



Wer hat es gewusst? Anstieg des Methotrexat-Spiegels durch ein Antibiotikum

Es ist bekannt, dass Interaktionen Wirkspiegel beeinflussen können. Diese Interaktionsmechanismen aber immer abrufbereit vor Augen zu haben, gelingt, wie dieser Fall zeigt, nicht immer zu jeder Zeit. Erschwert wird das Entdecken einer Interaktion, wenn dem Apotheker die Medikation eines Patienten nie komplett für eine Medikationsanalyse, beispielsweise in der zentralen Zytostatika-Abteilung, zur Verfügung steht.

Was ist passiert?

Eine 13-jährige Patientin mit der Hauptdiagnose akute lymphatische Leukämie (ALL) war zur Einleitung einer Hochdosis-Chemotherapie mit Methotrexat (MTX) in der onkologischen Pädiatrie stationär in Behandlung.

Zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts entwickelte die Patientin eine akute Pyelonephritis, die mit Cotrimoxazol behandelt wurde. Plötzlich verschlechterte sich die Nierenfunktion des Mädchens rapide, der MTX-Spiegel stieg enorm bis in den toxischen Bereich. Eine Calciumfolinat-Rescue-Therapie musste somit schnellstens eingeleitet werden, begleitet durch ein kontinuierliches Monitoring der MTX-Blutspiegel.

Es ist ein Fehler aufgrund einer Interaktion aufgetreten, der die Patientin erreicht und ihr einen vorübergehenden Schaden zugefügt hat.

Was hat zu dem Fehler geführt?

Die 13-jährige Patientin wird seit einigen Monaten aufgrund der Diagnose ALL stationär mit einer Chemotherapie behandelt. Die Induktionstherapie hat das Mädchen gut vertragen, sodass nun die Konsolidierungstherapie in der onkologischen Pädiatrie beginnen soll. Allerdings klagt die Patientin über eine ausgeprägte Pyurie

ohne Flankenschmerzen und Fieber. Die Laborwerte zeigen einen über den Normbereich erhöhten CRP-Wert von 0,7 mg/dl (Normbereich: bis 0,5 mg/dl). Eine Sonographie sowie mikroskopische Untersuchung des Urins bestätigten eine asymptomatische Pyelonephritis.

Aufgrund der guten Nierenfunktionswerte der Patientin entscheiden sich die Onkologen nach Rücksprache mit den pädiatrischen Nephrologen dennoch für den Start der Hochdosis-MTX-Chemotherapie mit 5000 mg/m² (500 mg/m² im Perfusor® über 30 Minuten – Testdosis zur Verträglichkeitsprüfung – und im Anschluss 4500 mg/m² im Beutel als Dauerinfusion über 23,5 Stunden). Parallel wird eine intravenöse Antibiotika-Behandlung gegen die Pyelonephritis mit Cotrimoxazol 960 mg als Dauerinfusion über 90 Minuten alle 12 Stunden, geplant für fünf Tage, eingeleitet.

Bei einer Hochdosis-MTX-Chemotherapie sind eine stetige adäquate Hydrierung aufrechtzuhalten, der Harn auf einen Urin-pH $\geq 7,4$ zu alkalisieren und der Einsatz von Calciumfolinat 24 Stunden bis 36 Stunden nach der Hochdosis-Therapie essenziell.

Folgende Kontrollen müssen während und bis mindestens 62 Stunden nach der MTX-Chemotherapie erfolgen:

Bitte melden!

Wir bitten alle Kollegen, Medikationsfehler zu melden. Hierzu steht das Erfassungssystem unter www.ADKA-DokuPik.de zur Verfügung.

- Urinmenge (>600 ml/6 Stunden [15])
- Urin-pH (>7,4)
- Methotrexat-Serumspiegel (mindestens 24 Stunden und 48 Stunden nach Methotrexat-Beginn)

Der MTX-Serumspiegel wurde bei der Patientin regelmäßig bestimmt, beginnend unmittelbar nach Infusionsende. In den ersten 24 Stunden nach MTX-Infusionsende ist ein MTX-Serumspiegel von <10 $\mu\text{mol/l}$ gemessen worden. Im Verlauf zeigte sich jedoch eine verzögerte MTX-Elimination (2 $\mu\text{mol/l}$ – 72 Stunden nach Infusionsende) mit einem nun deutlich erhöhten Toxizitätsrisiko für die Patientin. Auch die Creatinin-Clearance war zu diesem Zeitpunkt bereits auf 45 ml/min reduziert.

Die Calciumfolinat-Rescue-Therapie wurde schnellstens (zum Zeitpunkt 42 Stunden nach Infusionsende) eingeleitet. Die im Schema standardmäßig verordnete Menge Calciumfolinat musste aufgrund der stark verzögerten Elimination von MTX über den verlängerten Zeitraum von weiteren fünf Tagen verabreicht werden. Zusätzlich wurde auch eine Urin-alkalisierende Therapie durchgeführt, um der Bildung von MTX-Kristallen in den Nierentubuli entgegenzuwirken. Zum Hintergrund: Cotrimoxazol kann bei simultaner Behandlung die MTX-Clearance durch eine Senkung der renalen Sekretion reduzieren

Nunzia Tabbone, Dortmund, und
Dr. Gesine Picksak, AMTS-Beauftragte der ADKA

und MTX aus der Plasmaproteinbindung verdrängen [1]. MTX ist zu 50 % an Plasmaproteine gebunden, somit steigt durch Verdrängung der MTX-Blutspiegel [4].

Daraus resultiert eine Erhöhung der systemischen MTX-Exposition und MTX-Nebenwirkungen, beispielsweise eine Knochenmarksuppression und Schädigung der Nierenfunktion [3, 5]. Grundsätzlich sollte der MTX-Spiegel 42 Stunden nach einer Hochdosis-Chemotherapie bei $<1 \mu\text{mol/l}$ liegen. Bei einem MTX-Blutspiegel $>1 \mu\text{mol/l}$ muss eine parenterale Calciumfolinat-Rescue-Therapie eingeleitet werden. Ein erhöhter Blutspiegel führt zur Intoxikation, die sich von einer Mukositis, Stomatitis mit Erbrechen, gastrointestinalen Ulzerationen, Panzytopenie bis hin zu einer Sepsis äußern kann. Ein engmaschiges Monitoring ist damit immer essenziell.

Erst zu diesem Zeitpunkt wurde ein Apotheker in der zentralen Zytostatika-Abteilung der Klinikapotheke ärztlicherseits über das Ereignis informiert. Einen Stationsapotheker gibt es auf der betroffenen Station nicht. Nach diesem Gespräch wurde auf Empfehlung des Apothekers sofort das Antibiotikum Cotrimoxazol zu Ceftazidim gewechselt. Ceftazidim weist ein geringes Interaktionspotenzial mit MTX auf, die Dosis muss allerdings bei einer Niereninsuffizienz angepasst werden.

Die Patientin hatte somit durch die simultane Therapie einer MTX-Hochdosis und Cotrimoxazol eine MTX-Intoxikation erfahren. Sie entwickelte eine Mukositis und konnte

so kaum noch oral Nahrung zu sich nehmen. Neben der Rescue-Therapie mit Calciumfolinat mussten weitere supportive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Patientin erhielt für die Zeit der starken oralen Schmerzen eine parenterale Ernährung. Eine geeignete Mundpflege und eine Dauerinfusion mit Morphin verschafften der Patientin bezüglich der Schmerzen im Mund- und Rachenbereich Linderung.

Es ist eine Interaktion aufgetreten, die die Patientin erreicht und zu einer vorübergehenden Schädigung (Mukositis) der Patientin geführt hat.

Wie kann das Ereignis zukünftig vermieden werden?

- Etablierung eines Apothekers auf Station für klinisch-pharmazeutische Visiten, um Risiken wie diese zu minimieren
- Engmaschiges Monitoring des MTX-Spiegels unter laufender Hochdosis-Chemotherapie
 - Frühzeitige Entdeckung einer nachlassenden Nierenfunktion und der in diesem Fall dadurch verminderten MTX-Elimination (bei einer GFR $<60 \text{ ml/min}$ darf MTX nicht verabreicht werden [2])
- Verschieben der Hochdosis-MTX-Chemotherapie unter patientenindividueller Nutzen-Risiko-Abwägung oder Umstellung des Antibiotikums auf eines mit geringerem Interaktionspotenzial
- Interdisziplinäre Reevaluation der Antibiotika-Auswahl bei Komedikation mit MTX

Erklärung der Autoren

Der vorgestellte Fehler ist nicht unbedingt so vorgekommen, könnte aber jederzeit geschehen. Deshalb sollten aus dem vorgestellten Fall Maßnahmen zur Fehlervermeidung abgeleitet werden.

- Sensibilisierung und Schulung des medizinischen Personals (Pflege, Ärzte) zum Interaktionspotenzial von Arzneimitteln

Fazit

Der Apotheker kann als Arzneimittelexperte im interdisziplinären Team auf Station neben möglichen UAW auch Interaktionen sowie eventuelle Dosisanpassungen aufgrund von Organinsuffizienzen im Blick behalten und monitoren. Deshalb sollten Stationsapotheker flächendeckend in den Kliniken und als ein fester Bestandteil der interdisziplinären Teams auf den Stationen und im Behandlungsteam etabliert werden.

Literatur

1. AL-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:203–5.
2. Fachinformation Methotrexat-GRY®, Stand: Juni 2021.
3. Ferrazzini G, et al. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J Pediatr* 1990;117:823–6.
4. Hamid M, Lashari B, et al. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018;8:149–51.
5. Mediq Interaktionscheck (Zugriff am 29.05.2021).