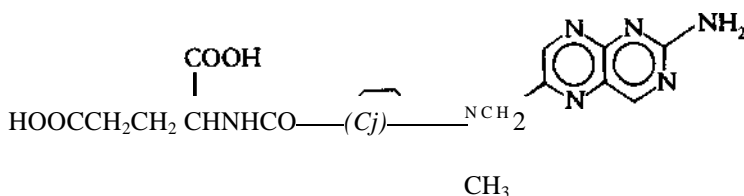


Methotrexat

Synonym:

4-Desoxy-4-amino-10-methylfolsäure

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1950 im Handel.

Dosierung: 2,5—50 mg pro Tag.

Methotrexat 20/-50/-100/-500/-1000 Injektionsflaschen mit Trockensubstanz (Bristol); Methotrexat »Lederle« 500/1000 Injektionsflaschen; Tabl., Trockens. 5 mg, 50 mg (Cyanamid-Lederle)

Wirkungscharakter:

Folsäureantagonist, Zytostatikum. Halbwertszeit 5-9 Std., Plasma-Proteinbindung 50-84 %. 81 % werden über den Urin, 1 % über den Stuhl ausgeschieden in den ersten vier Tagen nach einer intravenösen Applikation. 16 % werden als 7-Hydroxymethotrexat ausgeschieden, das im Serum kumuliert. (Huffman; Chan; Sadee) Der Folsäureantagonist Methotrexat hemmt die Enzyme Folat- und Dihydrofolatreduktase kompetitiv. Die Affinität von Methotrexat zur Dihydrofolatreduktase ist beim PH 5,9, 100 000mal und beim PH 7,5 20 000mal größer als die des natürlichen Substrates. Infolge der hohen Affinität von Methotrexat zum Enzym und der geringen Dissoziationskonstanten des Enzyminhibitorkomplexes (3×10^{11} Mol.) muß die Hemmung praktisch als irreversibel angesehen werden, so daß die Stoffwechselschritte, in denen Folsäure in ihre biologisch aktive Form Tetrahydrofolsäure umgewandelt wird, blockiert werden. Bei Vergiftungen ist die Therapie mit Citrovorum-Faktor=Folinsäure=5-Formyl 5,6,7,8,-Tetrahydrofolsäure=Leucovorin® (Lederle) angezeigt.

Toxizität:

LD₅₀ Maus 100 mg/kg KG,

LD₅₀ Ratte 180 mg/kg KG

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Erschöpfungszustände, Benommenheit, ulzerative Stomatitis, Leberschädigung, Nierenschädigung und Blutbildungsstörungen, Schock.

Nachweis:

Flüssigkeitsgaschromatografie (Watson; Canfell; Cohen; Howell; Wang; Lawson), RIA (Buice), Radioimmunoassay (Raso, 1975).

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Antiemetikum (Tiflupromazin) in Kochsalzinfusionen. Calciumfolinat (Leucovorin®): 6-12 mg Leucovorin i.m./Erw., anschließend die gleiche Dosis noch 3 mal in 6 stündigem Abstand. Bei schweren Intoxikationen kann Leucovorin i.v. als Infusion zu 75 mg innerhalb von 12 h/Erw. und mehr - bis zu 20 % der Methotrexatdosis verabfolgt werden, danach Gaben von 4 mal 6-12 mg i.m. alle 6 Stunden. Leucovorin kann auch per os gegeben werden, wenn keine Resorptionsverzögerung erwartet wird. Eine Peritonealdialyse ist unbrauchbar (Dialysance 5 ml/min), eine Hämodialyse ist ineffektiv, da sie nur 20-30 % der Leistung gesunder Nieren erbringt.

Literatur:

- BOCK, J. L., PIERCE, R.: Trimethoprim interference in methotrexate assays. *Clin. Chem.* 26: 1510-1511, 1980.
- BUIÇE, R. G., EVANS, W. E., KARAS, J.: Evaluation of enzyme immunoassay, radioassay, and radioimmunoassay of serum methotrexate, as compared with liquid chromatography. *Clin. Chem.* 26: 1902-1904, 1980.
- CADMAN, E. C., LUNDBERG, W. B., BERTINO, J. R.: Systemic methotrexate toxicity-pharmacological study of its occurrence after intrathecal administration in a patient with a renal failure. *Arch. intern. Med.* 136,11 (1976)
- CANFELL, C., SADEE, W.: Methotrexate and 7-hydroxymethotrexate: serum level monitoring by high-performance liquid chromatography. *Cancer Treat. Rep.* 64: 165-169, 1980.
- CHABNER, B. A., J OHNS, D. G., BERTINO, J. R.: Enzymatic cleavage of methotrexate provides a method for prevention of drug toxicity *Nature* 239,395 (1972)
- CHAN, K. K., NAYAR, M. S. B., COHEN, J. L.: Metabolism of methotrexate in man after high and conventional doses. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 28: 551-561, 1980.
- COHEN, J. L., HISAYASU, G. H., BARRIENTOS, A. R.: Reversed-phase high-performance liquid Chromatographie analysis of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in serum. *J. Chrom.* 181: 478-483, 1980.
- CONDIT, P. T., CHANES, R. E., J OEL, W.: Renal toxicity of methotrexate *Cancer (Phila.)*, 23,126 (1969)
- DAVIDSON, W. D., ISACOFF, W. H., BLOCK, J. B.: Methotrexate »escape« using charcoal hemoperfusion an alternative to citrovorum »rescue« *Abst. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 6,16 (1977)
- DEDRICK, R. L., ZAHARKO, D. S., LUTZ, R. J.: Transport and binding of methotrexate in vivo *J. pharm. Sci.* 62, 882 (1973)
- DELMONTE, L., JUKEŠ, Th., H.: Folie acid antagonists in cancer chemotherapy *Pharmacol. Review* 14, 91 (1962)
- DIXON, R. L., HENDERSON, E. S., RALLD, P.: Plasma protein binding methotrexate and its displacement by various drugs *Fed. Proc.* 24,454 (1965)
- DJERASSI, I., CRESSSELKA, W., KIM, J. S.: Removal of methotrexate by filtration adsorption using charcoal filters or by hemodialysis *Cancer Treat. Rep.* 61,751 (1977)
- FALK, L. C., CLARK, D. R., KALMAN, S. M., LONG, T. F.: Enzymatic assay for methotrexate in serum and cerebrospinal fluid. *Clin. Chem.* 22: 785-788, 1976.
- FINLEY, P. R., WILLIAMS, R. J.: Methotrexate assay by enzymatic inhibition, with use of the centrifugal analyzer. *Clin. Chem.* 23:2139-2141, 1977.
- GIBSON, T. P., REICH, S. D., KRUMLOVSKY, F. A., IVANOVICH, P.: Hemoperfusion for methotrexate removal *Clin. Pharmacol. Ther.* 23, 351 (1978)
- HÄNDE, K., GOBER, J., FLETCHER, R.: Trimethoprim interferes with serum methotrexate assay by the competitive protein binding technique. *Clin. Chem.* 26: 1617-1619, 1980.
- HÄNDE, K. R., BALOW, J. E., DRAKE, J. C., ROSENBERG, S. A., CHABNER, B. A.: Methotrexate and hemodialysis *Ann. intern. Med.* 87, 496 (1977)
- HENDERSON, E. S., ADAMSON, R. H., OLIVERIO, V. T.: 1965 The Metabolic Fate of Tritiated Methotrexate II. Absorption and Excretion in Man. *Cancer Res.* 25: 1018-1024
- HOWELL, S. B., BLAIR, H. E., UREN, J., FREI, E.: Hemodialysis and enzymatic cleavage of methotrexate in man *Europ. J. Cancer* 14, 787 (1978)
- HOWELL, S. K., WANG, Y. M., HOSOYA, R., SUTOW, W. W.: Plasma methotrexate as determined by liquid chromatography, enzyme-inhibition assay, and radioimmunoassay after high-dose infusion. *Clin. Chem.* 26:734-737, 1980.
- HUFFMAN, D. H., WAN, S. H., AZARNOFF, D. L., HOOCSSTRATEN, B.: Pharmacokinetics of methotrexate. *Clin. Pharm. Ther.* 14: 572-579, 1973.
- ISACOFF, W. H., DAVIDSON, W. D., BLOCK, J. B.: Effects of extracorporeal charcoal hemoperfusion (CHP) on plasma methotrexate (MTX) *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 18,145 (1977)
- LAWSON, G.), DIXON, P. F., AHERNE, G. W.: Rapid and simple method for measurement of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in serum by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 223: 225-231, 1981.
- LIEGLER, D. G., HENDERSON, E. S., HAHN, M. A., OLIVERIO, V. T.: The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man *Clin. Pharmacol. Ther.* 10, 849 (1969)
- MÄHER, J. F., SCHREINER, G. E.: The dialysis of poisons and drugs *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 13, 369 (1967)

- METZ, G., LURZ, CH., METZ, J.: Wirkungen und Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie bei verschiedenen Dermatosen Münch. med. Wschr. 116, 1329 (1974)
- MYERS, C. E., LIPPMAN, M. E., ELIOT, H. M., CHABNER, B. A.: Competitive protein binding assay for methotrexate. Proc. Nat. Acad. Sci. 72: 3683-3686, 1975.
- PATTERSON, A. J., RITSCHEL, W. A., ZELLNER, D., SANG-HEE, KIM-. Methotrexate serum and saliva concentrations in patients. Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox. 19,9 (1981), 381-385.
- PERSIJN, J. P.: A rapid enzymatic assay of methotrexate in serum. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17: 235-239, 1979.
- POE, M.: 1977 Acidic Dissociation Constants of Folic Acid, Dihydrofolic Acid, and Methotrexate. J. Biol. Chem. 252: 3724-3728.
- RASO, V., SCHREIBER, R.: 1975 A Rapid and Specific Radioimmunoassay for Methotrexate. Cancer Res. 35: 1407-1410.
- SADEE, W.: Antineoplastic agents: high-dose methotrexate and citrovorum factor rescue. Ther. Drug Mon. 2: 177—185, 1980.
- STEELE, A. H., STUART, J. F. B., WHITING, B., LAWRENCE, J. R., CALMAN, T. C., MCVIE, J. G., BAIRD, G. M.: 1979 Serum, Tear and Salivary Concentrations of Methotrexate in Man. Br. J. Clin. Pharmacol. 7: 207-211.
- STOLLER, R. G., HÄNDE, K. R., JACOBS, S. A.: Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. New Eng. J. Med. 297: 630-634, 1977.
- TATTERSALL, M. H. N., PARKER, L. M., PITMAN, S. W., FRIE, E.: Clinical pharmacology of high-dose methotrexate (NSC-740). Cancer Chemother. Rep. 6 (Part 3): 25-29, 1975.
- VON HOFF, D. D., PENTA, J. S., HELMAN, L. J., SLAVIK, M.: Incidence of drug-related deaths secondary to high dose methotrexate and citrovirin factor administration Cancer Treatm. Rep. 61, 745 (1977)
- WANG, Y. M., HOWELL, S. K., BENVENUTO, J. A.: Paired-ion high pressure liquid chromatography of methotrexate and metabolites in biological fluids. J. Liq. Chrom. 3: 1071-1078, 1980.
- WATSON, E., COHEN, J. L., CHAN, K. K.: High-pressure liquid Chromatographic determination of methotrexate and its major metabolite, 7-hydroxymethotrexate, in human plasma. Cancer Treat. Rep. 62: 381-387, 1978.