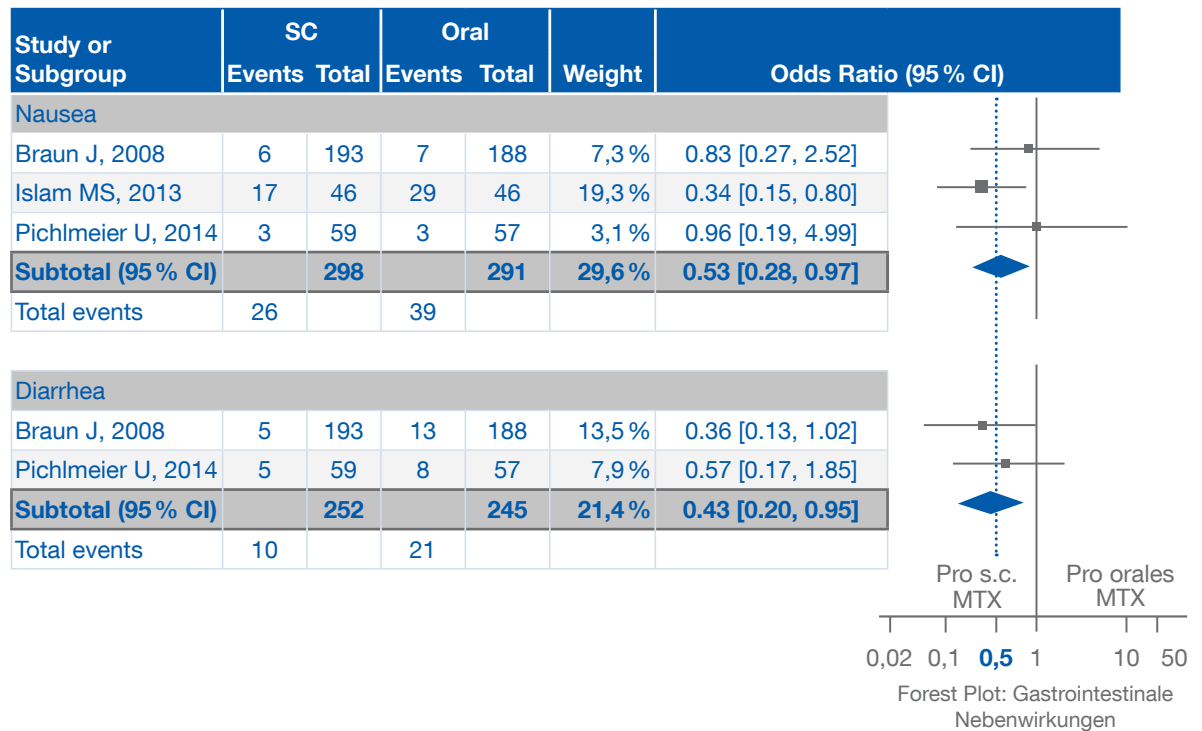
- Bei Patienten, die mit subkutanem MTX behandelt wurden, war die Wahrscheinlichkeit einer Biologika-Therapie nur halb so hoch wie bei Patienten, die eine orale MTX-Therapie erhielten.

1
SUBKUTAN ZU
THERAPIEBEGINN
• Verträglichkeit

+ 50 %

Verträglichkeit spricht für subkutanes MTX

Systematische Metaanalyse randomisierter klinischer Studien und randomisierter Cross-over-Studien zum Vergleich von parenteralem MTX vs. oralem MTX bei RA-Patienten und gesunden Personen⁵.



FAZIT

- Signifikante Verbesserung der Verträglichkeit mit erfolgreicher Reduktion von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhö um die Hälfte.

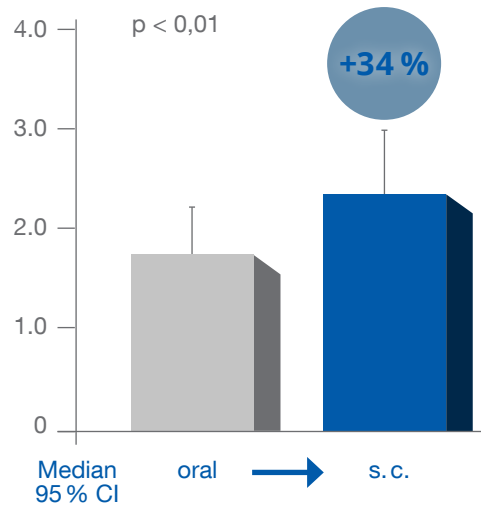
Einfluss auf den Wirkmechanismus

2 WECHSEL VON ORAL ZU SUBKUTAN

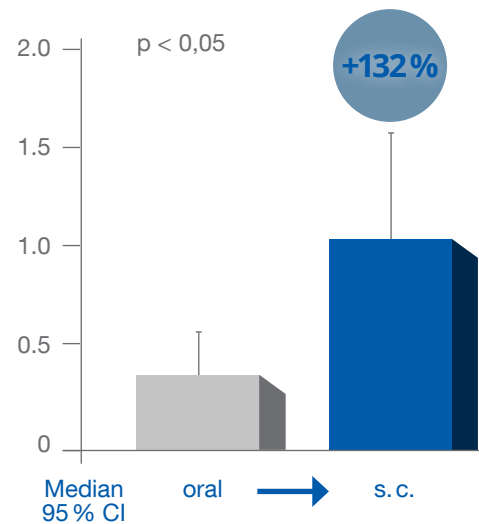
• Pharmakologie

Untersuchung zur Bildung von glutaminiertem Methotrexat bei 10 RA-Patienten vor und 9 Wochen nach Änderung der Applikationsform⁶.

Langkettige MTX-Polyglutamate
MTXPG₃ [nmol/L · mg]



Sehr langkettige MTX-Polyglutamate
MTXPG₄₋₅ [nmol/L · mg]



Anstieg hoch-aktiver MTX-Polyglutamate

FAZIT

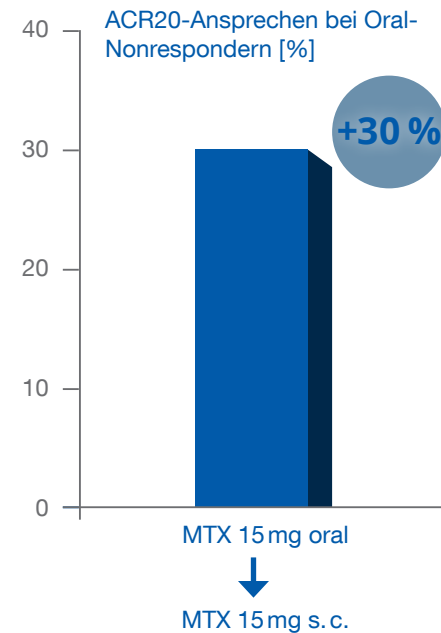
- Die parenterale Applikation erhöht die intrazelluläre Konzentration von hochaktiven, langkettigen und sehr langkettigen MTX-Polyglutamaten (MTXPG₃, MTXPG₄₋₅).

2
**WECHSEL VON ORAL
ZU SUBKUTAN**
• Klinische Wirksamkeit

+ 30 %

Subkutane Darreichung füllt therapeutische Lücke

ACR20-Ansprechen in Woche 24 nach Therapieanpassung (Wechsel von oral zu subkutan) bei Oral-Nonrespondern in Woche 16 (n = 30)².

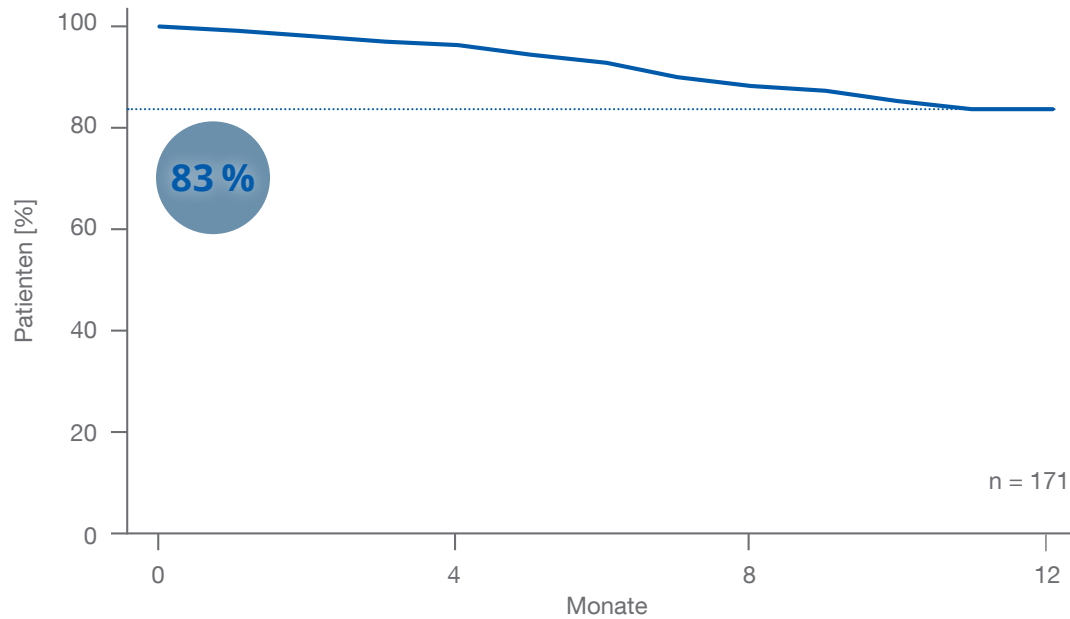


FAZIT

- 30 % der Oral-Nonresponder erreichen nach Umstellung auf eine dosisgleiche subkutane Therapie ein ACR20-Ansprechen.

Subkutane Darreichung ermöglicht Therapiefortführung nach oralem Versagen

Kontinuitätsraten von subkutanem MTX bei RA-Patienten mit oralem MTX-Versagen in einer retrospektiven Beobachtungsstudie⁷.



2
**WECHSEL VON ORAL
ZU SUBKUTAN**
• Therapiekontinuität

83 %

FAZIT

- Hohe Therapiekontinuität mit subkutanem Methotrexat nach oralem MTX-Versagen.

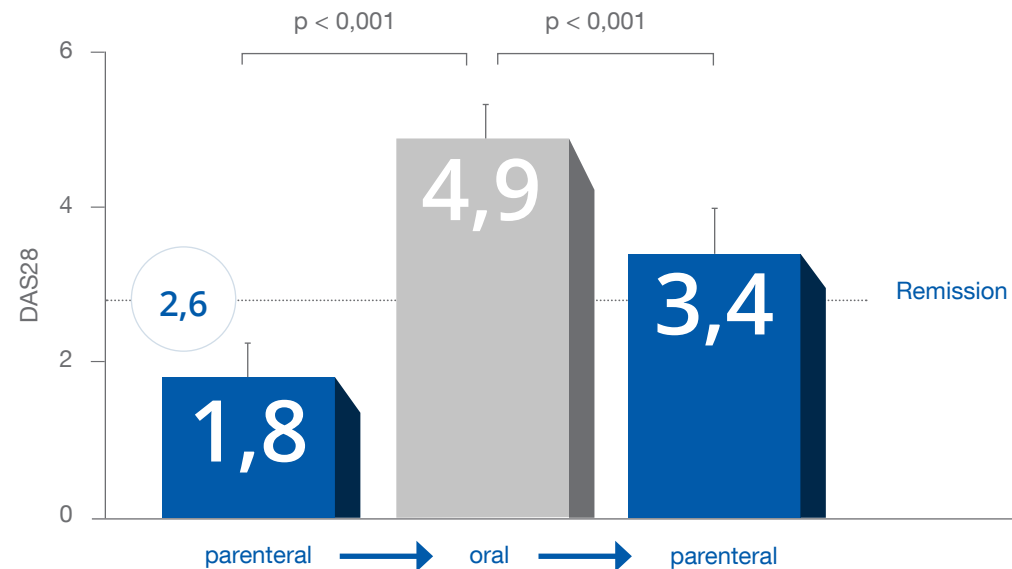
3 WECHSEL VON SUBKUTAN ZU ORAL UND ZURÜCK

- Remissionserhalt

Schub-
prophylaxe

Parenterales MTX in der Remission beibehalten lohnt sich

Retrospektive Studie zur Prüfung der Aufrechterhaltung einer klinischen Remission bei einem Wechsel von parenteralem MTX auf orales MTX mit anschließender Rückkehr zu parenteralem MTX⁸.



FAZIT

- Die Umstellung der Applikationsform von parenteral auf oral führte bei 16 % der Patienten (8/49) nach durchschnittlich 6 Wochen (3–10 Wochen) zu einem Schub.
- Bei diesen Patienten führte die Rückkehr auf die parenterale Applikationsform zu einer klinisch relevanten Verbesserung im DAS28 ($> 1,2$), doch wurden die ursprünglich guten Werte nicht wieder erreicht.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1 SUBKUTAN ZU THERAPIEBEGINN

Bioverfügbarkeit + 41 %
Klinische Wirksamkeit **Überlegene Wirksamkeit**
Therapiekontinuität **Besseres Drug Survival**
Biologika-Einsatz - 53 %
Verträglichkeit + 50 %

2 WECHSEL VON ORAL ZU SUBKUTAN

Pharmakologie **Anstieg hochaktiver
MTX-Polyglutamate**
Klinische Wirksamkeit + 30 %
Therapiekontinuität **83 %**

3 WECHSEL VON SUBKUTAN ZU ORAL UND ZURÜCK

Remissionserhalt **Schubprophylaxe**

Referenzen

- 1 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 ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1549–51
- 2 Braun J, Kästner 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(1): 73–81
- 3 Moura CS, Schieir O, Valois MF et al. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis methotrexate management: results from a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(8):1104–1111
- 4 Gottheil S, Pope J, Schieir O et al. Comparing initial treatment strategies with methotrexate on first use of biologic therapy: results from the Canadian Early Arthritis Cohort [abstract OP0179]. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (suppl. 2)
- 5 Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. 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* 2016; 45(6): 656–62
- 6 Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(12): 2337–45
- 7 Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *Scand J Rheumatol* 2014; 43(6): 470–6
- 8 Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(8): 756–7

metex® PEN 7,5 mg / 10 mg / 12,5 mg / 15 mg / 17,5 mg / 20 mg / 22,5 mg / 25 mg / 27,5 mg / 30 mg Injektionslösung im Fertigpen. *Wirkstoff:* Methotrexat-Dinatrium. **Zusammensetzung:** 1 Fertigpen mit 0,15 ml/ 0,20 ml/ 0,25 ml/ 0,30 ml/ 0,35 ml / 0,40 ml/ 0,45 ml/ 0,50 ml/ 0,55 ml/ 0,60 ml Lösung enthält 7,5 mg/ 10 mg/ 12,5 mg/ 15 mg/ 17,5 mg/ 20 mg/ 22,5 mg/ 25 mg/ 27,5 mg/ 30 mg Methotrexat. *Sonstige Bestandteile:* Natriumchlorid, Natriumhydroxid-Lösung 5%, Salzsäure 0,37%, Wasser für Injektionszwecke.

metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze *Wirkstoff:* Methotrexat-Dinatrium. **Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 50 mg Methotrexat (als Methotrexat-Dinatrium). 1 Fertigspritze mit 0,15 ml/ 0,20 ml/ 0,25 ml/ 0,30 ml/ 0,35 ml/ 0,40 ml/ 0,45 ml/ 0,50 ml/ 0,55 ml/ 0,60 ml enthält 7,5 mg/ 10 mg/ 12,5 mg/ 15 mg/ 17,5 mg/ 20 mg/ 22,5 mg/ 25 mg/ 27,5 mg/ 30 mg Methotrexat. *Sonstige Bestandteile:* Natriumchlorid, Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete: Aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten; polyarthritische Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war. Leichter bis mittelschwerer Morbus Crohn, allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei Erwachsenen, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Schwere Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen. **PEN:** Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten, die für systemische Therapieformen in Frage kommen.

Fertigspritze: Schwere therapieresistente behindernde Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörungen / Leberinsuffizienz; Alkoholabusus; schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30ml/min); vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkshypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie; schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienzsyndrome; Ulzera der Mundhöhle und bekannte Ulzera des Magen-Darm-Traktes; Schwangerschaft, Stillzeit; gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen. **Warnhinweis:** metex PEN / metex FS darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis, Psoriasis arthropathica und Morbus Crohn nur einmal wöchentlich angewendet werden. Eine fehlerhafte Dosierung kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, führen. **Nebenwirkungen:** Wichtigste Nebenwirkungen sind Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Auftreten und Schweregrad hängen von Dosierung und Häufigkeit der Anwendung ab. Da es auch bei niedrigerer Dosierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine regelmäßige Überwachung durch den Arzt in kurzen zeitlichen Abständen unerlässlich. **Infektionen:** Gelegentlich: Pharyngitis. Selten: Infektionen einschließl. Reaktivierung inaktiver chronischer Infektionen, Sepsis, Konjunktivitis. **Neubildungen:** Sehr selten: Lymphom. **Blut, Lymphsystem:** Häufig: Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie. Gelegentlich: Panzytopenie. Sehr selten: Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarkdepression, lymphoproliferative Erkrankungen. Eosinophilie (Häufigkeit nicht bekannt). **Immunsystem:** Selten: Allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Hypogammaglobulinämie. **Stoffwechsel, Ernährung:** Gelegentlich: Manifestation eines Diabetes mellitus. **Psychiatrisch:** Gelegentlich: Depressionen, Verwirrtheit. Selten: Stimmungsschwankungen. **Nervensystem:** Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Verschläfenheit. Gelegentlich: Schwindel. Sehr selten: Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesie/ Hypoästhesie, Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus, akute aseptische Meningitis, Lähmungen. Enzephalopathie/ Leukenzephalopathie (Häufigkeit nicht bekannt). **Augen:** Selten: Sehstörungen. Sehr selten: Sehverschlechterung, Retinopathie. **Herz:** Selten: Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade. **Gefäße:** Selten: Hypotonie, thromboembolische Ereignisse. **Atemwege, Brustraum, Mediastinum:** Häufig: Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft verbunden mit Eosinophilie. Symptome, die auf potenziell schwere Lungenschädigungen (interstitielle Pneumonitis) hinweisen: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit, Fieber. Selten: Lungenfibrose, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Kurzatmigkeit, Asthma bronchiale, Pleuraerguss. Epistaxis, pulmonale alveoläre Blutung (Häufigkeit nicht bekannt). **Gastrointestinaltrakt:** Sehr häufig: Stomatitis, Dyspepsie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen. Häufig: Ulzerationen der Mundschleimhaut, Diarrhö. Gelegentlich: Ulzerationen und Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Enteritis, Erbrechen, Pankreatitis. Selten: Gingivitis. Sehr selten: Hämatemesis, Hämatorrhö, toxisches Megakolon. **Leber, Galle:** Sehr häufig: Abnorme Leberfunktionswerte (ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht). Gelegentlich: Leberzirrhose, Leberfibrose, Leberverfettung, Verminderung von Serumalbumin. Selten: Akute Hepatitis. Sehr selten: Leberversagen. **Haut, Unterhaut:** Häufig: Exantheme, Erytheme, Pruritus. Gelegentlich: Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Hautulzera, Herpes Zoster, Vaskulitis, herpetiforme Hauteruptionen, Urtikaria. Selten: Verstärkte Pigmentierung, Akne, Petechien, Ekchymose, allergische Vaskulitis. Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie. Exfoliation der Haut/ exfoliative Dermatitis (Häufigkeit nicht bekannt). **Skelettmuskulatur, Bindegewebe, Knochen:** Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Osteoporose. Selten: Stressfraktur. Osteonekrose des Kiefers, sekundär zu lymphoproliferativen Erkrankungen (Häufigkeit nicht bekannt). **Niere, Harnwege:** Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Harnblase, Nierenfunktionsstörungen, Miktionsstörungen. Selten: Niereninsuffizienz, Oligurie, Anurie, Elektrolytstörungen. Proteinurie (Häufigkeit nicht bekannt). **Geschlechtsorgane, Brustdrüse:** Gelegentlich: Entzündungen und Ulzerationen der Vagina. Sehr selten: Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen, vaginaler Ausfluss. **Allgemein, Verabreichungsort:** Selten: Fieber, Wundheilungsstörungen. Sehr selten: Lokale Schädigungen (Bildung von sterilem Abszess, Lipodystrophie) an der Injektionsstelle nach intramuskulärer oder subkutaner Anwendung. Asthenie, Nekrose an der Injektionsstelle, Ödem (Häufigkeit nicht bekannt). Subkutane Anwendung von MTX ist lokal gut verträglich; nur leichte örtliche Hautreaktionen wie Brennen, Erythem, Schwellung, Verfärbung, Pruritus, starker Juckreiz, Schmerzen, die im Laufe der Behandlung abnehmen. *Verschreibungspflichtig. medac GmbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Deutschland. Stand 09/2024*

Service

Mit unserem umfangreichen Service- und Therapieangebot möchten wir Ihnen bestmögliche Optionen für eine enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit bieten — um so den Therapieerfolg Ihrer Patienten zu unterstützen und Ihnen in allen Bereichen der Therapie zur Seite zu stehen.





*exklusiv als metex® PEN verfügbar

medac GmbH

Theaterstr. 6, 22880 Wedel

Telefon +49 4103 8006-316, Fax +49 4103 8006-331

www.metex-pen.de, www.metex-fs.de | contact@medac.de