



Nr. 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

CIRRNET

Methotrexat-Intoxikation

→ Vermeidung von oralen Überdosierungen!

Im CIRNET gemeldeter Original-Fehlerbericht und an Swissmedic weitergeleitete Pharmakovigilanz-Meldungen

Fall 1: „Vom Hausarzt verordnete Medikation Methotrexat 2,5 mg Tbl 2-0-0 1x/ Woche verordnet. Im Spital dann Verordnung von Methotrexat 2,5 mg Tbl 2-0-0. Patient erhielt deshalb während zweier Tage jeden Tag Methotrexat 5 mg. Involvierte Ärzte informiert und aufgefordert Methotrexat nachzulesen im Kompendium und bei nicht selbst bekannter Dosierung von Medi's die Dosierung nachzulesen.“

Fall 2: „Ein 76-jähriger Patient (86 kg) wurde aufgrund einer Fraktur des LWK1 hospitalisiert. Anamnestisch bestand eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare und valvuläre Herzkrankheit, St. n. Aortenklappenersatz, eine rheumatische Arthritis, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 und eine chronische Niereninsuffizienz. Die Medikation bestand bei Spitaleintritt aus Methotrexat (7.5 mg/1x pro Woche), Folsäure (5 mg/Tag), (...).

Irrtümlicherweise wurde Methotrexat drei Tage lang täglich in einer Dosierung von 7.5 mg verabreicht. Nach Erkennen des Fehlers wurde die Therapie sofort gestoppt. Der Methotrexat-Serumspiegel lag bei 0.04 µmol/l.“

Fall 3: „Die 81-jährige Patientin nahm zur Behandlung ihrer Psoriasis 12.5 mg Methotrexat pro Tag ein statt wie neu verschrieben 2.5 mg/d an 5 Tagen/Woche. Nach 7 Tagen: Auftreten von Mundschleimerosionen und Ulzerationen an beiden Unterarmen und Rücken. Hospitalisation (IPS). Am 4. Tag nach Auftreten der ersten Symptome mit folgenden Eintrittsbefunden: ausgedehnte, exsudative Hautläsionen am ganzen Körper, Schleimhauterosionen (Mund und Intimbereich), Dehydrierung, Niereninsuffizienz, Thrombo-/Leukopenie. Trotz Absetzen aller Medikamente, IPS-Pflege und Leucovorin rasche Verschlechterung des AZ ... (...).

Der zeitliche Zusammenhang mit dem neu eingeführten Methotrexat und die bekannte Kombination der beobachteten Symptome stellen Methotrexat als Auslöser der schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung in den Vordergrund. Die Dehydrierung, ausgelöst durch die erschwerte p.o. Aufnahme bei schmerzhaften Schleimhautulzerationen und durch Flüssigkeitsverlust bei exsudativen Hautläsionen, hat wahrscheinlich zur Methotrexat-Toxizität beigetragen.“

Expertenkommentar

Bei Methotrexat muss die antineoplastische Hochdosistherapie von der *low-dose*-Methotrexat-Therapie (5-25 mg/Woche p.o., s.c., i.m.) unterschieden werden. In den letzten Jahren ist generell ein Paradigmenwechsel in der Verabreichung von *low-dose*-Methotrexat zu beobachten. Die orale Bioverfügbarkeit von Methotrexat ist individuell sehr variabel. Deshalb wird *low-dose*-Methotrexat zunehmend mit einer konfektionierten Fertigspritze einmal pro Woche verabreicht. Ein Teil der Patienten bevorzugt allerdings bis heute die orale Medikation.

Methotrexat ist ein Antagonist der Folsäure, wirkt immunsuppressiv und zytostatisch und besitzt antiinflammatorische Effekte. Aufgrund dieser Wirksamkeit und guten Verträglichkeit wird Methotrexat nicht nur in der Onkologie, sondern zunehmend als niedrig dosiertes orales Basismedikament zur Immunmodulation in der Rheumatherapie, sowie zur Behandlung von Asthma, Psoriasis, entzündlichen Darmerkrankungen, Myasthenia gravis und der entzündlichen Myositis eingesetzt. Die orale Verabreichung erfolgt in der Regel einmal wöchentlich in einer Dosierung von 7,5 bis etwa 20 mg. Eine Wochendosis von 25 mg sollte bei der *low-dose*-Therapie nicht überschritten werden. Das Nichteinhalten dieser Intervalltherapie führt immer wieder zu Intoxikationen, die in schwerwiegenden Fällen sogar zum Tod des Patienten führen können. Als häufigster Fehler, der zur oralen Überdosierung (> 25 mg/Woche) führt, wird die tägliche Einnahme von Methotrexat an Stelle der korrekten, einmal wöchentlichen Einnahme, genannt^[1, 2].

Obwohl dieses Problem seit den 80er Jahren im Rahmen der onkologischen Behandlung bekannt ist, treten wiederholt Meldungen über orale Intoxikationen sowohl in der CIRNET Datenbank der Stiftung für Patientensicherheit als auch beim Schweizerischen nationalen Pharmakovigilanz-Zentrum Swissmedic auf.

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



swissmedic

sgdv
sdv
Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società italiana
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology



Nr. 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

(Fortsetzung Expertenkommentar)

Die Ursachen für orale Methotrexat-Intoxikationen sind sowohl auf Seiten der ärztlichen Verordnung oder falschen Verabreichung durch die Pflegenden, der falschen Bereitstellung durch Apotheker als auch auf Patientenseite zu finden. In der Literatur werden folgende Gründe für die Fehldosierung aufgeführt^[2, 3]:

- fehlerhafte Verschreibung aufgrund mangelnden Fachwissens (z.B. durch die Unterschätzung des toxischen Potenzials, unberücksichtigte Interaktionen)
- keine Anpassung der oralen Dosis bei eingeschränkter akuter oder chronischer Niereninsuffizienz
- ungenügende Überwachung (klinisches Follow-up, Laborkontrollen)
- Kommunikationsprobleme/Missverständnisse an Schnittstellen zwischen Hausarzt - Spital, Hausarzt - Spitex, Spital – Spital, Spital – Spitex, zwischen Arzt – Pflege, Arzt – Patient, Arzt – Patient – Pflege – Apotheker oder Arzt – Apotheke/Versandapotheke (z.B. fehlerhafte Umsetzung der korrekten Verschreibung eines Facharztes durch einen Nicht-Spezialisten, nicht eindeutige schriftliche Verordnung bzgl. der Lesbarkeit oder der Verwendung von Abkürzungen)
- Einnahmefehler des Patienten durch den ungewohnten Einnahme-Rhythmus
- Verwechslungspotenzial mit der prophylaktischen oralen Applikation von Folsäure
- Wechsel der Therapie von 1x wöchentlicher s.c. oder i.m. Verabreichung auf die Einnahme von Tabletten

In der Schweiz, Deutschland und Österreich haben verschiedene medizinische Fachgesellschaften und Bundesinstitutionen Leitlinien für die korrekte orale Applikation von niedrig dosiertem Methotrexat veröffentlicht.^[4, 5, 6] Beispielsweise publizierte die Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie im Jahr 2009 Empfehlungen für die Basistherapie von Methotrexat,^[6] die neben den Kontraindikationen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Interaktionen und Vorsichtsmassnahmen auch die Dosierungsvorgaben beinhalten.

Da in den vorliegenden Fehlermeldungen die Problematik der oralen Methotrexat-Intoxikationen häufig an der Schnittstelle von der ambulanten zur stationären Behandlung berichtet wurde, werden im Folgenden Empfehlungen für beide Versorgungssektoren „ambulant und stationär“ ausgesprochen. Das Ziel der Empfehlungen ist es, das Bewusstsein und die Aufmerksamkeit für Methotrexat als niedrig dosiertes Hochrisikomedikament bei Ärzten und Pflegenden aller medizinischen Fachbereiche zu schärfen und praktische Umsetzungsanleitung zur Vermeidung von oralen Intoxikationen zu geben.

Empfehlungen für den stationären Bereich:

Verordnung

- Für die Verordnung von Methotrexat sollten Checklisten verwendet werden, welche die Berücksichtigung von Risikofaktoren sicherstellen [Niereninsuffizienz (z.B. auch prärenal bei Entzündungen) beeinträchtigte Leberfunktion, Lungenfunktionsstörungen, infektiöse Erkrankungen, erhöhter Alkoholkonsum und/oder die Einnahme von weiteren Medikamenten mit Interaktionspotenzial (auch frei verkäufliche Medikamente)].
- In elektronischen Verordnungssystemen sollten spezielle Verordnungsmasken (analog zu denen der Antikoagulantien) oder Warnungen und Verordnungsbarrieren vorhanden sein, um eine fälschliche tägliche Verordnung auszuschliessen.
- Für die handschriftliche Verordnung sollten spezielle, standardisierte Formulare verwendet werden (z.B. analog zu denen der Antikoagulantien).
- Die Therapie rheumatologischer oder dermatologischer Erkrankungen mit niedrig dosiertem Methotrexat darf nur von Ärzten eingeleitet werden, die über ausreichendes Wissen hinsichtlich der Therapie verfügen. Optimalerweise sind bei rheumatischer oder dermatologischer Indikation entsprechende Fachärzte zu konsultieren.
- Bei der Dokumentation des festgelegten Wochentags zur Einnahme dürfen keine Abkürzungen verwendet werden. Mo oder Mi könnten fälschlicherweise als morgens und mittags interpretiert werden.

Therapie

- Die Einnahme von niedrig dosiertem Methotrexat zur oralen Therapie von rheumatischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur einmal wöchentlich erfolgen!
- Bei der stationären Aufnahme von ambulanten Patienten muss eine Arzneimittelanamnese mit anschliessender Überprüfung der Interaktion mit neu verordneten Medikamenten erfolgen. Die Gesamtmedikation muss im Rahmen einer notwendigen Umstellung der ambulanten Medikation plausibilisiert (Medication Reconciliation) und wenn nötig (z.B. bei akutem Infekt, Thrombozytopenie, Leukopenie bei Eintritt, akuter Niereninsuffizienz) die Methotrexat-Therapie unterbrochen werden.

©
CIRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



swissmedic

sgdv
Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venereologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società italiana
di dermatologia e venereologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology



Nr. 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Therapie (Fortsetzung)

- Sollte der Patient sein von zu Hause mitgebrachtes Methotrexat weiterhin selbstständig einnehmen wollen, ist dringend anzuraten, mit ihm die selbstständige Einnahme zu vereinbaren, diese in der Krankenakte zu dokumentieren und die behandelnden Personen (Ärzte, Pflege) darüber zu informieren.
- Patienten müssen über die Besonderheit der wöchentlichen Einnahme geschult/instruiert werden (inkl. der Bedeutung des definierten Wochentags für die Einnahme) und schriftliche Patienteninformationen zur Dosierung und zu Risiken inkl. der frühen Anzeichen einer Intoxikation (z.B. grippeähnliche Symptome, Übelkeit, Erbrechen, Husten, Brustschmerzen, Atembeschwerden, Haut- und Schleimhautläsionen, Benommenheit, Kopfschmerz, Veränderungen im Blutbild) und der Reaktion darauf, erhalten. Sollte ein Patient z.B. aufgrund kognitiver Einschränkungen nicht in der Lage sein die Methotrexat-Tabletten richtig einzunehmen, müssen die Angehörigen oder auch die Spitex instruiert werden.
- Beim Richten von Methotrexat Tabletten sollte kein Teilen/Mörsern der Tabletten erfolgen (potenzielle Karzinogenität). Darüber muss auch der Patient informiert sein.
- Ärzte und Pflegende sollten über die frühen Anzeichen einer Intoxikation geschult werden, um rechtzeitig notwendige Gegenmassnahmen ergreifen zu können.
- Der Therapiebeginn und die Durchführung der niedrig dosierten Basistherapie bedürfen eines engmaschigen klinischen und laborchemischen Monitorings (zu Therapiebeginn: Bestimmung Blutbild, Leber- und Nierenwerte, HIV und Hepatitisserologie, im ersten Monat: Blutbild, Leber- und Nierenwerte 2x/Woche; danach mindestens 1x/Jahr).
- Bei einer oralen Methotrexat-Intoxikation ist Leucovorin® als Antidot zu verabreichen!

Austritt

- Bei Austritt muss die Eintrittsmedikation sorgfältig mit der Austrittsmedikation verglichen und plausibilisiert werden.
- Die Behandlungskontinuität muss an der Schnittstelle stationär/ambulant durch ein lückenloses Austrittsmanagement sichergestellt werden (zwingende Übermittlung der vorliegenden Indikation für die niedrig dosierte Basistherapie mit Methotrexat-Tabletten, die aktuelle Dosis, das Dosierungsintervall und den Wochentag der Einnahme). Bei Austritt sollte dem Patienten ein Kurz- oder Austrittsbericht ausgehändigt und dem Hausarzt gefaxt/gemailt werden.
- Die Patienten müssen bei Austritt einen aktuellen übersichtlichen Medikationsplan mit Angabe der Einzeldosis, des Dosierungsintervalls und des Wochentags der Einnahme (deutlicher Hinweis auf diese Besonderheit!) und geeignete schriftliche Patienteninformationen zu Nebenwirkungen, frühen Anzeichen einer Intoxikation und entsprechender Reaktion darauf erhalten. Sollte ein Patient z.B. aufgrund einer kognitiven Dysfunktion nicht in der Lage sein die Methotrexat-Tabletten richtig einzunehmen, müssen die Angehörigen oder die weiter betreuenden Fachpersonen (z.B. Spitex, Langzeitpflege etc.) instruiert werden. Als Alternative muss in solchen Situationen die Möglichkeit der einmal wöchentlichen subcutanen Methotrexat-Verabreichung durch Fachpersonal geprüft werden.
- Patienten und ggf. Angehörige müssen über frühzeitige Anzeichen einer möglichen Intoxikation informiert sein und wissen, wie sie darauf reagieren sollen. Bei dieser Patienteninformation darf nicht vergessen werden mitzuteilen, wie sie sich im Falle des Auslassens (auch bei Erbrechen) einer wöchentlichen Dosis verhalten sollen.

Bestellung/Lieferung

- Methotrexat-Tabletten sollten nur auf Sonderanforderungen und individuell für einen Patienten bestellt bzw. geliefert werden. Die Lieferung des Medikaments an die Station durch die Apotheke sollte als eindeutig beschriftete Unit-Dose erfolgen.
- Die Liefermenge an die Station sollte an die voraussichtliche Verweildauer des Patienten angepasst sein (Liefermenge für max. einen Monat). Methotrexat-Tablettenvorräte auf den Stationen sind nicht erforderlich (kein Notfallmedikament) und sollten deshalb nicht zulässig sein.
- Eine koordinierte und kontrollierte Rücknahme der nicht verwendeten Methotrexat-Tabletten durch die Apotheke ist sicherzustellen.

MEMORY POINTS!

- ➔ **Niedrig dosierte Basistherapie bei rheumatischen oder dermatologischen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen mit Methotrexat-Tabletten in der Regel: 1x/Woche!**
- ➔ **CAVE: Fehldosierungen täglicher Methotrexat-Einnahmen beim Übertritt von einer ambulanten in eine stationäre Therapie.**
- ➔ **CAVE: kumulative Toxizität (Hämatopoese, Haut) bei Niereninsuffizienz, auch bei acute-on-chronic Niereninsuffizienz im Rahmen einer vorübergehenden Dehydration.**
- ➔ **Bei Methotrexat-Intoxikation: Leucovorin® = Antidot!**

CIRNET

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION



swissmedic

sgdv
Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venereologie
Società Svizzera
di Dermatologia e Venereologia
Societas Societas
of Dermatology and Venereology

Società Svizzera
di Dermatologia e Venereologia
Societas Societas
of Dermatology and Venereology



Nr. 28 (V1)
05.12.2012

Quick-Alert®

STIFTUNG FÜR PATIENTENSICHERHEIT
FONDATION POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS
FONDAZIONE PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI
PATIENT SAFETY FOUNDATION

Spezifische Empfehlungen für den ambulanten Bereich:

(die Empfehlungen für den stationären Bereich sind für den ambulanten Bereich genauso zutreffend)

- Die Indikation zur Basistherapie mit Methotrexat-Tabletten und Änderungen derselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.
- Ärzte, die Patienten mit einer Methotrexat-Therapie betreuen sollten damit Erfahrungen haben und die Richtlinien der Gesellschaft für Rheumatologie^[6] beachten und ggf. einen Spezialisten beiziehen.
- Die Alternative der einmal wöchentlichen subcutanen Methotrexat-Verabreichung mittels einer konfektionierten Spritze soll bei jeder Neuverschreibung oder Therapieüberprüfung erwogen werden. Diese Form der Applikation kann durch medizinisches Fachpersonal oder als Selbstapplikation durch den Patienten umgesetzt werden.
- Für den Fall der oralen Applikation muss die wöchentliche Einnahme insbesondere bei Neueinstellungen gemeinsam mit dem Patienten besprochen und ein Wochentag für die Einnahme festgelegt werden (Abgabe eines Medikationsplans für den Patienten mit der Bezeichnung des Wochentags und der besonderen Kennzeichnung der ungewöhnlichen Dosierung/Einnahme auf dem Medikationsplan). Dies ist auch dringend bei der Umstellung von Methotrexat-Spritzen auf die orale Einnahme von Methotrexat-Tabletten zu berücksichtigen.
- Der Wochentag der Einnahme muss auf dem Rezept und der Medikamentenverpackung (Schachtel) vermerkt werden. Zudem muss der Patient einen Medikationsplan erhalten, auf dem die Einnahme der Methotrexat-Tabletten separat notiert ist und er die Einnahme abhaken kann. Der Name, Vorname und das Geburtsdatum des Patienten gehören ebenfalls auf die Verpackung.
- Während einer ärztlichen oder pflegerischen Konsultation kann gemeinsam mit dem Patienten die Verpackung mit den entnommenen Methotrexat-Tabletten überprüft und die wöchentliche Einnahme retrospektiv plausibilisiert werden.
- Der Patient (und bei Notwendigkeit auch seine Angehörigen/Betreuungspersonen) muss über frühe Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sowie deren Folgen umfassend aufgeklärt werden und wissen, wohin/an wen er sich im Notfall wenden kann (Darreichung von schriftlichen Informationen).

Weiterführende Literatur

1. Sinicina I, Mayr B, Mall G et al. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. J Rheumatol 2005;32:2009-2011.
2. Stäubli M. Iatrogene Methotrexat-Intoxikation. Schweiz Med Forum 2009;9:706.
3. Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. Prescrire Int 2007;16:150-2.
4. Deutsche Dermatologische Gesellschaft DDG. 013-078-Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. Leitlinie 04/2011. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-078.html>. (Zugriff: 24.07.2012).
5. Aktionsbündnis Patientensicherheit Deutschland APS. Handlungsempfehlungen bei Einsatz von Hochrisikoarzneimitteln – Oral appliziertes Methotrexat. 1. Auflage 2012.
6. Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie SGR. Empfehlung Basistherapie Methotrexat. <http://www.rheuma-net.ch/Richtlinien> (Zugriff: 20.07.2012).
7. Victorian Therapeutics Advisory Group – VicTAG: Guideline for the use of oral methotrexate in hospitals. July 2004. <http://health.vic.gov.au/qum/downloads/mtxgdln.pdf> (Zugriff: 03.08.2012).
8. Irish Medication Safety Network – IMSN: Safety alert – oral methotrexate. May 2010. <http://www.imsn.ie/IMSN%20Methotrexate%20Safety%20Alert%20.pdf> (Zugriff: 03.08.2012).
9. Department of Health. Policy directive. Methotrexate – Safe use of oral methotrexate. September 2011. http://www.health.nsw.gov.au/policies/pd/2005/pdf/PD2005_624.pdf (Zugriff: 03.08.2012).
10. Arzneimittelkompendium der Schweiz. <http://compendium.ch/home/prof/de> (Zugriff: 12.09.2012)

Hinweis

Diese Problematik hat eine überregionale Relevanz. Bitte prüfen Sie die Bedeutung für Ihren Betrieb und sorgen ggf. in Absprache mit Ihren zuständigen Stellen dafür, dass sie zielgerecht und nötigenfalls breit kommuniziert wird.

Diese Empfehlungen wurden von der Stiftung für Patientensicherheit Dr. Olga Frank, Dr. Carla Meyer-Masseti, Dr. Marc-Anton Hochreutener sowie speziell für diesen Fall beigezogenen externen Experten Dr. Julia Abegglen, PD Dr. Johnny Beney, Dr. Jerome Berger, Dr. Marco Bissig, Dr. Marcel Bruggisser, Prof. Dr. Jürg Hafner, Dr. Markus Lampert, Anita Margulies BSN/RN, Dr. Patrik Muff, Rudolf Stoller, Irene Vogel Kahmann, Christine Widmer MNS und Dr. Markus Wieser erarbeitet, von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Qualität der GSASA kommentiert, vom Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie und von der CIRRNET-Steuerungsgruppe (Prof. Dieter Conen, Dr. Sven Staender, Dr. Peter Wiederkehr, Dr. Philippe Schumacher, Dr. Marc-Anton Hochreutener, Dr. Olga Frank) verabschiedet.

Die vorliegenden Empfehlungen bezwecken die Sensibilisierung und Unterstützung von Gesundheitsinstitutionen und in der Gesundheitsversorgung tätigen Fachpersonen bei der Erstellung ihrer betriebsinternen Richtlinien. Es ist Sache der Leistungserbringer, die Empfehlungen im lokalen Kontext zu prüfen und zu entscheiden ob sie verbindlich aufgenommen, verändert oder verworfen werden. Die spezifische Ausgestaltung und Anwendung entsprechend den jeweils geltenden Sorgfaltspflichten (basierend auf lokalen fachlichen, betrieblichen, rechtlichen, individuellen und situativen Gegebenheiten) liegen in der ausschliesslichen Eigenverantwortung der hierfür fachlich geeigneten Leistungserbringer.

CIRRNET

