Empfehlung Basistherapie Methotrexat

VORBEMERKUNG:

Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, die einer Basistherapie bedürfen, sollten mindestens einmal pro Jahr durch einen Facharzt für Rheumatologie konsiliarisch gesehen werden.
Die Indikation zur Auswahl des Basistherapeutikums und Änderungen desselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

KONTROLLUNTERSUCHUNGEN:

Anamnese/Klinik:

- Nausea, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe, Pruritus
- Husten, Dyspnoe
- Haut (Exanthem, Rheumaknoten), Schleimhäute (Infektionen, Ulzerationen)

Labor:

Zeitpunkt / **Untersuchung**	**Vor Therapie**	**1 Monat und bei Dosiserhöhung**	**2. – 6. Monat**	**Ab 6. Monat**
Hämoglobin, MCV, Leukozyten (< 3 x 10^3/µl: Diff.), Thrombozyten	+	2 – 4-wöchentlich*	1 - 2-monatlich*	2 - 3-monatlich*
Kreatinin, ALAT (oder ASAT), alk. Phosphatase	+	2 – 4-wöchentlich*	1 - 2-monatlich*	2 - 3-monatlich*
Hepatitis B- / C-Serologie, (HIV-Serologie*)	+			
Albumin, Bilirubin	+			
Thorax-Röntgen	+			
Lungenfunktionsprüfung mit Diffusionskapazität und HR-CT	Empfehlenswert bei path. Röntgen*			

* Bei der Kontrollfrequenz ist neben der Dauer der Therapie insbesondere die Kinetik der Resultate und damit veränderte Risiken für unerwünschte Wirkungen zu berücksichtigen. Ein Anstieg der ALAT oder ASAT auf über das 3-fache der Norm sollte zunächst zur Unterbrechung des MTX führen. Ggf. weitere Abklärungen je nach Klinik und Kinetik der Transaminasen-Erhöhung.

DOSIERUNG:

- Initiale Reduktion fakultativ: 5 mg bis 15 mg einmal pro Woche per os oder i.m./i.v./s.c.
  (Starke interindividuelle Schwankungen in der Bioverfügbarkeit)
- Erhaltungsdosis: 10 mg - 30 mg pro Woche

FOLSÄURESUBSTITUTION:

Unter Substitution mit Folsäure wurden weniger orale und gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb werden 5-10 mg Folsäure pro Woche empfohlen.

© Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (www.rheuma-net.ch)

NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN:

Nebenwirkung	Dosisreduktion	Unterbruch	Abbruch
Stomatitis Nausea, Oberbauchbeschwerden Diarrhoe GI-Blutung	+ + +	(+) +	(+)
Haarausfall	+	+	
Infektion		+	(+)
Leukopenie < 3 x $10^3/\mu l$ Thrombopenie < 100 x $10^3/\mu l$ Makrozytäre Anämie	Ec-Folsäurebestimmung	+ + (+)	(+) (+) (+)
Pneumonitis			+
Rheumaknoten / Exanthem	+	(+)	(+)
Persistierend erhöhte Transaminasen		+*	(+)

* Bestimmung von Albumin und Bilirubin alle 3-6 Monate, ggf. Leberbiopsie vor evtl. Fortsetzung des MTX

KONTRAINDIKATIONEN:

- Übermässiger Alkoholkonsum
- Lebererkrankungen (Leberzirrhose, Hepatitis, Leberinsuffizienz)
- Knochenmarkserkrankungen (Zytopenien, Folsäuremangel: Vorerst Substitution)
- Schwangerschaft, Stillen
- HIV-Positivität (relativ), chronische B-Hepatitis (HbsAG positiv)

VORSICHTSMASSNAHMEN:

- Um eine versehentliche Überdosierung vorzubeugen, ist eine einmalige wöchentliche Dosis des MTX zu bevorzugen
- Medikamentöse Interaktionen (siehe unten)
- Keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen
- Niereninsuffizienz (bis CKD-Stadium 3 vertretbar, aber häufigere Kontrollen wegen Kumulationsgefahr), Leberfunktionsstörung oder vorbestehende Lungenerkrankung
- MTX kann im Allgemeinen perioperativ weitergegeben werden.
- Vor geplanter Konzeption (siehe Empfehlungen zur antirheumatischen Therapie in Bezug zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) wird bei der Frau aus Sicherheitsgründen ein Absetzen von MTX 3 Monate vor geplanter Schwangerschaft empfohlen.
- Bei Männern wird gemäss Kompendium aus Sicherheitsgründen ebenfalls ein Absetzen und ein 3-monatiges Pausieren von MTX vor geplanter Schwangerschaft empfohlen. Nach Expertenmeinung liegen jedoch keine Hinweise auf eine erhöhte Teratogenitäts- oder Abortrate unter väterlicher MTX-Exposition vor, sodass ein Absetzen bei Männern mit Familienplanung als nicht notwendig erachtet wird.
- Bei Methotrexatüberdosierung: Leucovorin® = Antidot

INTERAKTIONEN:

- Knochenmarksdepression mit: Sulfonamiden, Trimethoprim, Diphenylhydantoin, Amidopyrinderivaten, Chloramphenicol, Sulfonylharnstoffen (Verdrängung von Methotrexat aus Albuminbindung und konsekutiv höherer freier Konzentration)
- Mögliche Interaktionen mit: Barbituraten, Tranquilizern, Tetrazyklinen, p-Aminobenzoesäure, Probenecid und nicht-steroidalen Entzündungshemmern
- Obwohl Aspirin und in geringerem Masse alle NSAR die renale Clearance von MTX geringfügig verringern, wird die klinische Toxizität von MTX durch die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel nicht signifikant erhöht. Bei hohen MTX-Dosen, einer eingeschränkten Nierenfunktion und regelmässiger Einnahme von Aspirin oder NSAR kann eine Verringerung der MTX-Dosis in Betracht gezogen werden.

WIRKUNGSMECHANISMUS:

- Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist; bewirkt als Antimetabolit der Nukleinsäuresynthese eine intrazelluläre Hemmung der Dehydrofolat-Reduktase. Ferner wirkt MTX über Adenosin-Rezeptor vermittelte, Folat-unabhängige Mechanismen.
- **Wirkungseintritt** nach vier bis sechs Wochen
- Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit bei parenteraler Applikation am besten
- Interindividuelle Schwankung der gastrointestinalen Resorption bei peroraler Gabe (zwischen 20 % und 90 %)
- Elimination mit einer maximalen Halbwertszeit von zehn Stunden wegen enterohepatischem Kreislauf und langsamer Rückresorption aus verschiedenen Gewebekompartimenten
- Ausscheidung innert 24 Stunden zu 90 % über die Nieren

PRÄPARATE:

- Methotrexat Fertigspritzen à 7,5 mg bis 30 mg
- Methotrexat Tabletten 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg

Preise (Spezialitätenliste): http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx

Generika vorhanden

Änderungen gegenüber den Empfehlungen von 2004 beruhen auf neuen Daten bzw. aktualisierten Empfehlungen anderer rheumatologischer Fachgesellschaften (insbesondere des American College of Rheumatology und der British Society for Rheumatology).