

1.4. Methotrexate (MTX)

1.4.1. Anwendungshinweise

MTX ist ein Prodrug, das in seinen aktiven in vivo Anteil polyglutaminiert ist. MTX sollte vorzugsweise einmal wöchentlich subkutan verabreicht werden, um die Bioverfügbarkeit zu verbessern. Auch um die Patientensicherheit zu erhöhen (da bei oraler Einnahme ein höheres Risiko einer Überdosierung besteht, weil die Patienten dazu neigen, die Tabletten mit größerer Wahrscheinlichkeit täglich anstatt einmal wöchentlich einzunehmen), ist die subkutane Therapie zu bevorzugen. Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 15 mg MTX einmal wöchentlich. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 20 mg MTX einmal wöchentlich erhöht werden. Eine weitere Erhöhung auf bis zu 25 mg MTX ist nur für eine kleine Untergruppe von Patienten von Vorteil. Die subkutane Verabreichung wird bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf die orale Behandlung empfohlen und kann bei Patienten mit hohem Bedarf als erste Verabreichungsform in Betracht gezogen werden.

Tabelle 11: Anwendungshinweise MTX

Vor der Behandlung

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 12**)
- Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
- Röntgen-Thorax
- sichere Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter (Beginn nach der Menstruation)
- Bei auffälligen Leberwerten sollte der Patient an einen entsprechendem Facharzt zur Abklärung überwiesen werden
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Überprüfung der Begleitmedikation
- klinische Untersuchung
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 12**)
- effektive Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter
- 5 mg Folsäure einmal wöchentlich 24 Stunden nach der MTX-Gabe
- Alkoholabstinenz empfehlen

Nach der Behandlung

- Beratung bezüglich der Notwendigkeit, dass sowohl Frauen als auch Männer MTX vor einer angestrebten Empfängnis das Medikament für mindestens drei Monate absetzen müssen.*

** Die EMA empfiehlt vorsorglich sechs Monate. Die Praxis der Leitliniengruppe weicht hiervon ab.*

1.4.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 12: Empfohlene Laborkontrollen MTX

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	innerhalb der ersten 2 Wochen	während der ersten 2 Monate, 1x alle 4 Wochen	danach alle 3 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)*	x	x	x	x
Leberwerte**	x		x	x
Serumkreatinin	x		x	x

Urinstatus	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Interferon-Gamma- Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Serumalbumin***	x		x	x
Aminoterminales Prokollagenpeptid (PIIINP), falls verfügbar****	x		alle 3 Monate	
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>				
<i>Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.</i>				

* bei Leukozyten < 3.0, Neutrophilen < 1.0, Thrombozyten < 100, Dosisreduktion oder Therapieende

** bei Leberwerten > 2-3x als Baselinewerte: weitere Diagnostik einleiten (Bestimmung wiederholen/Vorstellung Hepatologe) und Dosisreduktion oder Therapieende erwägen.

*** bei ausgewählten Fällen (z.B. bei Verdacht auf Hypoalbuminämie oder bei Patienten, die andere Medikamente mit hoher Bindungsaffinität für Serumalbumin einnehmen)

****Bei auffälligen PIIINP-Werten während der Behandlung mit MTX sollte ein Hepatologe konsultiert werden.

1.4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Die beiden wichtigsten UAW im Zusammenhang mit einer MTX-Therapie sind die Myelosuppression und die Hepatotoxizität. Dabei erhöhen Alkoholkonsum, Fettleibigkeit, Hepatitis und Diabetes mellitus das Risiko einer Hepatotoxizität.

Tatsächlich jedoch resultieren die häufigsten Todesursachen aufgrund einer MTX-Therapie, aus einer Myelosuppression. Die Aufklärung der Patienten über die frühen Symptome einer Panzytopenie (trockener Husten, Übelkeit, Fieber, Dyspnoe, Zyanose, Stomatitis/Mundschleimhautbeschwerden und Blutungen) kann zur Früherkennung beitragen.

Hypoalbuminämie und verminderte Nierenfunktion erhöhen das Risiko von UAW.

Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig	Übelkeit, Unwohlsein, Haarausfall
Häufig	Erhöhte Transaminasen, Myelosuppression, gastrointestinale Geschwüre
Gelegentlich	Fieber, Schüttelfrost, Depressionen, Infektionen
Selten	Nephrotoxizität, Leberfibrose und Leberzirrhose
Sehr selten	Eine interstitielle Lungenentzündung und Alveolitis

1.4.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Bei Magen-Darm-Beschwerden während der MTX-Therapie kann der Konsum von Kaffee und/oder dunkler Schokolade bei bis zu 30% der Patienten hilfreich sein ³¹.

Ältere Patienten

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung geriatrischer Patienten geboten, bei denen die Dosierungen in der Regel niedriger als normalerweise sein sollten. Darüber hinaus sollte bei ihnen die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden.

1.4.5. Wichtige Kontraindikationen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Absolute Kontraindikationen

- Schwere Infektionen
- Schwere Lebererkrankungen
- Nierenversagen

- Aktiver Kinderwunsch von Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft/Stillzeit (siehe Kapitel „Schwangerschaft“)
- Alkoholmissbrauch
- Knochenmark-Insuffizienz/hämatologische Veränderungen
- Immunschwäche
- Akutes Magengeschwür
- Deutlich reduzierte Lungenfunktion

Relative Kontraindikationen

- Nieren- oder Lebererkrankungen
- Alter
- Colitis ulcerosa
- Hepatitiden in der Anamnese
- Mangelnde Compliance
- Gastritis
- Fettleibigkeit (BMI>30)
- Diabetes mellitus
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)

1.4.6. Arzneimittelinteraktionen

Für weitere Informationen/ vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Eine Reihe von Medikamenten, einschließlich Salicylate, Sulfonamide, Diphenylhydantoin und einige Antibiotika (d. h. Penicillin, Tetracycline, Chloramphenicol, Trimethoprim), können die Bindung von MTX an Serumalbumin vermindern und damit das Risiko einer MTX-Toxizität erhöhen. Die tubuläre Sekretion wird durch Probenecid gehemmt. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig Azathioprin oder Retinoide verwenden. Einige NSAR können den MTX-Spiegel und damit auch die MTX-Toxizität erhöhen, insbesondere wenn MTX in hohen Dosen verabreicht wird. Daher wird empfohlen, NSAR zu anderen Tageszeiten als MTX zu verabreichen. Die Frage, ob Folsäure die Wirksamkeit von MTX verringert, bleibt umstritten. Es

gibt einige Hinweise darauf, dass die Kombination von MTX und Folsäure unerwünschte Reaktionen verringern kann, ohne dabei die Wirksamkeit zu beeinträchtigen³²⁻³⁴.

Tabelle 13: Aufstellung der wichtigsten Arzneimittelwechselwirkungen

Substanzen	Art der Wechselwirkung
Colchizin, Ciclosporin (CsA), NSAIDs, Penicillin, Probenecid, Salicylate, Sulfonamide	Verringerte renale Elimination von MTX
Chloramphenicol, Cotrimoxazol, Zytostatika, Ethanol, NSAIDs, Pyrimethamin, Sulfonamide	Erhöhtes Risiko für Knochenmark- und Magen-Darm-Toxizität
Barbiturate, Co-Trimoxazol, Phenytoin, Probenecid, NSAIDs, Sulfonamide	Wechselwirkung mit der Plasmaproteinbindung
Ethanol, Leflunomid, Retinoide, Tetracycline	Erhöhte Hepatotoxizität

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Bei einer MTX-Überdosis umfassen die klinischen Manifestationen der akuten Toxizität eine Myelosuppression, mukosale Ulzerationen (insbesondere der Mundschleimhaut) und, selten, eine kutane Nekrolyse.

Eine relative Überdosierung wird in der Regel durch Faktoren, die die Ausscheidung von MTX über die Niere behindern oder durch Arzneimittelinteraktionen ausgelöst.

Folinsäure ist ein vollständig reduziertes Folat-Coenzym, das nach intrazellulärem Metabolismus bei der Nukleinsäure-Synthese beteiligt sein kann und so die Wirkung von MTX umgeht. Mit zunehmendem Intervall zwischen der Verabreichung von MTX und dem Beginn des Folinsäureanstiegs nimmt jedoch die Wirksamkeit von Folinsäure als Gegenmittel zur hämatologischen Toxizität ab.

Folinsäure (Calcium-Leuovorin) sofort in einer Konzentration von 20 mg (oder 10 mg/m²) intravenös oder intramuskulär verabreichen. Die folgenden Gaben sollten in Abständen von sechs Stunden entweder parenteral oder oral verabreicht werden.