

Z Rheumatol 2011 · 70:549–552
 DOI 10.1007/s00393-011-0830-6
 Online publiziert: 8. Juli 2011
 © Springer-Verlag 2011

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 U. Lange, Bad Nauheim

U. Erdbrügger¹ · K. de Groot²

¹ Division of Nephrology, University of Virginia Health System, Charlottesville, USA

² Medizinische Klinik III (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie),
 KfH Nierenzentrum Offenbach, Klinikum Offenbach GmbH

Nierenschädigung durch Methotrexat?

Dosisabhängigkeit, Komorbidität und Komedikation

Methotrexat (MTX) ist das wichtigste „First-line“- , krankheitsmodifizierende Basistherapeutikum („disease modifying anti-rheumatic drug“, DMARD) für die rheumatoide Arthritis (RA). Für diese Indikation wird MTX als „Low-dose“-Applikation einmal wöchentlich in einer Dosis von 7,5 – maximal 30 mg s.c. oder oral (selten i.v. oder i.m.) – verabreicht. Im Gegensatz dazu kommen in der Onkologie wesentlich höhere Dosen (Hochdosistherapie) von bis zu 12 g wöchentlich zur Anwendung. Nebenwirkungen des MTX werden in aller Regel dosisabhängig beobachtet, darunter auch eine potenzielle Nephrotoxizität. Als behandelnder Arzt möchte man Patienten mit erhöhtem Risiko für Nephrotoxizität identifizieren und überwachen können. Die vorliegende Zusammenfassung legt Fakten dar, die den Zusammenhang von MTX und Nephrotoxizität erklären und bei der Therapieentscheidung eine Hilfe sein können.

Fakt 1

Als Analogon der Folsäure inhibiert MTX verschiedene folsäureabhängige Enzyme, darunter die Dihydrofolatreduktase (DHFR) kompetitiv und reversibel. Damit wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure verhindert und der von ihr normalerweise bewirkte Transfer von

C₁-Einheiten auf Pyrimidin- und Purinbasen blockiert. Für die immunmodulierende Wirkung in der Therapie der RA scheint ein anderer Mechanismus eine Rolle zu spielen, nämlich die Induktion von Adenosin durch Hemmung einer folsäureabhängigen Transformylase. Die dadurch bedingte extrazelluläre Akkumulation von Adenosin hemmt über spezifische Rezeptoren die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Weitere Mechanismen, die u. a. die Aktivierung von B- und T-Zellen beinhalten, werden ebenso diskutiert.

Fakt 2

Toxische Nebenwirkungen von MTX sind von der Höhe der Dosis und der gleichzeitigen Gabe anderer, v. a. um denselben Ausscheidungsmechanismus konkurrierender Medikamente wie z. B. nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) abhängig. Eine potenziell lebensbedrohliche Schädigung der Nieren, Leber oder Lungen und eine Knochenmarksuppression können insbesondere bei hohen Dosierungen der MTX-Gabe auftreten. Patienten mit RA, die mit MTX behandelt werden, brachen in 10–18% der Fälle die Therapie wegen Nebenwirkungen ab [1], in der zitierten Studie allerdings nicht wegen renaler Ereignisse.

Fakt 3

Methotrexat wird bis zu 80–90% unverändert und hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Jede Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), also der Nierenfunktion, kann zu erhöhten MTX-Serum-Spiegeln führen und damit die Toxizität steigern. Methotrexat wird glomerulär filtriert und dann sowohl durch Sekretions- als auch Absorptionsprozesse im Tubulussystem weiterverarbeitet. Pharmakokinetische Untersuchungen sind interessanterweise selbst bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion variabel und schwer einschätzbar. Allerdings wurde auch eine positive Korrelation zwischen der Clearance von Methotrexat und der Kreatinin-Clearance gefunden [2].

Fakt 4

Im Rahmen einer RA kann es zu verschiedenen Nierenerkrankungen kommen. Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung wird bei 5–50% der Patienten mit RA in verschiedenen Serien beschrieben [3]. In der „Methotrexate and Renal Insufficiency Study (MATRIX)“ von 2008 hatten von 129 Patienten 20% eine errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 60–89 ml/min und 15% eine eGFR von 30–59 ml/min [4]. Eine chronische Nierenfunktionseinschränkung kann auf Nierenerkrankungen zurückgeführt wer-

den, die mit der RA assoziiert sind (z. B. mesangioproliferative Glomerulonephritis) oder anderen Ätiologien und Komorbiditäten wie z. B. diabetischer oder hypertensiver Nephropathie zuzuordnen sind. Vor Beginn der Therapie mit MTX und anderen Basistherapeutika sollte die Nierenfunktion des Patienten bekannt sein. Die Vorgeschichte eines Patienten einschließlich der Medikamentenanamnese und des Ausmaßes der Komorbiditäten kann helfen, die unterschiedlichen Ursachen einer Nierenfunktionsstörung zu identifizieren. Proteinurie und Hämaturie deuten auf eine glomeruläre Erkrankung hin. Gegebenenfalls sollte ein Nephrologe konsultiert werden, um zu entscheiden, ob eine Nierenbiopsie zur genaueren histopathologischen Einordnung der Diagnose notwendig ist. Die Liste der möglichen Differenzialdiagnosen ist relativ lang. Sie reicht von membranöser Glomerulopathie, sekundärer AA-Amyloidose über fokale proliferative oder nekrotisierende Glomerulonephritis bis hin zur Analgetikanephropathie. Auch Nebenwirkungen von zur Therapie der RA applizierten Pharmaka (z. B. interstitielle Nephritis nach NSAR, membranöse Glomerulonephritis nach Gold- oder D-Penicillamin-Gabe) müssen berücksichtigt werden.

Nephrotoxizität bei hohen MTX-Dosen kann durch den Ausfall von MTX-Kristallen in den Nieren und direkten Tubulusschaden entstehen. Die konsekutive akute Tubulusnekrose führt zum akuten Nierenversagen. Das Ausmaß der Nierenschädigung ist bei dehydrierten Patienten, die einen „saurer Urin“ (Urin-pH-Wert <7) haben, erhöht, da MTX in saurem Urin schlecht löslich ist. Daher werden Patienten, denen hohe MTX-Dosen verabreicht werden, vorher gut hydriert, und der Urin wird alkalisiert. Dieses durch MTX induzierte akute Nierenversagen (AVN) ist typischerweise nicht-oligurisch und kann konsekutiv zu erhöhten MTX-Serum-Spiegeln führen. Die Effektivität der Alkalisierung nach Auftreten eines AVN ist nicht belegt. Einsatz von Dialyse, Hämo-perfusion oder Plasmaaustausch ist nicht immer hilfreich, da MTX an Proteine gebunden ist und ein relativ großes extravaskuläres Verteilungsvolumen aufweist, was die Effektivität der ge-

nannten Verfahren einschränkt. In den meisten Fällen ist das ANV reversibel. Die Nierenfunktion hat das Ausgangsniveau oft nach einer bis 3 Wochen wieder erreicht.

Kann Methotrexat bei niedrigen Dosen nephrotoxisch wirken?

Einzelne Fallbeschreibungen und auch systematische Untersuchungen in kleinen Kohorten beschreiben das nephrotoxische Potenzial von niedrig dosiertem MTX im Rahmen von *Assoziationsstudien* [5, 6, 7]. Der Mechanismus der Nephrotoxizität durch MTX wird allerdings nicht eindeutig beschrieben. Die Hersteller von MTX empfehlen aber eine *Dosisanpassung* entsprechend der GFR. Liegt die eGFR [z. B. nach der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease(MDRD)-Formel] zwischen 30 und 60 ml/min, wird eine MTX-Dosisreduktion auf 30–50% empfohlen; von einer MTX-Gabe bei einer eGFR <30 ml/min wird abgeraten.

Die Pathogenese der Nephrotoxizität von niedrig dosiertem MTX ist nicht völlig geklärt. Kristallbildungen von MTX in den Nieren können einen direkten tubulären Schaden verursachen. Die Infiltration von neutrophilen Granulozyten und oxidativer Stress werden zusätzlich in Tiermodellen bei niedriger MTX-Dosierung beschrieben [8, 9, 10]. Neben einer direkten Tubulusschädigung muss auch immer an die Potenzierung der Nephrotoxizität durch andere Medikamente gedacht werden, die die Exkretion von MTX beeinflussen. Beispiele sind Medikamente wie Probenecid, Salicylate, Penicilline und NSAR. Insbesondere NSAR beeinflussen die renale Ausscheidung von MTX bei Dosen von über 7,5 mg/Woche [11, 12]. In der Praxis zeigt sich, dass eine Nierenfunktionsverschlechterung unter MTX in der Regel nicht auf eine direkte MTX-Toxizität zurückzuführen ist, sondern v. a. die Begleitumstände in Augenschein genommen werden müssen. Eine gründliche Untersuchung sollte andere prärenale [Hypotension, Dehydrierung, NSAR, Angiotensinkonversionsenzym(ACE)-Hemmer], renale (andere toxische Medikamente wie Gentamicin, akute interstitielle Nephritis oder Glomerulonephritis) oder auch postrenale Ursa-

chen (obstruktive Uropathie) einer Nierenfunktionsverschlechterung ausschließen. Nichtsdestotrotz muss das MTX bis zur Klärung und *Normalisierung der Nierenfunktion* auf Ausgangsniveau umgehend pausiert werden. Fakt ist, dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die höchste Rate von MTX-assoziiierter Toxizität aufweisen und ein höheres Risiko für respiratorische Probleme, verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion, haben. Das Risiko, eine toxische Schädigung zu entwickeln, ist vierfach erhöht bei Patienten mit Niereninsuffizienz [13]. Diese Daten stammen aus einer Metaanalyse von 11 Studien mit über 496 Patienten, die MTX zur Behandlung ihrer RA erhielten.

Zu bedenken ist weiterhin, dass eine Nierenfunktionsverschlechterung meist zunächst klinisch inapparent verläuft und nur durch regelmäßige Laborkontrollen detektierbar ist. Dies ist essenziell, um eine MTX-Kumulation aufgrund von zunehmend eingeschränkter renaler MTX-Elimination zu vermeiden.

Entsprechend der oben genannten Richtlinien zum Nierenfunktionsadaptierten Einsatz von MTX gibt es nur wenige Untersuchungen von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Fallberichte beschreiben schwere Nebenwirkungen unter MTX-Therapie [14, 15]. Daher verbietet sich der Einsatz von MTX bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Fazit für die Praxis

Methotrexat kann auch in niedrigen Dosierungen potenziell nephrotoxische Nebenwirkungen haben. Ältere Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz weisen ein erhöhtes Risiko für MTX-bedingte Toxizität auf. Die Empfehlungen der Hersteller einer Dosisanpassung für GFR von 60–30 ml/min sollten eingehalten werden. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 (eGFR 59–30 ml/min) sollten engmaschige, initial 2-, bei stabiler Situation 4-wöchentliche Kontrollen der Nierenfunktion erhalten, die mit den empfohlenen Kontrollen von Blutbild und Leberfunktion verbunden werden. Vom MTX-Einsatz bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) wird abge-

raten. Ob der therapeutische Nutzen das erhöhte Risiko von Nephrotoxizität bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz rechtfertigt, muss im Einzelfall entschieden werden. Die Potenzierung durch andere nephrotoxische Medikamente wie NSAR, die der Patient ggf. rezeptfrei in der Apotheke erhält, sollte bedacht und immer hinterfragt werden. Insgesamt muss festgehalten werden, dass die Gefahr extrarenaler Nebenwirkungen durch Kumulation von Low-dose-MTX bei abnehmender Nierenfunktion deutlich größer ist als eine nephrotoxische Wirkung durch das MTX selbst. Jeder Patient mit unerklärter progressiver Niereninsuffizienz oder Entwicklung einer Hämaturie und/oder Proteinurie sollte von einem Nephrologen untersucht werden, um die Ursache der Niereninsuffizienz festzustellen. Wenn indiziert, sollte eine Nierenbiopsie erfolgen.

Korrespondenzadressen

Dr. U. Erdbrügger

Division of Nephrology,
University of Virginia Health System
800133 22908 Charlottesville
USA
ue2u@virginia.edu

Prof. Dr. K. de Groot

Medizinische Klinik III (Nephrologie,
Hypertensiologie, Rheumatologie),
KfH Nierenzentrum Offenbach,
Klinikum Offenbach GmbH
Starkenburgring 66–70, 63069 Offenbach
kirsten@de-groot.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H et al (2005) Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 64:207–211
2. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeferbeke T, Dehais J (1996) Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 30:194–210
3. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J (2007) Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol* 26:2089–2095
4. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N et al (2008) Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology* 47:350–354

Z Rheumatol 2011 · 70:549–552 DOI 10.1007/s00393-011-0830-6
© Springer-Verlag 2011

U. Erdbrügger · K. de Groot

Nierenschädigung durch Methotrexat? Dosisabhängigkeit, Komorbidität und Komedikation

Zusammenfassung

Methotrexat (MTX) in „Low-dose“-Applikation ist eine wichtige Säule der antientzündlichen Therapie der rheumatoiden Arthritis und anderer entzündlicher Gelenkerkrankungen. Im Gegensatz zur „High-dose“-Anwendung von MTX in der Onkologie, das zur direkten Tubulustoxizität und zum konsekutiven Nierenversagen führen kann, sind renale Nebenwirkungen bei Low-dose-MTX eine seltene Ausnahme. Das größere Problem unter Low-dose-MTX liegt darin, dass eine a priori eingeschränkte Nierenfunktion durch Komorbiditäten oder eine zunehmende, manchmal klinisch nichtausreichend beachtete Niereninsuffizienz im Rahmen einer Komedikation mit z. B. nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR),

Antibiotika etc. zu einer verminderten MTX-Ausscheidung und damit Kumulation der Substanz im Serum führt. Dies geht in erster Linie mit gastrointestinaler Mukositis und Knochenmarkdepression einher. Aus diesem Grund sollte auch Low-dose-MTX bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min gar nicht und bei einer GRF zwischen 30 und 60 ml/min nur in halbiertes Regeldosis unter engmaschigen Kontrollen der Nierenfunktion gegeben werden.

Schlüsselwörter

Arzneimittelwechselwirkung ·
Dosis-Wirkung-Verhältnis · Glomeruläre
Filtrationsrate · Proteinurie · Hämaturie

Is methotrexate nephrotoxic? Dose-dependency, comorbidities and comedication

Abstract

Methotrexate (MTX) in low-doses is an important component of anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis and other inflammatory joint diseases. In contrast to high-dose administration of MTX in oncology, which can lead to direct tubulus toxicity and subsequent renal failure, renal side-effects are a rare exception for low-dose MTX. The biggest problem under low-dose MTX is that an already limited renal function due to comorbidities or an increasing, sometimes clinically insufficiently monitored renal insufficiency due to comedications, such as non-steroidal antirheumatics (NSAR) and antibiotics, leads to a reduced excretion of MTX and

therefore to an accumulation in serum. This is primarily accompanied by gastrointestinal mucositis and bone marrow depression. For this reason low-dose MTX should never be administered once the glomerular filtration rate (GFR) is less than <30 ml/min and only 50% of the original dosage should be administered if the GFR is between 30 and 60 ml/min.

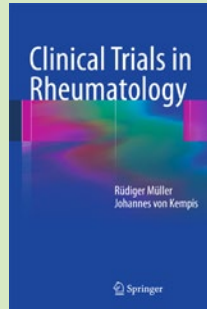
Keywords

Drug interactions · Dose-response
relationship · Glomerular filtration rate ·
Proteinuria · Hematuria

5. Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S et al (2005) Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 64:315–319
6. Seideman P, Muller-Suur R (1993) Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 52:613–615
7. Kremer JM, Pettilo GF, Hamilton RA (1995) Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatol* 22:38–40
8. Kolli VK, Abraham P, Isaac B, Selvakumar D (2009) Neutrophil infiltration and oxidative stress may play a critical role in methotrexate-induced renal damage. *Chemotherapy* 55:83–90
9. Devrim E, Cetin R, Kilicoglu B et al (2005) Methotrexate causes oxidative stress in rat kidney tissues. *Ren Fail* 27:771–773
10. Abraham P, Kolli VK, Rabi S (o J) Melatonin attenuates methotrexate-induced oxidative stress and renal damage in rats. *Cell Biochem Funct* 28:426–433
11. Kremer JM, Hamilton RA (1995) The effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on methotrexate (MTX) pharmacokinetics: impairment of renal clearance of MTX at weekly maintenance doses but not at 7.5 mg. *J Rheumatol* 22:2072–2077
12. Evans WE, Christensen ML (1985) Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol Suppl* 12(Suppl 12):15–20
13. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group (1995) The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22:218–223
14. Boey O, Van Hooland S, Woestenburg A et al (2006) Methotrexate should not be used for patients with end-stage kidney disease. *Acta Clin Belg* 61:166–169
15. Boulanger H, Launay-Vacher V, Hierniaux P et al (2001) Severe methotrexate intoxication in a haemodialysis patient treated for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 16:1087

Rüdiger Müller, Johannes von Kempis **Clinical Trials in Rheumatology**

Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2011,
1. Auflage, 747 S., (ISBN 978-1-84996-383-1),
brosch., 192.55 EUR



Wenn es den Begriff „Marktlücke“ noch nicht gäbe, müsste er für dieses Buch „Clinical trials in rheumatology“ von Rüdiger Müller und Johannes von Kempis neu erfunden

werden. Durch die

immense Zahl an verschiedenen klinischen Studien in der Rheumatologie dürften wohl die wenigsten Kollegen von sich behaupten können, jede einzelne Studie in ihrem Detail auswendig oder wenigstens der Grundstruktur nach kennen zu können. Diesem Problem, welches ja häufig wissenschaftliche Diskussionen beim klinischen Einsatz von Medikamenten in der Rheumatologie begleitet, haben sich in einer enormen Fleißarbeit Rüdiger Müller und Johannes Kempis angenommen. Für nahezu alle rheumatischen Erkrankungen wurden nach Krankheitsbildern geordnet die durchgeführten klinischen Studien zusammengetragen und die Studiendetails sowohl hinsichtlich des Studiendesigns als auch der Ergebnisse auf insgesamt über 700 Seiten detailliert zusammengestellt. Diese Zusammenstellung beinhaltet nicht nur die derzeit vielleicht am attraktivsten Biologikastudien, bzw. Kombinationsstudien mit DMARDs, sondern auch die vielleicht unberechtigterweise schon in Vergessenheit geratenen ersten kontrollierten Studien mit den damals verfügbaren Basistherapien (Gold) oder erste Versuche mit Antithymozytenglobulin. Auch „Revitalisierte“ Medikamente wie Thalidomid werden besprochen. Ein besonderer Aspekt dieses Buches ist, dass die inzwischen häufig verwendeten Akronyme, von denen ja einige in anderen medizinischen Disziplinen verwendet werden, am Anfang alphabetisch zur Erleichterung aller Akronymliebhaber aufgeführt werden. Aus diesen Gründen sollte dieses Buch im Bücherschrank jedes klinisch-wissenschaftlich-tätigen Rheumatologen und bei allen Studienbesprechungen

zugegen sein. Anzumerken ist, dass wenn vielleicht eine Studie unabsichtlich vergessen wurde, sich Rüdiger Müller und Johannes Kempis über eine entsprechende Zuschrift freuen dürften, so dass hoffentlich für dieses Buch regelmäßig neue komplette Auflagen realisiert werden können. Da der Text und die Details in Englisch gehalten sind, dürfte es auch nicht verwundern, wenn dieses Buch alsbald weltweit Verbreitung finden dürfte.

*Professor Ulf Müller-Ladner
(Bad Nauheim)*