



Autoimmunerkrankungen und Methotrexat

von Dr. Ute Koch





Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s. c.
Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen (Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale Applikation

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s. c. Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur



Bei bestimmten Arzneimittelgruppen kann die Substitution durch ein preisgünstigeres bzw. rabattbegünstigtes Präparat den Therapieerfolg und die Therapiesicherheit gefährden. Selbst dann, wenn es hinsichtlich Wirkstoff und Dosierung identisch ist. Hierzu gehören **Immunsuppressiva** wie **Methotrexat** (nachfolgend **MTX** genannt).

Das ursprünglich zur Tumorthherapie entwickelte MTX ist seit den 40er Jahren auf dem Markt.¹⁾ Außerhalb der Onkologie, also zur Therapie von Autoimmunkrankheiten, ist MTX ebenfalls ein seit Jahrzehnten bewährter Wirkstoff. Bereits in den 60er Jahren wurde die Substanz zur Behandlung der Psoriasis (Schuppenflechte) eingeführt und in den 80er Jahren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis.²⁾ Zudem wird MTX bei schweren Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis eingesetzt. Im Juni 2013 erfuhr das Indikationsspektrum eine erneute Erweiterung: MTX in Form der Fertigspritze wurde weltweit erstmals zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassen.³⁾ So hat sich **MTX** längst in der Therapie der genannten schubweise verlaufenden, chronisch-entzündlichen Erkrankungen etabliert, bei der **rheumatoiden Arthritis als Goldstandard** – und das weltweit.²⁾

Zur Therapie von Autoimmunkrankheiten wird MTX – im Gegensatz zu den onkologischen Indikationen – nur einmal wöchentlich und niedrig dosiert verabreicht.¹⁾ Hierbei hat sich MTX als ein Wirkstoff mit einem ausgewogenen Sicherheitsprofil erwiesen. Nebenwirkungen sind weitestgehend vermeidbar, wenn die Therapie sorgfältig durch den Arzt überwacht wird (z. B. anhand bestimmter Laborparameter).¹⁾

Dennoch gehört **MTX** zu den **dosiskritischen Wirkstoffen**: Bei einer Unterdosierung wird das Fortschreiten schwerer chronisch-entzündlicher Erkrankungen riskiert und bei einer Überdosierung können lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Aus diesem Grund darf eine Substitution verschiedener MTX-Präparate keinesfalls unbedacht erfolgen.

[Zurück zur Übersicht](#)



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

**Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)**

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s. c.
Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur

Ausgewählte MTX-Indikationen (Autoimmunkrankheiten)



Bei nicht-onkologischen Indikationen von MTX handelt es sich nach heutigem Verständnis der Pathophysiologie um Autoimmunerkrankungen. Diesen ist gemeinsam, dass sich das Immunsystem gegen körpereigene (physiologisch wichtige) Zellen sowie deren Bestandteile richtet und diese zerstört. Die Ursachen für das Auftreten solcher autoimmunologischen, schubweise verlaufenden Prozesse sind bis heute nicht ausreichend geklärt. Unter anderem werden eine erbliche Veranlagung und Umweltfaktoren als Risikofaktoren diskutiert. Die betreffenden Erkrankungen sind nicht heilbar, aber mit den heutigen Möglichkeiten gut behandelbar.

Rheumatoide Arthritis³⁾⁴⁾⁵⁾

Die *rheumatoide Arthritis* (chronische Polyarthritits) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die bevorzugt die Gelenke betrifft. Da eine Mitbeteiligung innerer Organe (z. B. von Herz, Lunge, Leber und Niere) möglich ist, gilt sie als Systemerkrankung. Die Betroffenen klagen vornehmlich über Schmerz, Schwellung und Steifheit (vor allem am



Morgen) von zumeist mehreren Hand-, Finger- und/oder Zehengelenken. Grippeähnliche Symptome können begleitend auftreten. Unbehandelt werden die betroffenen Gelenke zunehmend zerstört – zu Beginn stärker als in späteren Stadien der Erkrankung (s. Abb. 1).

Abb. 1 Unbehandelt kann die rheumatoide Arthritis zur Zerstörung von Gelenken und zu erheblichen Einschränkungen im Alltag führen. (Quelle: fotolia)

[Zurück zur Übersicht](#)

Ausgewählte MTX-Indikationen (Autoimmunkrankheiten)



Daher verbessert ein frühzeitiger Therapiestart, idealerweise innerhalb von sechs Monaten nach Auftreten der ersten Symptome, die Langzeitprognose der rheumatoiden Arthritis. Zur Erstlinientherapie gehören allen voran Wirkstoffe aus der heterogenen Gruppe der DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs bzw. Basistherapeutika). Diese lindern akute Symptome und verhindern zudem eine weitere Zerstörung der Gelenke. So bleibt deren Funktionsfähigkeit möglichst lange erhalten.

Unter den zur Erstlinientherapie eingesetzten DMARDs ist MTX das Mittel der ersten Wahl: Seit Jahrzehnten und gemäß aktuellen AWMF-Leitlinien handelt es sich bei der **MTX-Monotherapie** um den **Goldstandard** in der Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen. Bei Bedarf ist eine Kombination mit anderen DMARDs möglich.⁴⁾

[Zurück zur Übersicht](#)

Ausgewählte MTX-Indikationen (Autoimmunkrankheiten)



Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis³⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

Die *Psoriasis vulgaris* (Schuppenflechte) ist eine der häufigsten Dermatosen und eine zumeist schubartig verlaufende, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die auch die Gelenke (*Psoriasis-Arthritis*) und Nägel (*Nagel-Psoriasis*) befallen kann. Wie die rheumatoide Arthritis ist die Psoriasis eine Systemerkrankung. Charakteristisch sind entzündlich gerötete, scharf begrenzte, erhabene Hautveränderungen (Plaques), denen zumeist silbrig glänzende Schuppen auflagern. Am häufigsten betroffen sind die Streckseiten der Gelenke und Extremitäten, der Rücken und die Kopfhaut (s. Abb. 2). Auch bei der Psoriasis Arthritis besteht die Gefahr, dass Entzündungsprozesse Gelenke zerstören und zu deren Funktionsverlust führen können.



glänzende Schuppen auflagern. Am häufigsten betroffen sind die Streckseiten der Gelenke und Extremitäten, der Rücken und die Kopfhaut (s. Abb. 2). Auch bei der Psoriasis Arthritis besteht die Gefahr, dass Entzündungsprozesse Gelenke zerstören und zu deren Funktionsverlust führen können.

Abb. 2 Typische Psoriasis-Plaques auf der Kopfhaut mit silbrig-glänzender Schuppung.
(Quelle: fotolia)

Therapieziele sind die Unterdrückung von Hautveränderungen und gegebenenfalls das Verhindern des Fortschreitens von Nagelveränderungen und Gelenkzerstörungen. Topische Dermatika spielen die absolute Hauptrolle, wobei die mittelschwere bis schwere Psoriasis zumeist eine (zusätzliche) systemische Therapie erfordert.

MTX ist als **leitliniengerechte**, konventionelle **Standardtherapie** indiziert bei

- ▶ schwerer, therapieresistenter behindernder Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA* und Retinoide anspricht, sowie
- ▶ schwerer Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen.

*eine besondere Form der Lichttherapie

[Zurück zur Übersicht](#)

Ausgewählte MTX-Indikationen (Autoimmunkrankheiten)



Morbus Crohn ³⁾¹⁰⁾

Der *Morbus Crohn* ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die zumeist schubweise verläuft. Der Krankheitsbeginn setzt oftmals vor dem Ende des dritten Lebensjahrzehnts ein, auch schon im Kindes- und Jugendalter. Häufige Symptome sind chronischer Durchfall, krampfartige Bauchschmerzen und Gewichtsverlust. Die entzündlichen Veränderungen betreffen überwiegend den Dün- und/oder Dickdarm, können aber grundsätzlich an jedem Abschnitt des Magen-Darm-Traktes auftreten. Die Therapie zielt darauf ab, durch eine Verringerung der Entzündungsaktivität die Beschwerden möglichst langfristig zu lindern, die Lebensqualität des Patienten zu steigern und den Verlust der Darm-funktion zu verhindern. Die Pharmakotherapie erfolgt mit Mitteln gegen Durchfall und entzündungshemmenden Wirkstoffen.

In **ausschließlich parenteraler Form** ist **MTX** (seit Juni 2013) zur Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten zugelassen:

- ▶ als Monotherapie oder
- ▶ in Kombination mit Kortikosteroiden bei Nichtansprechen auf oder Unverträglichkeit von Thiopurine/n.

[Zurück zur Übersicht](#)



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s. c.
Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur

Therapierelevante Effekte von MTX



MTX wird in der Onkologie hoch dosiert (eine Einzeldosis kann > 1.000 mg/m² Körperoberfläche betragen) als Zytostatikum eingesetzt und bei Autoimmunerkrankungen niedrig dosiert und einmal wöchentlich (bis 25 mg, in Ausnahmen 30 mg pro Woche)³⁾ als Immunsuppressivum:

Wirkmechanismus bei onkologischen Indikationen (hoch dosierte Gabe)

Das zu den **Antimetaboliten** gehörende MTX ist chemisch mit dem Vitamin Folsäure verwandt und ein **Folsäure-Antagonist**. Als solcher verdrängt MTX die Folsäure vom Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Daraus resultieren eine Blockade weiterer biochemischer Reaktionen und somit ein Mangel an DNA-Bausteinen (Nukleosiden). Die für die Zellteilung erforderliche DNA-Verdopplung unterbleibt, was folglich ein Absterben der Zelle bewirkt. Dieser **antiproliferative Effekt** (Hemmung der Zellteilung) stellt die Basis für den Einsatz von MTX in der Tumor-therapie dar.¹¹⁾

[Zurück zur Übersicht](#)

Therapierelevante Effekte von MTX



Wirkmechanismen bei Autoimmunerkrankungen (niedrig dosierte Gabe)

Die Wirkmechanismen bei nicht-onkologischen Indikationen sind noch nicht vollständig geklärt. Als wahrscheinlich gelten **immunmodulierende** und **antientzündliche** Effekte. Stark vereinfacht lassen sich einige davon wie folgt beschreiben: MTX hemmt die Teilung sowie das Einwandern von Immunzellen in das Entzündungsgebiet.¹⁾¹¹⁾ Darüber hinaus beeinflusst die Substanz bestimmte Entzündungsmediatoren (Zytokine), welche die Kommunikation zwischen den Immunzellen steuern.¹¹⁾ Auch erhöht MTX die extrazelluläre Konzentration von körpereigenem Adenosin, das stark antientzündlich wirkt.¹⁾¹²⁾

Wirkeintritt, Wirkdauer und individuelles Therapieansprechen

Die MTX-Wirkung baut sich allmählich auf: bei niedrig dosierter, einmal wöchentlicher Gabe über mehrere Wochen. Eine mögliche Erklärung für diese Wirklatenz ist, dass MTX eine Art Prodrug ist. Zu einer deutlichen Steigerung seiner Wirksamkeit kommt es erst durch Ankopplung von Glutamatmolekülen innerhalb der Zelle. Bis sich in der Zelle eine ausreichend hohe Konzentration langkettiger MTX-Polyglutamate aufgebaut hat, bedarf es mehrerer Wochen. An Glutamat gebundenes MTX kann die Zelle nicht wieder verlassen, woraus vermutlich die lange Wirkdauer bei einmal wöchentlicher Gabe resultiert.²⁾ Das Ausmaß der Polyglutamat-Bildung ist von Mensch zu Mensch verschieden, was das individuelle Ansprechen der Patienten auf die MTX-Therapie zumindest teilweise begründet.¹²⁾ Als weitere Ursache gelten die nachfolgend beschriebenen interindividuellen Schwankungen der Bioverfügbarkeit bei oraler MTX-Gabe.

[Zurück zur Übersicht](#)



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s. c.
Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur

Dosierung bei Autoimmunerkrankungen



MTX wird bei nicht-onkologischen Indikationen **nur einmal wöchentlich** appliziert.³⁾

Die **irrtümliche tägliche** Anwendung der MTX-**Wochendosis** über wenige Tage hinweg kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die zum Tod führen können.¹³⁾ Daher ist der Patient, insbesondere bei einer Erstverordnung, zwingend auf die einmal wöchentliche Anwendung hinzuweisen. Dies betrifft vor allem MTX-Tabletten, weil die einmal wöchentliche Einnahme einer Tablette für den Laien ungewöhnlich ist.

Parenterale Applikationsformen können helfen, das Risiko einer MTX-Überdosierung durch Fehlanwendung zu vermeiden.¹⁴⁾ Grund: Einer Selbstinjektion steht der Patient im Allgemeinen vorsichtiger gegenüber als einer Tabletteneinnahme.

[Zurück zur Übersicht](#)

Dosierung bei Autoimmunerkrankungen



Folgen einer MTX-Überdosierung

Die Toxizität betrifft vor allem die **Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes** sowie das **blutbildende (hämatopoetische) System**. Beide Organstrukturen unterliegen physiologisch bedingt einer intensiven Zellteilung, die durch das antiproliferativ wirkende MTX gehemmt werden kann. Am kritischsten ist der störende Einfluss auf die blutbildenden Knochenmarkzellen (Knochenmarkdepression). Der daraus resultierende Mangel an Leukozyten (weiße, an der Immunabwehr beteiligte Blutkörperchen) kann zu schweren Infektionen (z. B. Sepsis) führen.³⁾¹³⁾

Zu den **Warnsymptomen einer MTX-Überdosierung** gehören schmerzhaft entzündungen in der Mundhöhle, Atembeschwerden, grippeähnliche Symptome mit Kopfschmerzen und Fieber, Übelkeit und Erbrechen.¹⁵⁾ Eine MTX-Überdosierung bzw. der Verdacht darauf sind immer ein **medizinischer Notfall**. Das spezifische Antidot ist Calciumfolinat, dessen intramuskuläre oder intravenöse Gabe binnen einer Stunde begonnen werden muss.³⁾

[Zurück zur Übersicht](#)



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

**Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation**

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s. c.
Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur

Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale Applikation



MTX kann bei nicht-onkologischen Indikationen oral oder parenteral (i.v., i.m. oder s.c.) verabreicht werden. Die häusliche MTX-Gabe ist möglich in Form von Tabletten oder Fertigspritzen bzw. dem Fertigpen, die subkutan (s.c.) durch den Patienten selbst bzw. dessen Angehörigen injiziert werden können.³⁾

Tabletten (perorale Applikation)

MTX-Tabletten verursachen niedrige Therapiekosten und sind für den Patienten einfach anzuwenden. Diesen beiden Vorteilen stehen jedoch erhebliche **therapierelevante Nachteile der peroralen MTX-Applikation** gegenüber: Neben dem bereits angesprochenen Risiko einer irrtümlichen täglichen Einnahme mit der Folge einer potentiell lebensbedrohlichen Überdosierung, wird peroral verabreichtes MTX nicht vollständig resorbiert und unterliegt zudem erheblichen Schwankungen in der Bioverfügbarkeit. In einer Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis lag die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit verglichen mit der intramuskulären (i. m.) bei nur 75% und variierte darüber hinaus von Patient zu Patient enorm (15% bis 123%). Die **geringere orale Bioverfügbarkeit** kann somit das **Risiko eines unzureichenden Therapieerfolges** beinhalten.¹⁶⁾

[Zurück zur Übersicht](#)

Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale Applikation



Fertigspritzen und Fertigten (beide subkutane Applikation)

In bereits oben erwähnter Studie lag die subkutane Bioverfügbarkeit verglichen mit der intramuskulären bei 94% und somit deutlich höher als die orale (75%).¹⁶⁾

Die **überlegene MTX-Bioverfügbarkeit** nach **subkutaner Verabreichung** gegenüber der Einnahme von Tabletten wurde in einer aktuellen Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis bestätigt. Auffällig war zudem, dass die Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe ab einer Dosierung von 15 mg kaum noch gesteigert werden konnte (Plateau-Effekt), während bei subkutaner Applikation ein dosisproportionaler Anstieg der Bioverfügbarkeit über den vollständigen Dosisbereich von 10 – 25 mg pro Woche gezeigt wurde.¹⁷⁾

Den Einfluss einer **besseren subkutanen Bioverfügbarkeit** auf den **Therapieerfolg** konnte u.a. eine sechsmonatige, kontrollierte Doppelblind-Studie an 375 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis zeigen. Bei identischer MTX-Dosierung erwies sich die **subkutane Applikation bei vergleichbar guter** Verträglichkeit als **signifikant wirksamer gegenüber der Tabletteneinnahme**.¹⁸⁾ Patienten, die auf eine orale MTX-Therapie nicht ausreichend ansprachen, konnten darüber hinaus oftmals von einem Wechsel auf die parenterale Therapie profitieren.¹⁸⁾

Untermauert werden obige Ergebnisse von einer aktuellen, prospektiven, einjährigen Kohorten-Studie an 666 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis: Die initiale Therapie erfolgte in Form einer MTX-Monotherapie, entweder subkutan oder peroral. Nach einem Behandlungsjahr war der **Anteil der Therapieversager** infolge unzureichender Wirksamkeit oder ungenügender Verträglichkeit **unter subkutaner Gabe signifikant niedriger** als unter oraler Gabe (49% vs. 77%).¹⁹⁾

[Zurück zur Übersicht](#)



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation

**Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s. c.
Applikationsformen**

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur

Unterschiede zwischen den s. c. Applikationsformen



Im Hinblick darauf, dass MTX ein dosiskritischer Wirkstoff ist und die Patienten (bzw. ein Angehöriger) die Applikation eigenverantwortlich vornehmen, sollen alle Maßnahmen unterbleiben, die den Therapieerfolg und/oder die Therapiesicherheit gefährden. Hierzu gehört auch, dass die vorhandenen **Applikationssysteme zur s.c. Selbstinjektion nicht unbedacht substituiert** werden.

[Zurück zur Übersicht](#)

Unterschiede zwischen den s. c. Applikationsformen



Technische Besonderheiten

Die **Fertigspritzen** der verschiedenen Hersteller unterscheiden sich im Wesentlichen darin, ob die Nadel fest mit der Spritze verbunden (geschlossenes System) ist oder separat beiliegt und unmittelbar vor der Injektion aufgesetzt wird. Neben den derzeit auf dem Markt befindlichen Fertigspritzen gibt es einen **Fertigpen als Autoinjektor**: Ein geschlossenes System, das zusätzlich über einen automatischen Nadelschutz verfügt. Dieser Sicherheitsmechanismus schützt den Anwender und Dritte vor Nadelstichverletzungen.

Nach aktuellen klinischen Studien zur Bewertung und Handhabung des **MTX-Fertigpen** findet der Autoinjektor eine **hohe Akzeptanz** bei Patienten:

In einer vergleichenden, randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie an 120 Patienten mit rheumatoider Arthritis **bevorzugten** nach 6-wöchiger Studiendauer (3 Wochen pro Injektionssystem) **75% der Studienteilnehmer den Fertigpen** gegenüber der Fertigspritze (beide geschlossene Systeme, beide 50 mg/ml). Unter den Studienteilnehmern mit großer Nadelangst waren es 90%.²⁰⁾

Eine weitere multizentrische Studie an 104 Patienten mit rheumatoider Arthritis bestätigte die Vorzüge des Fertigpen als subkutane Applikationsform. Nach der produktspezifischen Injektionsschulung zu Studienbeginn sowie 2 Selbstinjektionen im Abstand von 8 -10 Tagen, bewerteten diese Erstanwender in ihrem Gesamturteil seine Handhabung als „sehr einfach“, **95% der Patienten hatten keine Schwierigkeiten, den Fertigpen anzuwenden.**²¹⁾

[Zurück zur Übersicht](#)

Unterschiede zwischen den s. c. Applikationsformen



Wirkstoffkonzentration, Dosierung und Füllmenge³⁾

Die MTX-Fertigspritzen der verschiedenen Hersteller und der MTX-Fertigpen unterscheiden sich zum einen in der jeweiligen Dosierung (=Wirkstärke) und zum anderen in der Wirkstoffkonzentration der eingesetzten Injektionslösung. Die Spannweite der Standarddosierungen beträgt 7,5 mg bis 30 mg. Durch die Zwischendosierungen von 12,5 mg, 17,5 mg, 22,5 mg und 27,5 mg können individuelle Therapieschemata umgesetzt werden.

Cave: Trotz gleicher Dosierung (= Wirkstärke) können Fertigspritzen unterschiedliche Füllmengen (= Injektionsvolumina) enthalten. Grund hierfür sind die unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen der Injektionslösungen. Zum Beispiel gibt es Injektionslösungen mit einer MTX-Konzentration von 50 mg/ml, 25 mg/ml oder 7,5 mg/ml (s. Tab. 3).

Konzentration der Injektionslösung	Fertigspritzenfüllmenge bei 7,5 mg	Fertigspritzenfüllmenge bei 20 mg
50 mg/ml	0,15 ml	0,40 ml
25 mg/ml	0,30 ml	0,80 ml
7,5 mg/ml	1,00 ml	2,67 ml

Tab. 3: Zusammenhang von Wirkstoffkonzentration der Injektionslösung und Injektionsvolumen (bzw. Spritzenfüllmenge) am Beispiel der MTX-Fertigspritzen in der Dosierung 7,5 mg und 20 mg³⁾

Je höher die MTX-Konzentration einer Injektionslösung ist, desto weniger Füllmenge wird zum Erreichen der gewünschten Dosierung benötigt. Eine geringe Füllmenge erhöht die Akzeptanz des Patienten und somit dessen Compliance.²²⁾

[Zurück zur Übersicht](#)

Unterschiede zwischen den s. c. Applikationsformen



Maßnahmen zum Vermeiden von Verwechslungen

Dosierung (= Wirkstärke) und **Wirkstoffkonzentration** sind eindeutig auf dem Applikationssystem selbst und auf seiner Umverpackung **deklariert**. Doch nicht jedem Laien ist die Beziehung zwischen beiden Angaben verständlich, was bei einer Substitution durch eine andere Fertigspritze zu Anwendungsfehlern mit entsprechenden Folgen (Über- oder Unterdosierung) führen kann. Die Farbcodierung der einzelnen Wirkstärken dient grundsätzlich der Patientensicherheit. Da jedoch die Farbcodierung von Hersteller zu Hersteller variiert, kann ein unbedachter Austausch von MTX-Fertigspritzen in der Apotheke zu Verunsicherung beim Patienten führen.

Selbstinjektion erst nach Schulung³⁾

Fertigspritzen und Fertigen sind zur Selbstanwendung durch den Patienten (bzw. einen seiner Angehörigen) zugelassen. Vorausgesetzt, der Patient wird im Vorfeld **durch den Arzt oder medizinisches Fachpersonal ausreichend geschult und damit zur Selbstinjektion befähigt**. Grund: Die technischen Unterschiede der Applikationssysteme bedingen eine **produkt-spezifische Handhabung** und somit auch eine produktspezifische Injektionsanleitung und Injektionsschulung. Ist die Grundvoraussetzung „produktspezifische Injektionsschulung“ nicht erfüllt, sollten Fertigspritzen bei fehlendem Aut-idem-Kreuz nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

[Zurück zur Übersicht](#)



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s.
c. Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur



MTX hat sich weltweit in der Therapie verschiedener schubweise verlaufender, chronisch-entzündlicher Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatischen Arthritis sowie der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, etabliert. Seit Juni 2013 ist der Wirkstoff in parenteraler Form zudem für die gastrointestinale Erkrankung Morbus Crohn zugelassen. Im Gegensatz zu den onkologischen Indikationen erfolgt die MTX-Therapie niedrig dosiert und einmal wöchentlich. Dabei hat sich die **parenterale Applikation** der oralen in vielerlei Hinsicht, z. B. durch eine bessere Bioverfügbarkeit, als **überlegen** erwiesen. Für die Selbstinjektion durch den Patienten stehen verschiedene **subkutane Applikationssysteme (Fertigspritzen/Fertigpen)** zur Verfügung. Jedoch ist eine Substitution der verfügbaren MTX-Fertigspritzen aus folgenden Gründen kritisch zu überdenken:

- ▶ **MTX ist ein dosiskritischer Wirkstoff:** Bei Unterdosierung werden das Fortschreiten schwerer chronisch-entzündlicher Erkrankungen und bei Überdosierung lebensbedrohliche Nebenwirkungen riskiert (s. Beispiel 1).
- ▶ Die **MTX-Fertigspritzen** der verschiedenen Hersteller weisen **technische Unterschiede** auf. Bei einigen Systemen ist die Nadel fest mit der Spritze verbunden (geschlossenes System), anderen Systemen liegt diese separat bei und ist durch den Anwender erst unmittelbar vor der Injektion aufzusetzen. Die technischen Besonderheiten führen zu **spezifischen Injektionsanleitungen**. Daher ist eine entsprechende **Schulung des Patienten durch den Arzt oder medizinisches Fachpersonal** eine unverzichtbare Voraussetzung für die häusliche Selbstinjektion (s. Beispiel 2).

[Zurück zur Übersicht](#)



Kapitel 1: Methotrexat im Überblick

Kapitel 2: Ausgewählte MTX-Indikationen
(Autoimmunkrankheiten)

Kapitel 3: Therapierelevante Effekte von MTX

Kapitel 4: Dosierung bei autoimmunen Indikationen

Kapitel 5: Bioverfügbarkeit: perorale vs. parenterale
Applikation

Kapitel 6: Unterschiede zwischen den s.
c. Applikationsformen

Kapitel 7: Fazit

Kapitel 8: Literatur



- ¹⁾ *Mohr K, Herzig S.* Methotrexat. Dtsch Med Wschr 2000; 125: 1435-1436
- ²⁾ *Fiehn C.* Methotrexat in der Rheumatologie. Z Rheumatol 2009; 68: 747-757
- ³⁾ *Fachinformationen.* www.fachinfo.de
- ⁴⁾ Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Management der frühen rheumatoiden Arthritis RA, AWMF-Register Nr. 060/002, Stand: 08/2011
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002I_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-verlaengert.pdf
- ⁵⁾ *Robert Koch Institut (RKI).* Entzündlich-rheumatische Erkrankungen – Heft 49 (2010, GBE-Themenheft)
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/rheumatische_erkr_inhalt.html?nn=2543868
- ⁶⁾ Aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (2. Aufl.), AWMF-Register Nr. 027/020, Stand: 10/2011
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2K_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2011-10_02.pdf
- ⁷⁾ *Robert Koch Institut (RKI).* Schuppenflechte – Heft 11 (2002, GBE-Themenheft)
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/schuppenflechte_inhalt.html
- ⁸⁾ *Radke et al.* Psoriasis vulgaris. Mehr als nur eine Hauterkrankung. Pharmazeutische Zeitung 2010, Heft 3
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32328>
- ⁹⁾ S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2011
AWMF-Register Nr. 013/001
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf
- ¹⁰⁾ *Hoffmann JC et al.* S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“
Z Gastroenterol 2008; 46: 1094-1146

[Zurück zur Übersicht](#)



- ¹¹⁾ Rau et al. Das Methotrexat-Buch – Aktuelle Therapiekonzepte in der Rheumatologie und Dermatologie. UNI-MED Verlag Bremen, 2007
- ¹²⁾ Siebenbrand S. Methotrexat. Neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus. Pharmazeutische Zeitung 2010, Heft 38
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35322>
- ¹³⁾ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). WICHTIGE ARZNEIMITTELINFORMATION ZUR KORREKTEN INDIKATIONSABHÄNGIGEN DOSIERUNG VON METHOTREXAT (MTX)
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2009/info-methotrexat.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- ¹⁴⁾ Balkow F. Methotrexat, Untersuchung einer tödlichen Überdosierung. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin, vorgelegt an der Medizinischen Fakultät der LMU, München 2010
- ¹⁵⁾ Aktionsbündnis Patientensicherheit. Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln. Oral appliziertes Methotrexat. 1. Aufl. März 2013
http://www.aps-ev.de/fileadmin/fuerRedakteur/PDFs/Handlungsempfehlungen/Hochrisikoarzneimittel/Handlungsempfehlung_-_Methotrexat.pdf
- ¹⁶⁾ Kabisch S et al. Bioverfügbarkeit von Methotrexat (MTX) in unterschiedlichen Applikationsarten. Akt Rheumatol 2004;29:197-200
- ¹⁷⁾ Schiff MH et al. SELF-ADMINISTERED METHOTREXATE USING A MEDI-JET AUTO-INJECTOR IMPROVES BIOAVAILABILITY COMPARED WITH ORAL METHOTREXATE IN ADULTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. medac Abstract Journal kompakt. EULAR Kongress Madrid 2013
- ¹⁸⁾ Braun J et al. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58:73-81
- ¹⁹⁾ Hazlewood GS et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for treatment of early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 0:1-6

[Zurück zur Übersicht](#)



- ²⁰⁾ *Pachon JA et al.* Assessing usability, label comprehension, pen robustness and pharmacokinetics of a self-administered prefilled autoinjector pen of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. in: Sage open Med 2 (=), 2014: 2050312114564241
- ²¹⁾ *Demary W et al.* Subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis, by prefilled syringes versus prefilled pens: patient preference and comparison of the self-injection experience. Patient Preference and Adherence 2014; 8: 1061-1071
- ²²⁾ *Müller-Ladner U et al.* Tolerability and Patient/Physician Satisfaction with Subcutaneously Administered Methotrexate Provided in Two Formulations of Different Drug Concentrations in Patients with Rheumatoid Arthritis. The open Rheumatology Journal, 2010;4:15-22

www.pharmazeutische-bedenken.de ist eine Initiative der Desitin Arzneimittel GmbH

[Zurück zur Übersicht](#)