

METHOTREXAT

ANWENDUNG UND PITFALLS

Adrian Forster, Diessenhofen

Stefan Zinnenlauf, Zürich

75-jährige Patientin

PA:

- Nephrektomie wg Hydronephrose 1946
- Endometriumkarzinom Figo I 1986
- Arterielle Hypertonie seit 10 Jahren,
behandelt mit Atenolol
- Nikotinabusus 15 PY

75-jährige Patientin

März 2000:

- Seit 1 Woche starke Schmerzen des Schulter- und Beckengürtels und des Nackens
- Nachtschmerzen, Morgensteifigkeit
- Schlechtes Allgemeinbefinden, Müdigkeit, Gewichtsverlust 5kg, subfebrile Temperatur
- Häufig Augenrötungen

75-jährige Patientin

Befunde:

- Gänslen positiv, keine Synovitiden palpabel, leichte DD Muskulatur
- BSR 69 mm/h, CRP 29 mg/l, Hb 10.9 g/dl, α -Globuline leicht erhöht
Rheumafaktor 14 IE/ml (<20), ANA neg.
- Rö Thorax, Sono Abdomen, Koloskopie, Skelettszintigrafie, TEE, BK normal

DD Polymyalgisches Syndrom

- Polymyalgia rheumatica, Riesenzellarteriitis
- Rheumatoide Arthritis mit spätem Beginn
- Pseudorheumatoide Form einer Pyrophosphat-ablagerungserkrankung (Chondrokalzinose)
- Akute oedematöse Alterspolyarthrit (RS₃PE-syndrom)
- Seronegative Spondarthropathie mit spätem Beginn
- Andere Vaskulitiden und Kollagenosen
- Neoplasie

75-jährige Patientin

Diagnose:

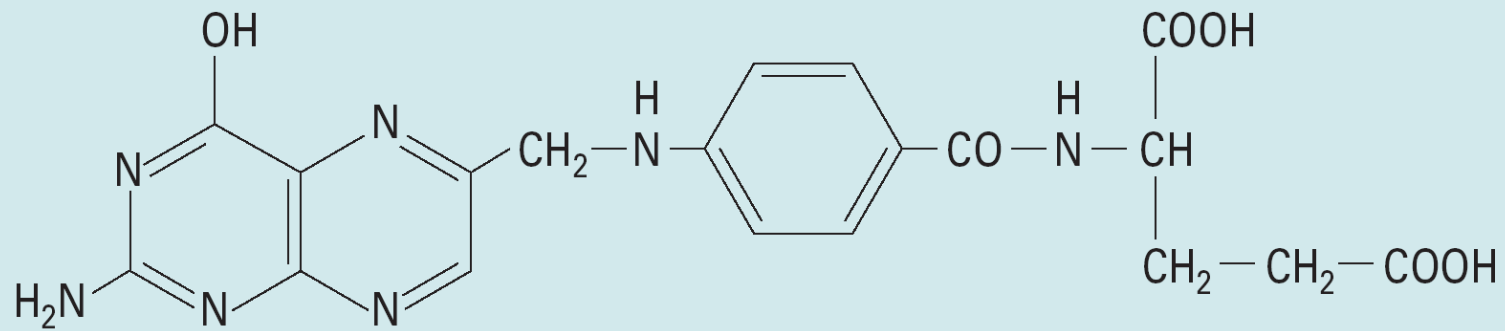
Polymyalgia rheumatica

Verlauf:

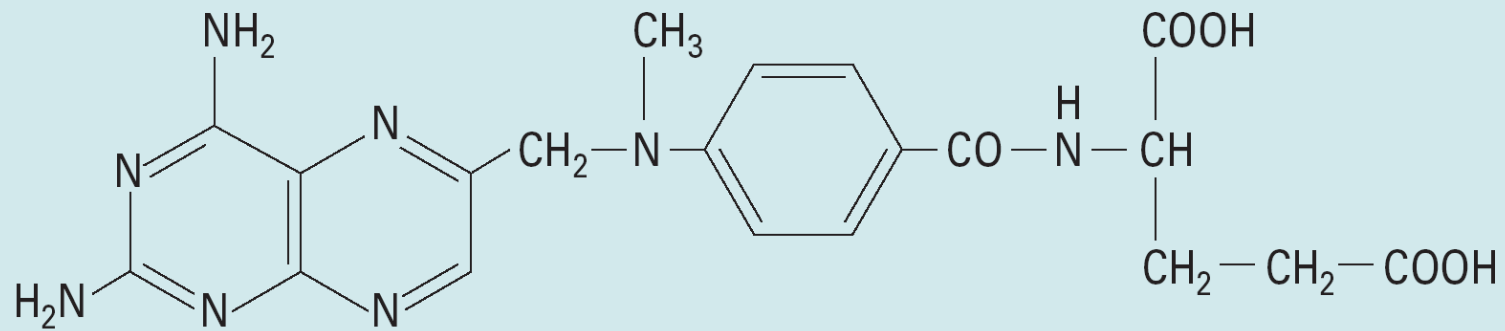
- Unter 50mg PRN dramatische Besserung aller Symptome
- BSR 8mm/h, unter PRN 15mg/d
- Sept 2000: prox. Muskelschwäche, normale BSR, Hb, neg Steroidtrial; Vd.a. Steroidmyopathie, Beginn mit MTX

METHOTREXAT

- Indikationen / Wirkmechanismus
- Kontraindikationen
- Vorabklärungen
- Dosierung und Verabreichung
- Kontrolluntersuchungen



Folic acid



Methotrexate

Wirkungsmechanismus

- **Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase:**
Hemmung der Nukleinsäuresynthese (Purinsynthese) → Antientzündliche Wirkung
- **Hemmung der AICAR-Transformylase:**
Adenosinfreisetzung → Antientzündliche Wirkung

Pharmakokinetik/-dynamik

- **Bioverfügbarkeit**
Perorale Gabe: 20-90% (starke interindividuelle Schwankungen)
Parenterale Gabe (sc., im., iv.): Fast 100%
- **Bindung** zu ca. 50% an Albumin
- **Ausscheidung**
Renal 80-90% und hepatobiiär 10-20%
- Lange intrazelluläre **Verweildauer** als Polyglutamat
- **Wirkungseintritt** frühestens nach 4-6 Wo

**Therapie möglichst parenteral
beginnen!**

**Perorale Gabe erst dann versuchen,
wenn suffiziente Wirkung erzielt
worden ist**

Pharmakokinetik/-dynamik

- **Bioverfügbarkeit**
Perorale Gabe: 20-90% (starke interindividuelle Schwankungen)
Parenterale Gabe (sc., im., iv.): Fast 100%
- **Bindung** zu ca. 50% an Albumin
- **Ausscheidung**
Renal 80-90% und hepatobiiär 10-20%
- Lange intrazelluläre **Verweildauer** als Polyglutamat
- **Wirkungseintritt** frühestens nach 4-6 Wo

Dosierung

- **Beginn** mit 7.5 bis 15 mg und **Steigerung** in Wochenschritten von +2.5 bis +5 mg (individuell) bis zur **Maximaldosis** von 25 mg wöchentlich
- **1x wöchentliche Gabe:**
Bestes Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkungen

**Dosis nicht auf mehrere Wochetage
verteilen!**

(Hohe Letalität bei täglicher Einnahme)

Folsäuresupplemente

- **Vorteile**

- Bessere subjektive Verträglichkeit (vor allem gastrointestinal)
- Weniger Hepatopathien
- Möglicherweise geringeres kardiovaskuläres Risiko

- **Nachteil**

Diskrete Verringerung der Methotrexat-Wirkung

Folsäuresupplemente

- **Folsäure**

Folvite[®] 1 mg 1 x 1-2 pro Tag oder
Acidum folicum[®] 5 mg 1-3 x 1 pro
Woche

- **Folinsäure**

(Leucovorin[®]): Nur bei Intoxikationen
oder in anderen Ausnahmefällen

Indikationen

- Rheumatoide Arthritis
- Kollagenosen
- Seronegative Spondarthropathien
- Juvenile idiopathische Arthritis
- Vaskulitiden
- Hautpsoriasis

Kontraindikationen

- Übermäßiger Alkoholkonsum
- Lebererkrankungen (Hepatitis, Leberzirrhose, Leberinsuffizienz)
- Knochenmarkserkrankungen (Zytopenien)
- Konzeption (auch Männer), Schwangerschaft und Stillen
- HIV-Infektion (relativ)

Methotrexat auch bei HBs-Antigen-Trägern ohne Transaminasen-erhöhung kontraindiziert!

Kontraindikationen

- Übermäßiger Alkoholkonsum
- Lebererkrankungen (Hepatitis, Leberzirrhose, Leberinsuffizienz)
- Knochenmarkserkrankungen (Zytopenien)
- Konzeption (auch Männer), Schwangerschaft und Stillen
- HIV-Infektion (relativ)

**Methotrexat mindestens 3 Monate vor
geplanter Schwangerschaft stoppen!**

Kontraindikationen

- Übermäßiger Alkoholkonsum
- Lebererkrankungen (Hepatitis, Leberzirrhose, Leberinsuffizienz)
- Knochenmarkserkrankungen (Zytopenien)
- Konzeption (auch Männer), Schwangerschaft und Stillen
- HIV-Infektion (relativ)

Vorsichtsmassnahmen

- **Niereninsuffizienz** (Dosis anpassen)
- **Vorbestehende Lungenerkrankung**
(fibrosierende Alveolitis bei rheumatoider Arthritis)
- **Begleittherapie** nicht zu stark immunsuppressiv
- **Pausieren bei Infektverdacht**
(perioperativ kein Pausieren erforderlich)
- **Keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen**

Begleittherapie nicht zu stark immunsuppressiv:

- Nicht mehr als 1 **zusätzliches** immunsuppressives **Basismedikament**
- **Steroidtherapie** möglichst tief dosieren (Prednison < 20 mg/d)
- Bei starker Immunsuppression **Pneumocystis-carinii-Prophylaxe**

Abklärungen vor Therapie

- Hb, MCV, Lc (inkl. Diff.) und Tc
- Kreatinin, Transaminasen, alkal. Phosphatase und Albumin
- HBV- und HCV-Serologie
- Thoraxröntgenaufnahme
- Fakultativ: Ec-Folsäure, Vit. B12, Ferritin, HIV-Serologie, Mantoux-Probe, Lufu mit CO-Diff.kapazität

Impfungen vor Therapie

- **Pneumokokken**
- **Influenza** (jährlich)

Ueberwachung während Therapie

Hb, Lc, Tc und Transaminasen

- Bis 2. Monat nach Erreichen der Enddosierung: **2-wöchentlich**
- Ab 3. Monat nach Erreichen der Enddosierung: **2-3-monatlich**

Ueberwachung während Therapie

MCV und Kreatinin

- Bis 2. Monat nach Erreichen der Enddosierung: **monatlich**
- Ab 3. Monat nach Erreichen der Enddosierung: **2-3-monatlich**

Albumin

- **6-monatlich**

75-jährige Patientin

- unter MTX 15mg / Woche i.m. und 7.5mg PRN stabiler, problemloser Verlauf
- Sept 03: Omarthritis, Coxitis, Synovitis MCP bds, Anti-CCP-Antikörper 2360E/ml (<30)

Diagnose: Rheumatoide Arthritis mit spätem Beginn

Therapie:

- Intraartikuläre Steroidinjektionen
- Methotrexat → 25mg / Woche

75-jährige Patientin

Verlauf:

Unter MTX 25mg/w, PRN 5mg/d vollständige
Suppression der Krankheitsaktivität

Feb 2005: Dyspnoe NYHA II-III, Thorax Rx
unauffällig; Lufu: leichte Restriktion, FEV1/VC
62%, no CO-Diffusionskapazität

METHOTREXAT

- Nebenwirkungen
- Komplikationen
- Abbruchkriterien
- Interaktionen

Nebenwirkungen

Meist dosisabhängig

- Nausea, Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe
- Haarausfall
- Stomatitis
- Unspezifische neuropsychische Symptome
- Erhöhte Infektneigung
- Zunahme der Rheumaknotenbildung

Nebenwirkungen

Hepatopathie:

Wiederholte Transaminasenerhöhungen
oder Albuminabfall:

Leberbiopsie zu erwägen

Regelmässige Kontrollen von Trans-
aminasen und Albumin stets normal: Auch
bei langjähriger Therapie weder
Leberversagen noch Leberzirrhose zu
befürchten

Nebenwirkungen

Zytopenien (am häufigsten Leukopenie und megaloblastäre Anämie)

Eine leichte Lymphopenie (sehr häufig) ist Ausdruck der gewünschten Wirkung

Nebenwirkungen

Methotrexat-Pneumonitis:

- Symptome der Hypersensitivitäts-Pneumonitis (idiosynkratisch): Belastungsdyspnoe, unproduktiver Husten und (später) Fieber
- Eine normale Thoraxröntgenaufnahme schliesst eine Hypersensitivitäts-Pneumonitis aus
- Bei Verdacht auf Pneumonitis oder Pneumonie immer Erreger suchen inkl. BAL

Interaktionen

**Knochenmarksdepression
durch zusätzliche Gabe von
Folsäureantagonisten
(z. B. Co-Trimoxazol)**

Interaktionen

Kaum von klinischer Relevanz:

- **Salizylate** und andere sich an Albumin bindende Substanzen verdrängen Methotrexat aus der Albuminbindung und erhöhen dadurch die Serumkonzentration
- **Antimalarika** vermindern die intestinale Resorption von Methotrexat po.
- **Antibiotika** erhöhen die intestinale Resorption von Methotrexat po.