

Iatrogene Methotrexat-Intoxikation

Max Stäubli

Für die Arbeitsgruppe Komplikationenliste¹ der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin und des Vereins Komplikationenliste, Küssnacht

Quintessenz

- Die häufigste absolute Fehldosierung von niedrig dosiertem Methotrexat (MTX) bei Patienten mit nicht onkologischer Indikation («Low-dose-MTX») ist die tägliche Verordnung/Gabe/Einnahme anstelle der auf 1 Mal pro Woche beschränkten Dosis.
- Die Gründe für diesen medizinischen Fehler sind:
 - die Verschreibung durch einen andern Facharzt (z.B. Rheumatologe), weshalb der Umgang mit MTX dem Nicht-Spezialisten nicht geläufig ist,
 - mangelnde fachliche Kenntnisse,
 - Kommunikationsprobleme zwischen Hausarzt und Spitalteam,
 - spitalinterne Kommunikationsprobleme,
 - der ungewohnte Einnahmerhythmus,
 - die Unterschätzung des toxischen Potenzials,
 - medikamentöse Interaktionen.
- Eine übersichtliche Gliederung der Medikamentenliste in Überweisungsberichten und Spitalberichten könnte helfen, die Sicherheit der Patienten, die Low-dose-MTX benötigen, zu verbessern.

Einführung

Im Programm «Komplikationenliste der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin» [1] wurden von 1998 bis 2007 fünf Fälle erfasst, bei denen Patienten mit nicht onkologischer Indikation Methotrexat (MTX) in zu hoher Dosierung verabreicht wurde. Eine MTX-Überdosierung kann rasch tödlich enden. Die Umstände, unter denen solche Fehler auftreten, sind wichtig, weshalb wir die fünf Fälle kurz schildern.

1. Der chirurgische Assistenzarzt verordnete der 82-jährigen Frau mit rheumatoider Arthritis, die notfallmässig wegen sturzbedingter Prellungen ins Spital eintrat, 15 mg MTX peroral. Dabei gab er das bisherige Dosierungsintervall von einmal pro Woche nicht an. Die Patientin erhielt das Medikament daher täglich während 7 Tagen. Die Folgen waren Knochenmarkdepression, Sepsis, Mukositis, Transfusionen von Erythro- und Thrombozyten, Antibiotika, Nährsonde auf der medizinischen Abteilung. Die Frau erholte sich vollständig; Hospitalisationsdauer auf der medizinischen Abteilung: 47 Tage.
2. Ein 79-jähriger Mann mit rheumatoider Arthritis und akutem sensomotorischem Hemisyndrom wurde auf die Notfallstation zugewiesen. Bisher hatte er 15 mg MTX einmal pro Woche in Form von 6 Tabletten zu 2,5 mg erhalten. MTX wurde weiterverordnet, jedoch die Beschränkung auf ein einziges Mal pro Woche nicht festgehalten. Der Dosierungsfehler wurde auf verschiedenen Visiten nicht bemerkt: Die Folgen waren eine Agranulozytose am 10. Tag und ein CRP-An-

stieg auf 330 mg/l, ohne dass ein Infektfokus gefunden wurde. Patient und Familie wollten von Antibiotika- und Antidot-Behandlung (Leucovorin®) Abstand nehmen. Der Patient verstarb am 14. Tag.

3. Ein 77-jähriger Mann mit rheumatoider Arthritis nahm die hausärztlich verordnete MTX-Dosis von 10 mg nicht einmal pro Woche, sondern täglich ein. Am 12. Tag dieser Behandlung fanden sich Schleimhautulzera, eine Leukopenie von $1,3 \times 10^9/l$ und eine Thrombopenie von $66 \times 10^9/l$. Unter Breitspektrum-Antibiotikum und Granulozyten-stimulierendem Faktor (GCSF) kam es zur vollständigen Erholung; Hospitalisationsdauer 15 Tage.
4. Während des Spitalaufenthaltes wurde bei der 82-jährigen Frau mit Morbus Crohn die einmal wöchentlich vorgesehene MTX-Dosis von 10 mg subkutan aus unerfindlichen Gründen auf 2mal wöchentlich erhöht. Die Folge war ein verlängerter Spitalaufenthalt, weil man eine Knochenmarksdepression fürchtete, was aber nicht eintrat. Es kam jedoch zu einem leichten Anstieg der Transaminasen, was eine hausärztliche Kontrolle erforderte. Hospitalisationsdauer 33 Tage.
5. Die 59-jährige Frau stand wegen einer rheumatoiden Arthritis unter 10 mg MTX peroral pro Woche. Sie trat wegen eines entgleiten insulinbedürftigen Diabetes mellitus Typ 2 notfallmässig ins Spital ein. Die Verständigung war stark erschwert (die Patientin war Analphabetin), der behandelnde Rheumatologe in den Ferien, und der Ehemann gab an, die Frau nehme das MTX täglich ein. So wurde es auf der Notfallstation denn auch verordnet. Ferner erhielt die Patientin wegen eines Harnwegsinfektes Bactrim®. Nach total 50 mg MTX traten eine eitrige Angina, orale Ulzera, Agranulozytose und Thrombopenie mit Blutungen auf. MTX und Bactrim® wurden gestoppt. Unter der Behandlung mit Leucovorin®, Tienam®, parenteraler Ernährung, Thrombozytenkonzentrat und GCSF kam es zur völligen Erholung; Aufgrund der mangelnden Flüssigkeitsaufnahme wegen oraler Ulzerationen war es auch zu einer passageren prärenalen Niereninsuffizienz gekommen; die Hospitalisation dauerte 29 Tage.

Kommentar

Relative oder absolute Überdosierungen bei der «niedrig dosierten» Methotrexat-Behandlung nicht onkologischer

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

¹ Das Programm der Arbeitsgruppe Komplikationenliste wird dank der freundlichen finanziellen Unterstützung durch folgende Institutionen ermöglicht: Pharmazeutische Firmen Nycomed und GlaxoSmithKline, die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin, die Spitäler sowie Sponsoren und Gönnermitglieder des Verein Komplikationenliste [9].

Erkrankungen werden immer wieder als Einzelfälle oder als kleine Serien beschrieben [1–5]. Im Rahmen der hier dargestellten Serie interessiert vor allem die fehlerbedingte Überdosierung. Sie kam hier bei vier von fünf Fällen bei der Einweisung in ein Spital vor, wobei die Spitalteams das Medikament falsch dosierten. In einem von fünf Fällen klappte das Einnahmeregime im Rahmen der hausärztlichen Behandlung nicht.

Als häufigster Fehler, der zur Überdosierung führt, wird auch in der Literatur die tägliche Einnahme bzw. Verschreibung von Methotrexat an Stelle der korrekten, auf z.B. einmal pro Woche beschränkten Einnahme bzw. Verschreibung genannt.

Die Gründe dafür sind folgende:

- Missverständnis zwischen Arzt und Patient bzw. zu wenig genaue Aufklärung und Rückversicherung, dass der Patient die Häufigkeit der Einnahme verstanden hat.
- Unklarheit bei den Patienten über den Einnahmerhythmus in Anbetracht der ungewohnten Dosierungspraxis: Einnahme nur an einem Tag pro Woche.
- Wenn noch viele andere Medikamente genommen werden, die täglich oder nicht täglich dosiert werden müssen, begünstigt das die Überdosierung von MTX. Diese Situation findet man häufig bei Patienten, die wegen einer rheumatoiden Arthritis MTX erhalten [4].
- Mangelnde Fachkenntnis und der ungewohnte Umgang mit einem Medikament, das oft durch den Rheumatologen verschrieben wird, und über das die andern Ärzte schlechter informiert sind.
- Die Nichtwahrnehmung des toxischen Potentials bzw. die mögliche Verharmlosung der MTX-Nebenwirkungen, weil das Medikament im Prinzip gut verträglich ist, falls Kontraindikationen und Interaktionen beachtet werden, z.B. eine Leber- oder Niereninsuffizienz, eine Hypoalbuminämie, eine gleichzeitige Gabe von Folsäureantagonisten wie Trimethoprim, enthalten in Cotrimoxazol (Bactrim®, wie in Fall 5) [4–7]. Auch muss z.B. eine gleichzeitige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika, inklusive Salizylaten, sehr vorsichtig gestaltet und eng überwacht werden. Höhlenergüsse (Pleura- und Perikarderguss, Aszites) können durch langsame Akkumulation des Zytostatikums und anschliessende prolongierte Freisetzung zu Knochenmarksdepression führen und erfordern strenge Kontrollen.
- Kritische Schnittstellen sind:
 - Arztwechsel bzw. Einweisung ins Spital, v.a. notfallmässig (aktuelle Kasuistik);
 - Überweisung von Klinik zu Klinik bzw. Spital zu Spital [1];
 - Arzt/Krankenpflege spitalintern [2] und -extern, Stichwort: Medikamentendispenser falsch eingefüllt [3].

Empfohlene Literatur

- Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int.* 2006;156:154–7.
- Fässler EMI, Galeazzi R. "low dose"-Methotrexat: Nebenwirkungen und Toxizität. *Schweiz Med Forum.* 2003;49, 3. Dezember

Das Arzneimittelkompendium der Schweiz macht nachdrücklich auf die Notwendigkeit aufmerksam, den Patienten auf die unter Umständen tödliche Gefahr einer zu hohen MTX-Dosierung hinzuweisen. Als eine schwierige Hürde für die richtige Weitergabe von Informationen des einweisenden Arztes kann sich die stark beschäftigte Notfallstation/Notfallequipe namentlich an Wochenenden erweisen. Wenn MTX als eines unter vielen in einer Liste von Medikamenten steht, leistet das dem Dosierungsfehler Vorschub. Folgender prinzipieller und einfachster Vorschlag für die Medikamentenaufzählung in den Überweisungsschreiben und Klinikaustrittsberichten könnte möglicherweise bereits Verbesserungen bringen:

1. Medikamente täglich: ...
2. Medikamente *nicht* täglich: ...

Das könnte zu mehr Sicherheit für die Patienten und einer Optimierung der Zusammenarbeit Hausarzt–Spital–Hausarzt bzw. Klinik–Klinik, Spital–Spital führen [8].

Über die Gestaltung der Medikamentenliste in einem ärztlichen Bericht (Überweisungsschreiben, zusammenfassende Spitalberichte) gibt es keine einheitlichen Richtlinien; alle möglichen Einteilungen kommen vor, aber oft findet man gar keine Gliederung. Wir haben dazu auch keine Daten in der Literatur gefunden. Es wäre wichtig, dass sich praktizierende Ärzte und Spitäler einer Region oder eines Landes über solche scheinbar unbedeutenden Details verständigen würden, um die seltenen, aber meistens schweren Komplikationen infolge von MTX-Überdosierung oder andere medizinische Zwischenfälle (Beispiel: sporadische Depotsteroiden mit konsekutiver Nebenniereninsuffizienz bei interkurrenter akuter Erkrankung) verhindern zu helfen.

Verdankung

Ein besonderer Dank für die Durchsicht des Manuskriptes und wertvolle Anregungen geht an Frau Prof. Verena Briner, Luzern, und die Herren Prof. Urs Marbet, Altdorf, und Prof. Sigmund Rüttimann, Schaffhausen, Dr. Urban Senn, Au/Wädenswil, Dr. Daniel Wegmann, Stans, und Dr. Stefan Zinnenlauf, Zürich.

Korrespondenz:

Prof. Max Stäubli
Verein Komplikationenliste
Rietstrasse 27
CH-8700 Küsnacht
maxstaebli@bluewin.ch

- Internet: SGIM-Charta: www.sgim.ch/doc/divers/Charta.pdf
- www.komplikationenliste.ch, www.vkl-sgim.ch

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Iatrogene Methotrexat-Intoxikation / Intoxication iatrogène au méthotrexate

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int.* 2006;156:154–7.
- 2 Maignen F, Guillot E, Pierron E, Jullian S, Castot A. L'intoxication aiguë au méthotrexate: a propos de 16 cas rapports au Centre Anti-Poisons de Paris e revue de la littérature. *Thérapie.* 1996;51:527–31.
- 3 Brown MA, Corrigan AB. Pancytopenia after accidental overdose of methotrexate. A complication of low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Med J Aust.* 1991;155:493–4.
- 4 MacKinnon SK, Starkebaum G, Wilkens RF. Pancytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1985;5(2):119–26.
- 5 Fässler EMI, Galeazzi R. "low dose"-Methotrexat: Nebenwirkungen und Toxizität. *Schweiz Med Forum.* 2003;49:1211–5.
- 6 Stewart CF, Evans WE. Drug-drug interactions with antirheumatic agents: Review of selected clinically important interactions. *J Rheumatol.* 1990;(suppl. 22)17:16–23.
- 7 Tracy TS, Krohn K, Jones DR, Bradley JD, Hall SD, Bater DC. The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42:121–5.
- 8 Internet: SGIM-Charta: www.sgim.ch/doc/divers/Charta.pdf
- 9 www.komplikationenliste.ch, www.vkl-sgim.ch