

Wechselwirkungen von MTX: Was ist klinisch relevant?

Bewertung von Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen von synthetischen DMARDs – Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen auf Basis einer systematischen Literaturrecherche*

C. Fiehn, J. Leipe, C. Weseloh, R. Bergner, K. Krüger. Z Rheumatol 2023;82:151–162

- Hintergrund** Medikamentöse Interaktionen beim Einsatz von Antirheumatika sind ein bisher wenig untersuchtes Thema.
- Zielsetzung** Entwicklung von Empfehlungen zur Anpassung der Therapie mit synthetischen DMARDs vor dem Hintergrund von Wechselwirkungen mit anderen Substanzen und/oder reduzierter renaler Ausscheidung.
- Methodik** Systematische Literaturrecherche und Auswertung von Daten der Fachinformationen

Tab. 1 Kernempfehlungen zu MTX			
Komedikament	Hinweis	Einstufung**	Empfehlungsgrad***
ASS ≥ 2 g/Tag	ASS in analgetischen Dosierungen	●	↑↑
ASS 80–100 mg/Tag	ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung	●	
Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag	Cotrimoxazol in therapeutischen Dosen	●	↑↑
Cotrimoxazol 3 x 960 mg/Woche	Cotrimoxazol zur <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Prophylaxe	●	
Penicilline	Bei der gleichzeitigen Gabe von Penicillinen sollte MTX pausiert werden	●	↑
Metamizol	a) Von einer Kombination bei erwachsenen Patienten bis 79 Jahre ist abzuraten	●	↑
	b) Ab einem Alter von 80 Jahren	●	↑↑

Zu den Kernempfehlungen gehören die oben genannten 4 Empfehlungen zum Interaktionspotenzial und eine Empfehlung zur Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion: (a) Von der Gabe von MTX bei einer Nierenfunktion von ≤ 45 ml/min ist abzuraten (↑), (b) unter 30 ml/min soll MTX nicht eingesetzt werden (↑↑).

* Auszug, modifiziert
 ** Darüber hinaus sind die Beachtung der Nierenfunktion und das Alter bedeutend für die Sicherheit der Therapie
 *** gemäß AWMF

- Kombination unbedenklich
- Einschränkung beachten
- Kombination soll nicht erfolgen
- ↑ = Empfehlung
- ↑↑ = starke Empfehlung

Vollpublikation
Fiehn et al. 2023



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. **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; mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten, die für systemische Therapieformen in Frage kommen, sowie schwere Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen; leichter bis mittelschwerer Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei Erwachsenen, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörungen; 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 (Methotrexat) darf zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis, Psoriasis arthropathica und Morbus Crohn nur einmal wöchentlich angewendet werden. Eine fehlerhafte Dosierung von metex PEN 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: Stresstraktur. 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. 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**

VV-PROIM-000285/v3.0/03.2025

**Tab. 2 Methotrexat –
Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen**

Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung*
<i>a) Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>			
ASS (Analgetische Dosierungen ≥ 2 g/Tag)	Verminderte tubuläre Sekretion, Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	A
ASS (Dosierung zur Thrombozy- tenaggregationshemmung 80–100 mg/Tag)		Keine	D
Cotrimoxazol (Therapeutische Dosierung 2 x 960 mg/Tag)	Additive folatantagonistische Wirkung und Knochen- marktoxizität	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	A
Cotrimoxazol (Dosierung als Pneumozystis-Prophylaxe 960 mg 3 x/Woche)		Keine	D
Isoniazid (Zur Behandlung der latenten Tuberkulose mit 300 mg/Tag)	Additive Hepatotoxizität	Transaminasenerhöhung	C
Leflunomid** (in der Kombinations- csDMARD-Therapie der RA mit 10–20 mg/Tag)	Additive Hepato- und Hämatotoxizität	Transaminasenerhöhung und Zytopenien	C
NSAR	Verminderte tubuläre Sekretion, verminderte renale Perfusion mit Einschränkung der Nierenfunktion, Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	Abhängig von Nierenfunktion B oder C
Penicilline	Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	B
Probenecid	Verminderte renale Ausscheidung von MTX	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	B
Sulfasalazin	Hemmung der Folsäure- synthese durch SSZ	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	D
Metamizol	Synergistische Knochen- marktoxizität	Erhöhte Rate an Agranulozytose	B (A bei Alter ≥ 80 Jahre)

**Tab. 2 Methotrexat –
Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen**

Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung*
<i>b) Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation (Auswahl)</i>			
Proteingebundene Arzneimittel wie Salicylate, Hypoglykämika, Diuretika, Sulfonamide, Diphenylhydantoine, Tetrazykline, Chloramphenicol, p-Aminobenzoessäure, saure antiinflammatorische Substanzen	Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	C
Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol, nichtresorbierbare Breitbandantibiotika	Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs durch Veränderung der Darmflora	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	C
Theophyllin	Reduktion der Theophyllin- clearance	Anstieg der Theophyllinspiegel	C
Knochenmarktoxische Substanzen wie Azathioprin, Chloramphenicol, Mercaptopurin, Pyrimethamin, Retinoide, Sulfonamide	Additive Knochenmark- und Hepatotoxizität	Panzytopenien und Transaminasenanstiege	C
Renal wirksame Medikamente wie Schleifendiuretika	Beeinträchtigung der renalen Ausscheidungs- funktion von MTX	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	C
Protonenpumpenhemmer	Verzögerung der renalen Elimination von MTX	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	D

* Gemäß Konsensprozess. A: gefährliche Kombination, B: Kombination meiden (wenn möglich DMARD-Pause), C: mögliche Kombination mit erhöhtem Überwachungsbedarf und evtl. Dosisanpassung, D: pharmakologische Interaktion ohne Relevanz in Standarddosierung des DMARD
** Gleichzeitige Anwendung mit MTX laut Fachinformation nicht empfehlenswert

Fazit

- Diese systematische Bewertung fasst erstmals evidenzbasiert die potentiell wichtigen Interaktionen mit MTX in einer überschaubaren Anzahl von Empfehlungen zusammen.
- Das Wichtigste ist die Kenntnis der in den Kernempfehlungen genannten Kombinationen.
- Die Fachinformation bleibt das rechtlich bindende Dokument.