

## Bezeichnung

Methotrexat im Plasma

## Synonym

Keines

## Handelsname

Lantarel, Metex, MTX, Neotrexat, O-trexat.

## Indikation

Methotrexat (Molgewicht  $454,44\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ist ein Analogon der Folsäure (Vitamin B<sub>6</sub>) und inhibiert daher als Antimetabolit reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Dadurch wirkt diese Substanz zytostatisch bzw. antineoplastisch.

Methotrexat wird allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen zur Behandlung von Leukämien (v. a. akute lymphatische Leukämie), osteogenem Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphomen, Lungen- sowie Brustkrebs eingesetzt. Relativ geringe Methotrexat-Dosen werden zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie schwerer Psoriasis, Asthma, rheumatoider Arthritis, Sarkoidose sowie bei der Immunsuppression nach Transplantationen eingesetzt.

Eine genaue Beziehung zwischen den Methotrexat-Konzentrationen im Serum und der antineoplastischen Wirksamkeit wurde bisher nicht hergestellt, für die Fortsetzung der DNS-Synthese sind offenbar Konzentrationen unter ca.  $0,02\ \mu\text{mol/l}$  erforderlich. Die biologische Halbwertszeit beträgt 2-4 Stunden.

- Die Überwachung der Methotrexat-Konzentration dient zur Gewährleistung einer optimalen Therapie. Der Methotrexat-Wert sollte stets in Verbindung mit weiteren Informationen aus klinischen Befunden und anderen diagnostischen Verfahren beurteilt werden.

### Hinweis zur Pharmakogenetik

Die MTHFR (Methylentetrahydrofolat-Reduktase) ist ein Schlüsselenzym des Folsäurestoffwechsels und spielt damit auch eine wichtige Rolle im Rahmen der therapeutischen Wirkung von Folsäureantagonisten wie Methotrexat.

Bei heterozygoten oder homozygoten Punktmutationen im MTHFR-Gen an Position 677 und/oder 1298 ist die Enzymaktivität vermindert, daraus kann ein höheres Risiko für toxische Nebenwirkung unter Methotrexattherapie folgen, speziell wenn keine Folatsupplementierung erfolgt. Die Aktivität der MTHFR ist bei alleiniger Mutation an Position 1298 deutlich weniger reduziert als bei Mutation an Position 677 oder bei kombinierter Mutation an beiden Positionen.

Beide Punktmutationen im MTHFR-Gen sind Polymorphismen in der Bevölkerung, eine homozygote Mutation vom **Typ 677T erreicht eine Prävalenz von etwa 15%** (siehe dazu Homepagebeitrag für [Mutationsanalytik MTHFR](#)).

Durch Bestimmung des MTHFR-Genotyps kann vor einer MTX-Therapie ein entsprechendes Risiko für erhöhte Toxizität erkannt und ggf. eine individuelle Dosisanpassung vorgenommen werden.

Falls keine sonstigen Mutationen im MTHFR-Gen vorliegen, gilt:

Bei einer heterozygoten Mutation an Position an 677 (Typ C677T) im MTHFR-Gen ist die Enzymaktivität leicht reduziert, das Risiko für eine Toxizität von MTX ist höchstens geringfügig erhöht.

**Bei einer homozygoten MTHFR-Mutation (Typ 677T) ist die Enzymaktivität in der Regel signifikant reduziert, es besteht ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen von MTX.**

Bei kombinierter heterozygoter Mutation an Position 677 und Position 1298 (Haplotyp C677T / A1298C) ist die Enzymaktivität in der Regel signifikant reduziert, auch in diesem Fall besteht ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen von MTX.

Heterozygote bzw. homozygote Mutationen an Position 1298 (A1298C) haben trotz verminderter MTHFR-Aktivität offenbar keine signifikante Auswirkung auf die Toxizität von MTX. Speziell die homozygote Genvariante (1298C) scheint umgekehrt das Ansprechen auf die MTX-Therapie positiv zu beeinflussen. Bei diesem Genpolymorphismus besitzt der Wildtyp (A1298) das höchste Risiko für toxische Nebenwirkungen bei MTX-Therapie

Weitere, seltenere Punktmutationen bei Enzymen des Folsäuremetabolismus (MTR, MTRR) können ebenfalls das Risiko für MTX-Nebenwirkungen erhöhen, sind aber z.Z. in der Routinediagnostik nicht erfassbar.

## Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Bei der beleglosen Anforderung sollte der Einsender die Stundenzahl (Zeitspanne) seit Medikamentengabe angeben.

Die Kreuzreaktivität mit 7-Hydroxymethotrexat, dem Hauptmetaboliten, ist bis 1 mmol/l unterhalb der Sensitivitätsgrenze.

Die Kreuzreaktivität mit dem Metaboliten DAMPA (4-[[2,4-Diamino-6(pteridinyl)methyl]-methylamino]-Benzoessäure) liegt konzentrationsabhängig zwischen etwa 25% und 60%.

Proben von Patienten, denen zur Therapie einer Methotrexat-Überdosierung Carboxypeptidase G2 verabreicht wurde, sollten nicht mit dem Methotrexat-II-Assay untersucht werden. Diese Proben enthalten erhöhte Konzentrationen an DAMPA im Serum, welches mit dem in diesem Assay verwendeten Methotrexat-Antikörper kreuzreagiert.

Ferner können wie bei allen Immunoassays, bei denen Maus-Antikörper eingesetzt werden, Interferenzen durch HAMA (Humane Anti-Maus Antikörper) auftreten.

### Einheit

µmol/l

1mg/l = 2,2 µmol/l

### Probenmaterial

Li-Heparin-Plasma entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



### Referenzbereiche

Der therapeutische Bereich ist abhängig von der Indikation und dem Zeitpunkt nach Medikamenteneinnahme.

Der Einsender sollte daher die Stundenzahl (Zeitspanne) seit Medikamentengabe angeben.

### Methode/Meßverfahren/Gerät

Seit dem 20.04.2011 :

EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique ) der Firma Siemens auf dem Cobas c System der Firma Roche

Bis zum 20.04.2011 :

Fluoreszenz-Polarisations-Immuno-Assay „FPIA“ Methotrexat-II-Assay am TDX System der Firma Abbott

### Analysenfrequenz

Routine: Täglich, i. d. R. innerhalb 4 Stunden

Eilfall: ca. 2 Stunden.

### Literatur/Quelle der Referenzbereiche

- L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005