

# «Low dose»-Methotrexat: Nebenwirkungen und Toxizität

Edith M. I. Fässler, Renato L. Galeazzi

## Fallbeschreibungen

### Beispiel einer Überdosierung

DB, 1916, w

Methotrexattherapie 15 mg i.m. wöchentlich wegen rheumatoider Arthritis. Gesamtdosis 195 mg, Dauer 3 Monate.

Spitaleintritt wegen zunehmender AZ-Verschlechterung und seit drei Wochen bestehender schmerzhafter Erosionen im Mund. Einige Tage vor Hospitalisation war wegen eines Harnwegsinfektes *Norfloxacilin* verschrieben worden, später wurde wegen Persistenz der Dysurie auf *Cotrimoxazol* gewechselt. Bei Eintritt fand sich eine Patientin in reduziertem, exsikkotischem Allgemeinzustand. Die gesamte *Mundschleimhaut war stark ulzeriert* und schmerzhaft. Im Blutbild fand sich eine *Panzytopenie*, welche in der Folge noch zunahm, so dass wegen Blutungen eine Thrombozytentransfusion nötig und wegen einer vermuteten Sepsis eine antibiotische Therapie mit Piperacillin und Tazobactam (*Tazobac*®) eingeleitet wurde. Einige Tage nach Spitaleintritt entwickelte die Patientin – wahrscheinlich auch im Rahmen der toxischen Schleimhautveränderungen – eine Diarrhoe (ohne sichtbares oder okkultes Blut), was die bereits zu Beginn bestehende Exsikkose noch verstärkte. Es resultierte eine passagere Anurie, worauf die Patientin für kurze Zeit auf die medizinische Intensivstation verlegt wurde.

Unter Folsäure (*Leucovorin*®) normalisierte sich das Blutbild und allmählich auch der AZ der Patientin.

### Beispiel einer infektiösen Komplikation

EH, 1932, w

Methotrexattherapie 15 bis 17,5 mg i.m. wöchentlich wegen rheumatoider Arthritis. Gesamtdosis 1800 mg, Dauer 24 Monate.

Spitaleintritt im Januar 1998 wegen Hustens ohne Auswurf, Status febrilis und Schmerzen thorakal. Die Patientin weilte vorher in Arizona. Radiologisch fand sich ein Infiltrat des rechten Oberlappens. Blutkulturen waren vorerst alle negativ. Eine initial durchgeführte Bronchoskopie ergab keine Hinweise für ein Neoplasma und ein Pilznachweis gelang nicht.

In der Annahme einer bakteriellen Pneumonie begannen wir eine antibiotische Therapie. Drei Tage später entwickelte sich ein stammbetontes, jedoch generalisiertes makulopapulöses Exanthem mit starkem Pruritus, welches sich trotz Wechsel des Antibiotikums noch für eine Woche ausbreitete. In der Serologie gelang schliesslich der Nachweis eines vierfachen Titeranstiegs gegen *Coccidioides immitis*.

## Kommentar (Tab. 1–3)

Wir haben in den Jahren 1997 bis und mit 2000 alle uns bekannten Fälle von Überdosierungen mit Panzytopenie und infektiösen Komplikationen unter einer «low dose»-Methotrexattherapie gesammelt und je einen Fall aus jeder Patientengruppe oben etwas ausführlicher beschrieben. Sämtliche Fälle sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. Zudem haben wir einen Vergleich unserer Fälle mit der Literatur gemacht.

### Intoxikation

Unsere sechs Fälle von relativer und absoluter Überdosierung (Tab. 1) zeigen deutlich die Gefahr der Toxizität von «low dose»-MTX, wenn zusätzliche Faktoren vorhanden sind oder auftreten [1]. So war bei den Patienten mit relativer Überdosierung die Kreatinin-Clearance niedriger als bei den anderen Patienten – ausser bei der Patientin mit der Pneumokokkenpneumonie, deren Kreatinin vor der Hospitalisation noch im oberen Normalbereich lag, während der Hospitalisation aber wegen Nierenversagens bei Sepsis dramatisch anstieg. Die mittlere Kreatinin-Clearance für die Gruppe mit Überdosierung betrug 42,2 ml/min mit  $\pm$  SD 16,8. Das mittlere Alter dieser Gruppe war 81,5 Jahre,  $\pm$  SD 8,8. Die mittlere Kreatinin-Clearance der zweiten Gruppe (seltene Infektionen) war höher (64,8 ml/min,  $\pm$  SD 31,8) und das mittlere Alter war niedriger (63 Jahre,  $\pm$  SD 7,2).

Diese Fälle zeigen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion die Dosierung erschwert und das Risiko von Intoxikationen erhöht.

Zwei dieser Patienten mit Überdosierungen er-

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. R.L. Galeazzi  
Chefarzt am Departement Innere  
Medizin  
Allgemein Innere Medizin  
Kantonsspital  
CH-9007 St. Gallen

[renato.galeazzi@kssg.ch](mailto:renato.galeazzi@kssg.ch)

Tabelle 1. Patienten mit relativer oder absoluter Überdosierung.

|                                       | Indikation, Dosis, Dauer, MTX, Gesamtdosis/-dauer  | Folsäure-substitution   | Datum und Art der Komplikation                               | Therapie   | Epikrise   | Bemerkungen   |
|---------------------------------------|--|-------------------------|--|--|--|---|
| <b>DB</b><br><b>*1916</b><br><b>w</b> | Rheumatoide Arthritis (RA) (seit 1994)<br>15 mg i.m./Wo.<br>seit 2/98<br>195 mg/<br>3 Monate | keine                   | 6/98: Panzytopenie/<br>Stomatitis                            | Leucovorin®,<br>vorübergehend<br>MTX-Sistierung,<br>Thrombapherese,<br>Antibiotikatherapie                         | Panzytopenie<br>ausgeheilt,<br>MTX 9/98 def. stop,<br>RA seither stabil                              | relative Überdosierung<br>+ Cotrimoxazol,<br>eingeschränkte<br>Nierenfunktion |
| <b>SH</b><br><b>*1910</b><br><b>w</b> | RA (1989)<br>5/10 mg i.m./<br>5 mg p.o. 2×/Wo.<br>seit 4/95<br>1300 mg/<br>32 Monate         | keine                   | 11/97: Panzytopenie<br>mit gramneg. Sepsis<br>und GI-Blutung | Leucovorin®,<br>Tc- und Blut-<br>transfusionen,<br>Antibiotikatherapie,<br>MTX stop                                | Panzytopenie<br>ausgeheilt,<br>MTX stop,<br>RA-Schub 1/99,<br>erneute MTX-<br>Therapie               | relative Überdosierung,<br>Dosis 2×/Woche                                     |
| <b>KD</b><br><b>*1918</b><br><b>w</b> | RA(1987)<br>10 mg<br>p.o./Wo.<br>seit 6/94<br>ca. 2000 mg/<br>44 Monate                      | keine                   | 1/98: Panzytopenie   | MTX stop, Leucovorin®,<br>Neupogen®,<br>Erythrozyten- und<br>Thrombozyten-<br>substitution,<br>Antibiotikatherapie | Panzytopenie<br>ausgeheilt,<br>RA stabil   | relative Überdosierung<br>+ Cotrimoxazol                                      |
| <b>HS</b><br><b>*1931</b><br><b>m</b> | RA (Beginn unklar)<br>5 mg p.o. täglich<br>Gesamtdosis<br>unbekannt                          | 1 mg tägl.              | 3/99: Panzytopenie/<br>Stomatitis                            | MTX stop,<br>Antibiotikatherapie   | Panzytopenie und<br>Stomatitis<br>ausgeheilt,<br>MTX stop, seither<br>wieder vermehrt<br>RA-Symptome | absolute<br>Überdosierung   |
| <b>AR</b><br><b>*1919</b><br><b>w</b> | RA (1998)<br>10–15 mg<br>p.o./Wo.<br>seit 1998<br>290 mg/6½ Monate                           | keine                   | 11/99: Panzytopenie/<br>Stomatitis                           | MTX stop,<br>Leucovorin®,<br>Erythrozyten-<br>substitution   | Panzytopenie/<br>Stomatitis<br>ausgeheilt,<br>MTX stop   | relative Überdosierung  |
| <b>MH</b><br><b>*1907</b><br><b>w</b> | Psoriasis vulgaris<br>(1962) 2,5–20 mg<br>p.o./Wo. seit 1994<br>ca. 1600 mg/<br>65 Monate    | zeitweise<br>1 mg tägl. | 10/99: Panzytopenie/<br>Mukositis                            | MTX stop,<br>Neupogen®,<br>Erythrozyten- und<br>Thrombozyten-<br>substitution,<br>Antibiotikatherapie              | Exitus letalis am<br>8. Hospitalisations-<br>tag   | relative Überdosierung  |

hielten zudem Cotrimoxazol, welches die Wirkung des Folsäureantagonismus verstärkt. Wird Methotrexat häufiger als einmal pro Woche verabreicht (Patient SH: zweimal wöchentlich und Patient HS: tägliche Einnahme) so können Intoxikationen entstehen. Das Risiko einer Überdosierung ist bei Aufteilung der Wochendosis grösser als bei Verabreichung einer einmaligen Dosis, unabhängig von der gewählten Wochendosis. Somit bleibt die MTX-Therapie, auch wenn sie mit dem Zusatz «low dose» versehen wird, eine gefährliche und nicht einfach zu handhabende Therapie. Zudem ist gerade bei älteren Patienten das Serumkreatinin ein schlechtes Mass für die Nierenfunktion. Die tägliche Gabe von Folsäure reduziert zwar das Risiko unerwünschter Wirkungen, nützt aber bei relativer oder absoluter

Überdosierung in der präventiven Dosierung (1 mg täglich) nur ungenügend.

Zu bedenken ist auch, dass MTX häufig durch einen erfahrenen Rheumatologen vorgeschlagen oder verschrieben wird, der mit dem Medikament wesentlich besser vertraut ist, als der den Patienten betreuende Hausarzt. Für diesen steht dann bei neu auftretenden Symptomen das MTX eher im Hintergrund. Bei unserem Krankengut traf dies auf alle sechs Patienten mit toxischen Erscheinungen zu. Somit kann nicht genug in der allgemeininternistischen Literatur auf diese Gefahr aufmerksam gemacht werden.

Alle Patienten unter «low dose»-MTX bedürfen also einer exakten klinischen und labormässigen Kontrolle [2] und bei Vorliegen anderer Krankheiten ist eine zusätzliche medika-

Tabelle 2. Patienten mit infektiösen Komplikationen.

|                                       | Indikation, Dosis, Dauer, MTX, Gesamtdosis/-dauer                                     | Folsäure-substitution | Datum und Art der Komplikation  | Therapie   | Epikrise   | Bemerkungen   |
|---------------------------------------|---|-----------------------|---|--|--|---|
| <b>AB</b><br><b>*1933</b><br><b>m</b> | Vd. a. Sarkoidose (1992)<br>7,5/20 mg<br>p.o./Wo. seit 2/95<br>360 mg/6 Monate        | keine                 | 7/95: Exazerbation eines M. Whipple   | MTX stop<br>Antibiotikatherapie  | Unter Bactrim® vollständige Abheilung des M. Whipple                             | infektiöse Komplikation, Dg. der Sarkoidose war falsch, Grund der Krankheit: M. Whipple, Exazerbation unter MTX |
| <b>JS</b><br><b>*1938</b><br><b>w</b> | RA (1972)<br>17,5/10 mg<br>i.m./Wo. seit 10/91<br>ca 3500 mg /<br>57 Monate           | keine                 | 7/96: Schwere primärer Varizelleninfekt mit Begleit-hepatitis, -pankreatitis, -nephritis; Pneumonie bds, Infektanämie, troph. Ulcus corneae | MTX stop<br>Zovirax®,<br>Bactrim®  | Sulfasalazin bis 12/96, Hydroxychloroquinrezidiv, RA-Schübe, Exitus letalis 4/99 | infektiöse Komplikation, schwere Lymphopenie  |
| <b>EH</b><br><b>*1932</b><br><b>w</b> | RA (1988)<br>15/17,5 mg<br>i.m./Wo. seit 1/96<br>1800 mg / 24 Monate                  | keine                 | 1/98: Coccidioidomycosis mit Pneumonie, LK-Vergrösserung, Exanthem  | MTX stop,<br>vorerst keine antimykotische Therapie                       | RA-Schub 2/98: erhöhte Steroiddosis, Salazopyrin, Diflucan, seither RA stabil    | infektiöse Komplikation, keine Lymphopenie  |
| <b>AS</b><br><b>*1941</b><br><b>w</b> | RA (1970)<br>10 mg p.o./Wo. seit 1991<br>ca. 2600 mg/<br>60 Monate                    | keine                 | 6/96: CMV-Infekt posttransfusionsbedingt, Wundheilungsstörung   | MTX stop<br>Wundtoilette,<br>Antibiotika-<br>therapie,<br>CMV: keine Th. | Neubeginn<br>MTX 2/97<br>nach RA-Schub,<br>8/97 erneuter<br>RA-Schub             | infektiöse Komplikation, keine Lymphopenie  |
| <b>AF</b><br><b>*1944</b><br><b>w</b> | RA (1975)<br>15/12,5/10 mg<br>i.m./Wo. seit 12/91<br>2850 mg/55 Monate                | 1 mg tägl.            | 2/96: Salmonellen-Empyem  | MTX stop,<br>Drainage,<br>Antibiotika-<br>therapie                       | Resochin 250 mg/d<br>RA stabil   | infektiöse Komplikation, keine Lymphopenie  |
| <b>SB</b><br><b>*1924</b><br><b>w</b> | RA (1997)<br>12,5/15 mg<br>p.o./Wo. alle 4 Wo.<br>i.m. seit 7/97<br>1020 mg/18 Monate | 1 mg tägl.            | 3/99: Pneumokokken-pneumonie beidseits  | Antibiotika-<br>therapie   | Exitus letalis nach 3 d  | infektiöse Komplikation, Lymphopenie, schwerste Pneumokokken-pneumonie beidseits                                |

mentöse Therapie stets auf ein Interaktionspotential gegenüber MTX zu prüfen.

### Infekte

Noch weniger bekannt unter Nichtrheumatologen dürfte der Umstand sein, dass wegen der immunsuppressiven Wirkung häufiger, üblicherweise seltene oder opportunistische Infekte auftreten können [3]. Diese scheinen unabhängig von der Dosis pro Zeit, d.h. vom Steady-State-Spiegel aufzutreten, da keiner unserer sechs Patienten dieser Gruppe (Tab. 2) Zeichen einer hämatologischen oder gastro-intestinalen Toxizität aufwies. Auch bei unseren Patienten hat nur einer von sechs das Medikament unter 18 Monate und eine anfängliche Dosis von weniger als 10 mg erhalten; alle

anderen wurden über eine Dauer von 24 bis 60 Monate und mit einer Dosis zwischen 10 und 20 mg wöchentlich behandelt. Dass diese Infekte v.a. in den ersten 18 Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten [5], konnten wir bei unserer relativ kleinen Fallzahl nicht zeigen (ein Patient von sechs). Auch bei der bis zur Hospitalisation erhaltenen Gesamtdosis bestand kein Unterschied. Sie betrug zwischen 360 und 3500 mg. Bei den Patienten mit Intoxikation findet sich eine Therapiedauer zwischen 3 und 65 Monaten und eine Gesamtdosis zwischen 195 und 2000 mg. Interessant an unseren sechs Patienten mit infektiösen Komplikationen ist der Umstand, dass es sich nicht um opportunistische Infekte handelt [4], sondern um schwere Verlaufsfor-

Tabelle 3. Laborwerte.

|    | Hämoglobin                | MCV        | Leukozyten                   | Granulozyten            | Lymphozyten             | Thrombozyten                    | Kreatinin         | Kreatininclearance (geschätzt*) |
|----|---------------------------|------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|
|    | (140–180/<br>120–160 g/l) | (80–95 fl) | (4–10 × 10 <sup>9</sup> /lt) | (× 10 <sup>9</sup> /lt) | (× 10 <sup>9</sup> /lt) | (150–300 × 10 <sup>9</sup> /lt) | (<100/120 µmol/l) | (ml/min)                        |
| DB | 76                        | 89         | 0,9                          | 0,51                    | 0,32                    | 6                               | 144               | 26                              |
| SH | 76                        | 97         | 1,3                          | 0,07                    | 1,12                    | 2                               | 90                | 40                              |
| KD | 119                       | 100        | 0,8                          | 0,51                    | 0,3                     | 42                              | 141               | 29                              |
| HS | 131                       |            | 1,3                          | 0,92                    | 0,3                     | 119                             | 105               | 63                              |
| AR | 65                        | 91         | 1,7                          | 1,3                     | 0,3                     | 72                              | 104               | 50                              |
| MH | 79                        | 98         | 0,3                          | 0,1                     | 0,1                     | 9                               | 91                | 45                              |
| AB | 109                       | 75         | 9,0                          | 7,20                    | 1,08                    | 508                             | 92                | 55                              |
| JS | 77                        | 73         | 3,4                          | 2,65                    | 0,31                    | 45                              | 84                | 51                              |
| EH | 120                       | 93         | 8,2                          | 7,13                    | 0,74                    | 192                             | 56                | 109                             |
| AS | 71                        | 94         | 7,2                          | 5,04                    | 1,58                    | 129                             | 78                | 83                              |
| AF | 126                       | 88         | 9,0                          | 5,25                    | 2,49                    | 234                             | 72                | 75                              |
| SB | 129                       | 88         | 3,8                          | 2,9                     | 0,8                     | 159                             | 282               | 16                              |

\* geschätzte Kreatinin-Clearance (150 – Alter) × Körpergewicht/Serumkreatinin

Schätzung nach Dettli C, Galeazzi RL, Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie, Herausgeber Sekt. Klinische Pharmakologie der Schweiz. Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Seite 1–14, Documed, Basel 1993.

men von üblichen Infekten oder um seltene Infekte, welche jeweils nur bei einer kleinen Anzahl von Infizierten zu Symptomen führen (CMV: Patientin AS, Coccidioidomycosis: Patientin EH).

Die Coccidioidomycosis (EH) verläuft in über 60% der Fälle asymptomatisch, bei ca. 40% entsteht eine milde Infektion der oberen Luftwege und nur bei 0,5% kommt es zu einer disseminierten Infektion. Die Haut ist bei ca. 20% der symptomatischen Fälle beteiligt. In Endemiegebieten beträgt die Durchseuchung 75 bis 97%, aber nur die wenigsten erkranken.

Der Morbus Whipple war beim Patienten AB schon lange vorhanden, aber nur 6 Monate nach MTX-Therapie exazerbierte die Krankheit dramatisch.

Bei Varizellen (Patientin JS) sind bei Erwachsenen schwere Verlaufsformen bekannt.

Eine Salmonellen-Infektion ist relativ häufig, aber ein Pleuraempyem mit Salmonellen (Patientin AF) ist eine extreme Seltenheit. Die Pneumokokkenpneumonie bei der Patientin SB hat einen unerklärlich schnellen und fatalen Verlauf genommen trotz früher antibiotischer Behandlung und Keime, welche auf das verwendete Antibiotikum sicher sensibel waren.

Über die Häufigkeit solcher Komplikationen lässt sich aus unseren Daten nichts aussagen, da die Verschreibungsrate von MTX in unserem Einzugsgebiet nicht bekannt ist. In der grössten veröffentlichten Analyse wurden nur «major infections» gezählt und eine Rate von 7 bis 11% gefunden, was doch eine erstaunlich hohe Inzidenz darstellt.

Damit sollten mit MTX behandelte Patienten besonders vor Infektionen geschützt werden. Grippe- und Pneumokokkenimpfungen gehören hier zur Routine. Kontakte zu infizierten Patienten (Varizellen) sind zu unterlassen. Bluttransfusionen sollten auf CMV-Negativität getestet sein und Transfusionen mit Leukozytenfiltern erfolgen.

Auch hier gilt, dass der Hausarzt über diese möglichen Komplikationen instruiert werden muss. Eine genaue Anleitung, wie die Therapie kontrolliert werden soll, findet sich bei Beyeler [2].

#### Dank

Wir danken Frau PD Dr. med. Ch. Beyeler vom Inselspital für die Ratschläge und die Durchsicht der als Dissertation akzeptierten langen Version.

**Literatur**

- 1 Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases – efficacy, side effects and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:310–27.
- 2 Beyeler C. Methotrexat-Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:703–12.
- 3 Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:411–21.
- 4 Furst DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:1196–204.
- 5 van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, de Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277–92.