

Pharmakotherapie-Beratung für Vertragsärzte der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg (KVBW)

## Methotrexat (MTX) und Acetylsalicylsäure (ASS)

Der folgende Bericht wurde als Artikel im Ärzteblatt Baden-Württemberg (09/2024, S. 596, [Volltext](#)) sowie in leicht veränderter Form im Verordnungsforum der KVBW (10/2024, S. 7, [Volltext](#)) veröffentlicht.

Im Rahmen der Pharmakotherapie-Beratung für Vertragsärzte in Baden-Württemberg werden Fragen zur patientenspezifischen Arzneimitteltherapie seit Oktober 2023 durch den Arzneimittel-Informationssdienst der Inneren Medizin IX – Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg beantwortet (AID-Konsil). Diese Beratung wird von der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg unterstützt. Ausgewählte praxisrelevante Fälle werden zukünftig hier veröffentlicht:

### Fragestellung

„Ist die Wechselwirkung zwischen MTX 15 mg subcutan (1-mal pro Woche) und ASS 100 mg klinisch relevant?“

### Klinisch-pharmakologische Datenlage

Laut Fachinformation von Acetylsalicylsäure 100 mg besteht bei Kombination mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche eine Gegenanzeige [1]; in den Fachinformationen von MTX-Präparaten mit 15 mg subcutan ist eine solche Gegenanzeige nicht genannt [2-3]. In Tierversuchen führten nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) zu einer reduzierten renalen MTX-Sekretion und damit zu einer Erhöhung seiner Toxizität. In klinischen Studien, bei denen Patienten mit rheumatoider Arthritis NSAR als Begleitmedikation erhielten, konnte laut Fachinformation von MTX jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Gabe solcher Arzneimittel kann während der Therapie mit niedrig dosiertem MTX fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist [3]. Etablierte Datenbanken bewerten die Interaktion von MTX und Acetylsalicylsäure als potenziell „klinisch schwerwiegend“, jedoch unter Berücksichtigung der Dosis: Für Dosierungen bis 300 mg ASS täglich und < 15 mg MTX pro Woche wird keine wesentliche Interaktion erwartet. Ein enges Monitoring der Nieren- und Leberwerte ist ratsam [4-5]. In einer weiteren Datenbank lautet die Einschätzung: „*Salicylate doses used for prophylaxis of cardiovascular events are not likely to be of concern*“ [6]. In einem systematischen Review schließen die Autoren, dass die gleichzeitige Anwendung von NSAR und MTX sicher scheint (adäquates Monitoring der Patienten vorausgesetzt), auf eine Kombination mit anti-inflammatorischen Dosen von ASS sollte jedoch verzichtet werden [7]. In einer Studie mit 12 Patienten zeigte sich ein gewisser Einfluss von ASS, allerdings bei einer mittleren ASS-Tagesdosis von 3,4 g [8]. In einer anderen Studie zeigte sich bei 6 Patienten kein Einfluss einer ASS-Tagesdosis von 1,2 g [9].

## Bewertung und Empfehlung

Die MTX-Dosierung liegt mit 15 mg pro Woche zwar bei der in der Fachinformation von ASS 100 mg angegebenen Gegenanzeige, jedoch finden sich keine Hinweise auf eine klinisch relevante Wechselwirkung. Wir vermuten, dass sich diese Gegenanzeige aus einem Mangel an Daten ergibt. Hingegen sprechen die bekannten Mechanismen dafür, dass Effekte von ASS auf Proteinbindung sowie renale Sekretion von MTX dosisabhängig sind und erst bei hohen Tagesdosen von ASS auftreten. Berichte mit erhöhter Toxizität von niedrig dosiertem MTX in Kombination mit Low-Dose-ASS finden sich nicht. Zudem sprechen die Hersteller von MTX keine solche Gegenanzeige aus. Zusammenfassend erscheint uns bei Vorliegen einer klaren Indikation die Anwendung von Low-Dose-ASS in Kombination mit niedrig dosiertem MTX auch in Dosierungen von 15 mg pro Woche vertretbar. Jedoch sollten die Patienten über die in der Fachinformation von ASS beschriebene Gegenanzeige für MTX (ab 15 mg/ Woche) informiert werden, damit diese wissen, dass dies bei der Verordnung bereits kritisch abgewogen wurde und sie bei Abgabe der Arzneimittel nicht unnötig verunsichert werden, falls die Gegenanzeige in der Apotheke angesprochen wird. Angesichts der begrenzten Datenlage würden wir Blutbildkontrollen mindestens in den ersten 4 Wochen empfehlen.

## Autoren

Prof. Dr. med. David Czock, Kathrin Ebinger, Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik, Innere Medizin IX – Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie.

## Referenzen

1. Fachinformation Aspirin® N 100 mg Tabletten. Stand Oktober 2023.
2. Fachinformation metex® Pen 15 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand September 2023.
3. Fachinformation Nordimet 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Oktober 2023.
4. Interaktionscheck mit AiDKlinik, durchgeführt am 08.02.2024.
5. Preston CL, editor. Stockley's Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press. Aufgerufen am 08.02.2024.
6. UpToDate / Lexicomp® Drug Interactions <https://www.uptodate.com/drug-interactions/>
7. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev 2011:CD008872.
8. Furst DE, Herman RA, Koehnke R, Ericksen N, Hash L, Riggs CE, Porras A, Veng-Pedersen P. Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. J Pharm Sci 1990;79:782-6.
9. Iqbal MP, Baig JA, Ali AA, Niazi SK, Mehboobali N, Hussain MA. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Biopharm Drug Dispos 1998;19:163-7.

## Kontakt

Anfragen von KVBW-Vertragsärzten zur individuellen Arzneimitteltherapie können per E-Mail (ohne Nennung von personenbezogenen Patientendaten) an die Innere Medizin IX - Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg gestellt werden: [aid.konsil-kv@med.uni-heidelberg.de](mailto:aid.konsil-kv@med.uni-heidelberg.de). Weitere Informationen finden Sie unter [www.ukhd.de/aid-konsil-kv](http://www.ukhd.de/aid-konsil-kv) sowie <https://www.kvbawue.de/praxis/verordnungen/arzneimittel/#c2970>.