

Methotrexat

von <[Martin Kaatz](#)>

Methotrexat (MTX) ist ein Antimetabolit der Folsäure, das als Immunsuppressivum und Zytostatikum wirkt. Das gegenüber Folsäure gering abgewandelte Molekül hat eine 105mal höhere Affinität an die Dihydrofolat-Reduktase und hemmt darüber die Nukleinsäuresynthese. Die Bioverfügbarkeit hängt von der Art der Aufnahme ab und beträgt bei oraler Administration nur 2/3 gegenüber subkutaner Gabe. MTX ist zu 70% an Plasmaproteine gebunden und wird hepatisch inaktiviert. Überwiegend renale und geringe biliäre Elimination von Ausgangsverbindung und Metaboliten.

Handelsname (HN): Lantarel[®], Metex[®].

Hersteller: Wyeth, medac.

Packungsgrößen: Tabletten: 10/30 Tbl Lantarel[®] 7,5mg (N1/N3), 10/30 Tbl Lantarel[®] 10mg (N1/N3), 10/30/50/100 Tbl Metex[®] 2,5mg (N1/N2/N2/N3), 10/30/50 Tbl Metex[®] 7,5/10mg (N1/N2/N2), Injektionslösung in Fertigspritzen (s.c. [außer 25 mg], i.m., i.v.): 1/5/10 Fertigspritze(n) Lantarel[®] 7,5/10/15/20/25mg (N1/N2/N3), 1/10 Fertigspritze(n) Metex[®] 7,5mg (N1/N3), 1/5/10 Fertigspritze(n) Metex[®] 10/15/20/25mg (N1/N2/N3).

Indikationen mit dermatologischem Bezug: Maligne Lymphome, Arthritis psoriatica, schwere Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis); wirksam (off-label-use) bei Kollagenosen (Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Systemische Sklerodermie), Sarkoidose u.a.

Kontraindikationen: Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff, schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, vorbestehende Knochenmarkdepression, dritter Raum (Pleuraerguss, Aszites), erhöhter Alkoholkonsum, schwere Infekte, Kinderwunsch, Schwangerschaft, Stillzeit, Geschwüre des Magen-Darm-Traktes. Keine gleichzeitige Applikation von Medikamenten, die ebenfalls einen Mangel an Folsäure verursachen (z.B. Sulfonamide, Co-Trimoxazol).

Nebenwirkungen: Überempfindlichkeitsreaktionen, Knochenmarks-suppression (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie), ausgeprägte Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Sepsis, Tubulusschädigung, Zystitis, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Depressionen, Wundheilungsstörungen, Haarausfall, erhöhte Photosensitivität, Pneumonitis, Alveolitis; langfristig Leberfibrose und -zirrhose. Ein sicherer statistischer relevanter Zusammenhang zu einer erhöhten Rate an opportunistischen Infektionen und malignen Neoplasien ließ sich unter MTX allein nicht nachweisen.

Wechselwirkungen: Erhöhte Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von NSAR, Metamizol, Phenytoin, Barbituraten, Tetrazyklinen, Chloramphenicol, Sulfonamiden, p-Aminobenzoessäure, p-Aminohippursäure; erhöhte Hepatotoxizität bei Kombination mit Retinoiden; höheres Risiko nicht-melanozytärer Hauttumoren bei Kombination mit PUVA; Langzeit-UVB-Therapie, Cyclosporin und Langzeitkortikosteroidtherapie.

Dosierung: Individuelle Dosisanpassung. Empfohlene Initialdosis: 5-15mg/Woche. Empfohlene Erhaltungsdosis 5-22,5mg/Woche. Schemata:

A) Tripledosis-Wochenschema (Weinsteinschema zur Reduktion der Toxizität) MTX-Tabletten im 12-Stunden-Intervall über 3 Dosierungen mit 5 oder 7,5mg in wöchentlichen Zyklen.

B) Orale Einmaldosis mit maximal 25mg.

C) Parenterale Einmalgabe (s.c., i.m.): Oft 10-15mg ausreichend. Die Dosis ist im weiteren Verlauf anzupassen.

Antidot Kalziumfolinat (Leukoverin®). Bei Entwicklung einer megaloblastären Anämie kann im MTX-freien Intervall 5mg Folsäure/d appliziert werden.

Hinweise/Warnungen: Cave: Kontrazeption bei Frauen und Männern (bis 3 Monate nach der letzten Einnahme), MTX kann die Spermatogenese auch irreversibel schädigen, eine Beratung bezüglich einer Spermakonservierung sollte erfolgen. Alkohol sollte während der Therapie strikt gemieden werden.

Therapieüberwachung: Vor Therapie: Hepatitis B- und C- sowie HIV-Serologie, aminoterminals Propeptid von Typ III Prokollagen, Blutbildkontrolle (auch Thrombozyten), Urinstatus und Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, ggf. Clearance), Leberwerte (einschließlich γ -GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase). Unter Therapie (im 1. Monat jede Woche, Monat 2-3: 14-tägig, ab 4. Monat alle 2-3 Monate) Blutbildkontrolle (auch Thrombozyten), Urinstatus und Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, ggf. Clearance), Leberwerte (einschließlich γ -GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase). Sonografie der Leber vor Therapie und nach Beginn jährlich. Nach kumulativer Dosis von 1,5-2g MTX (nach 1-2 Jahren): Kontrolle des aminoterminalen Propeptid von Typ III Prokollagen, ggf. Leberbiopsie in Absprache mit dem Hepatologen (bei Risikopatienten auch vor Therapiebeginn). Röntgen-Thorax vor der Therapie, Kontrolle (ggf. auch Spiral-CT) bei akuter Dyspnoe und unproduktivem Husten (Risiko der Lungenfibrose bei Psoriasis allerdings kleiner als bei der Rheumatoïdarthritis, die mit MTX behandelt wird).

Literatur

Bailin P, Tindall J, Roenigk H et al. Is methotrexate therapy for psoriasis carcinogenic? A modified retrospective-prospective analysis. *J Am Medical Association* 1997; 232:359-62.

Bertino J. Rescue techniques in cancer chemotherapy: Use of leucovorin rescue agents after methotrexate treatment. *Semin Oncol* 1977; 4:203-16.

Choi HK, Herman MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1173-7.

Dubertret L. Methotrexate in dermatology and rheumatology. *Joint Bone Spine* 2005; 72:104-5.

Faber S, Diamond LK, Mercer RD. Temporary remissions in acute leukaemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238:787-9.

Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years experience with low-dose longterm treatment. *J Europ Acad Dermatol Venerol* 2000; 14:382-8.

Viguiet M, Allez M, Zagdanski AM et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology* 2004; 40:452-8.

Zachariae H, Sogaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, histological and serological studies, a further 10-year follow-up. *Dermatology* 1996; 192:343-6.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)

