

Aus der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

**Methotrexat und sein emetogenes Potential bei juveniler
idiopathischer Arthritis im Vergleich zur akuten lymphatischen
Leukämie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Alice Martin
2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Jürgen Laws

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Zusammenfassung

Die Methotrexattherapie ist eine im Rahmen der juvenilen idiopathischen Arthritis und akuten lymphatischen Leukämie etablierte und durch viele Studien belegte Behandlungssäule. Während der Therapie erreichen ca. 70% der Patienten die gewünschten Behandlungsziele, 93% zeigen klinisch oder laborchemisch messbare Nebenwirkungen. Insbesondere Übelkeit mit Erbrechen sowie Anstieg der Leber- und Nierenwerte führen zu einer Therapieunterbrechung.

Während die MTX-bedingten laborchemisch messbaren Einflüsse weitestgehend verstanden worden sind, gibt es keine hinreichenden Erklärungsansätze für die Entwicklung und Intensität der klinischen Symptomatik.

Im klinischen Alltag wurde wiederholt bemerkt, dass Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen (Gruppe 1) - im Vergleich zu Patienten mit onkologischen Erkrankungen (Gruppe 2) - das MTX subjektiv schlechter vertragen und die Therapie häufiger abbrechen.

Die Fragestellungen unserer prospektiven klinischen Studie waren, welcher qualitative Übelkeitsunterschied die bessere Verträglichkeit in Gruppe 2 begründet und ob es eine Zu- oder Abnahme der Übelkeitsangabe im zeitlichen Verlauf gibt. Zusätzlich sollte die potentiell toxische MTX-Wirkung auf verschiedene Blutparameter ermittelt werden.

Insgesamt wurden 58 Patienten, darunter 42 Patienten aus Gruppe 1 und 16 Patienten aus Gruppe 2, in die Studie eingeschlossen. Ein Jahr lang wurden in viermonatigen Abständen verschiedene Aspekte der Übelkeit abgefragt. Zu Studienbeginn und -abschluss erfolgten zusätzlich Blutabnahmen.

Die Übelkeitsprävalenz lag im gesamten Beobachtungszeitraum in Gruppe 1 bei 45% (n=19) und in Gruppe 2 bei 50% (n=8). Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Übelkeitshäufigkeit oder Übelkeitsstärke zwischen beiden Gruppen. Dennoch brachen sechs Patienten aus Gruppe 1 die Therapie aufgrund der Übelkeit ab, während alle Patienten aus Gruppe 2 die Therapie weiterführten. Mithilfe des Fragebogens konnte die klinisch objektive Wahrnehmung einer unterschiedlichen Verträglichkeit statistisch widerlegt werden.

Laborchemisch zeigte sich beim gesamten Patientenkollektiv zwischen beiden Messzeitpunkten ein signifikanter Anstieg des Kreatinins (Gruppe 1+2: Baseline: 0.50 ± 0.18 ; FU3: 0.59 ± 0.16 ; $p < 0.05$), wobei dies als physiologischer Anstieg durch die Zunahme des Patientenalters gewertet werden könnte.

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass es objektiv keinen Unterschied der Übelkeit zwischen beiden Krankheitsgruppen gibt. Innerhalb des Studienzeitraumes zeigte sich keine signifikante Zu- oder Abnahme der Übelkeitsprävalenz.

Die MTX-induzierte Übelkeit scheint bei rheumatologischen Patienten im Vergleich zu hämatologisch-onkologischen Patienten besser wahrgenommen, dokumentiert und behandelt zu werden. Die Übelkeit besitzt in den Erkrankungsgruppen einen unterschiedlichen Stellenwert und äußert sich somit in einer unterschiedlichen Arzt-Patienten-Kommunikation. Insbesondere Patienten mit akut lymphatischer Leukämie in der Dauertherapie sollten vom ärztlichen Betreuer genauer hinsichtlich klinischer Nebenwirkungen durch MTX abgefragt und bei Bedarf behandelt werden.

Summary

Methotrexate-therapy is a treatment established within the framework of juvenile idiopathic arthritis and acute lymphocytic leukemia and has been proven by many studies. During therapy, about 70% of the patients achieve the desired treatment goals, 93% show clinically or laboratory-chemically measurable side effects. Nausea with vomiting as well as the increase of liver and kidney values lead to a therapy interruption.

While the MTX-related laboratory-chemically measurable influences have been largely understood, there are no adequate explanations for the development and intensity of the clinical symptoms.

In clinical practice, it has repeatedly been noted that patients with rheumatologic disease (group 1) - compared to patients with oncological disease (group 2) - tolerated the MTX-therapy subjectively worse and discontinued therapy more frequently.

The questions of our prospective clinical study were which qualitative difference of nausea justified the better compatibility in group 2 and whether there is an increase or decrease of the nausea in the time course. In addition, a potentially toxic MTX effect on blood parameters should be determined.

A total of 58 patients, including 42 patients from group 1 and 16 patients from group 2, were enrolled. At four-monthly intervals, the nausea was queried. At the beginning and end of the study, blood samples were taken.

The prevalence of nausea was 45% (n = 19) in group 1 and 50% (n = 8) in group 2 throughout the observation period. There was no significant difference in frequency or severity of nausea between the groups. However, 6 patients in group 1 discontinued therapy due to nausea while all patients in group 2 continued therapy. Using the questionnaire, the clinically objective perception of different tolerability could be statistically refuted.

From a laboratory point of view, there was a significant increase in the creatinine level between the two measurement times (group 1 + 2: baseline: 0.50 ± 0.18 , FU3: 0.59 ± 0.16 , $p < 0.05$). This increase could be due to the physiological increase in the patients' age.

Objectively said, the results of our study suggest that there is no difference in nausea between the two patient groups. There was no significant increase or decrease in nausea prevalence within the study period.

MTX-induced nausea appears to be perceived, documented and treated better in rheumatologic patients (group 1) compared to hematologic-oncological patients. The nausea has a different status in the two patient groups and thus manifests itself in a different doctor-patient communication. In particular, patients with acute lymphocytic leukemia in long-term therapy should be inquired more precisely. Especially, the clinical side effects of MTX and its treatment should be more accurately.

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm		KOF	Körperoberfläche
AIEOP-BFM	Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatria and the Berlin- Frankfurt-Münster		LD	<i>low-dose</i>
ALL	akute lymphatische Leukämie		LDH	Laktatdehydrogenase
ATP	Adenosintriphosphat		m	<i>Meter</i>
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster		m²	Quadratmeter
COALL- Studie	<i>cooperative</i> Leukämiestudie		MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
CRP	C-Reaktives Protein		MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
DHFR	Dihydrofolatreduktase		MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
DMARDs	<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i>		mg	<i>milligramm</i>
DN A	Desoxyribonukleinsäure		MISS	<i>MTX Intolerance Severity Score</i>
et al.	<i>et alii</i>		NRS	numerischen Rating-Skala
FU	Folgeuntersuchung		NSAID	nicht-steroidalen Antiphlogistika
g	Gramm		NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
GEE	<i>general estimated equations</i>		p.o.	per os
GOT	Glutamat-Oxalacetat- Transaminase		PRINTO	<i>Pediatric Rheumatology International Trials Organisation</i>
GPT	Glutamat-Pyruvat- Transaminase		RA	Rheumatoiden Arthritis
HD	<i>high-dose</i>		RNA	Ribonukleinsäure
HHU	Heinrich-Heine Universität		s.c.	subkutan
HLA	Humane Leukozyten Antigene		TNF	Tumornekrosefaktor
IL	Interleukin		U/l	<i>Units pro Liter</i>
JIA	juvenile idiopathische Arthritis		γ-GT	Gamma- Glutamyltransferase
Kg	Kilogramm			

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Juvenile idiopathische Arthritis	1
1.2	Akute lymphatische Leukämie	3
1.3	Aktuelle Leitlinie zur JIA und ALL in der Dauertherapie	3
1.4	Methotrexat	5
1.4.1	Geschichte und Entdeckung.....	5
1.4.2	Wirkmechanismus	6
1.4.3	MTX-induzierte Nebenwirkungen	7
1.5	Ziele der Arbeit.....	9
2	Material und Methoden.....	10
2.1	Patientenauswahl.....	10
2.2	Studienablauf	10
2.2.1	Einschlusskriterien	10
2.2.2	Ausschlusskriterien	11
2.2.3	Baseline-Visite	11
2.2.4	Folgeuntersuchungen.....	12
2.3	Statistische Analyse	14
3	Ergebnisse	15
3.1	Patientencharakteristika	15
3.1.1	Patientencharakteristika von Gruppe 1.....	18
3.1.2	Patientencharakteristika von Gruppe 2.....	19
3.2	Therapie.....	20
3.2.1	Applikationsart.....	20
3.2.2	Dosierung.....	20
3.2.3	Nebenwirkungen der MTX-Therapie.....	21
3.3	Übelkeit.....	22
3.3.1	Auftritt der Übelkeit im zeitlichen Verlauf	22
3.3.2	Übelkeitsangabe im zeitlichen Verlauf.....	23
3.3.3	Übelkeitseintritt im zeitlichen Bezug zur MTX-Applikation	24
3.3.4	Übelkeit bei MTX-Therapie in Abhängigkeit der Applikationsart	24
3.3.5	Übelkeit und Therapieabbruch	25
3.3.6	Stärke der Übelkeit.....	26
3.3.7	Übelkeit und Erbrechen.....	27

3.3.8	Übelkeit und Tagesmüdigkeit	28
3.3.9	Übelkeit und Schlafstörungen.....	28
3.3.10	Übelkeit und Appetitverhalten.....	29
3.4	Effekte der MTX-Therapie auf klinische Laborparameter.....	30
3.4.1	Kreatinin.....	32
4	Diskussion.....	33
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	43
6	Anhang.....	47
6.1	Patientenfragebogen bei Aufnahme	47
6.2	Patientenfragebogen zur MTX-Verträglichkeit	50

1 Einleitung

1.1 Juvenile idiopathische Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) gehört zu der Gruppe der Autoimmunkrankheiten und ist eine chronisch entzündliche Gelenkserkrankung im Kindesalter, die ohne bekannte Ursache auftritt. Die Diagnose JIA wird bei Patienten unter 16 Jahren gestellt, bei denen in einem Zeitraum von über sechs Wochen eine Arthritis besteht, welche mit Schmerzen, Schwellungen und Bewegungseinschränkungen einhergehen kann. Dabei können mehrere Gelenke betroffen sein. Die Inzidenz liegt je nach Nationalität und Studie zwischen 21-86 von 100.000 Kindern/ Jahr (1).

Eingeteilt wird die JIA nach der *Associations for Rheumatology* in sieben Untergruppen: Oligoarthritis, seronegative Polyarthritis, seropositive Polyarthritis, juvenile Psoriasisarthritis, systemische - enthesitisassoziierte und undifferenzierte Arthritis (Tabelle 1).

Zur Einteilung unterscheidet man die Gelenklokalisierung, den symmetrischen beziehungsweise asymmetrischen Gelenkbefall, eine Augen- oder Sehnenbeteiligung, psoriatische Haut- oder Nagelveränderungen, ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl mit Fieber, Lymphknotenschwellung und Hepatosplenomegalie, sowie Laborparameter (2).

Systemische Arthritis (Morbus Still)	Arthritis mit oder vorausgegangenem mindestens 2 Wochen anhaltendem täglichem Fieber plus einer der folgenden Punkte: 1: erythematöser Hautausschlag 2: generalisierte Lymphadenopathie 3: Hepatomegalie und / oder Splenomegalie 4: Serositis
Oligoarthritis (häufigste Form)	Arthritis betrifft 1-4 Gelenke während der ersten 6 Erkrankungsmonate Unterformen: persistente Oligoarthritis: Arthritis von 4 oder weniger Gelenken während des Krankheitsverlaufs erweiterte Oligoarthritis: Arthritis von 5 oder mehr Gelenke nach anfänglichen 6 Monaten der oligoartikulären Erkrankung
Polyarthritis	seronegative Polyarthritis: Arthritis >5 Gelenke während der ersten 6 Erkrankungsmonate, Rheumafaktor negativ seropositive Polyarthritis: Arthritis >5 Gelenke während der ersten 6 Erkrankungsmonate, Rheumafaktor positiv
Psoriasisarthritis	Arthritis und Psoriasis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Punkte: 1: Daktylitis 2: Nagelgrübchen oder Onycholyse 3: Psoriasis bei Verwandten 1. Grades
Enthesitis assoziierte Arthritis	Arthritis mit Enthesitis oder Arthritis oder Enthesitis mit mindestens zwei der folgenden Punkte: 1: Sakroiliakale Gelenkentzündung und / oder entzündliche lumbosakrale Schmerzen 2: HLA B27 positiv 3: akute anteriore Uveitis 4: Assoziation mit ankylosierenden Spondylitis, enthesitis-bezogenen Arthritis, Sacroiliitis mit entzündlichen Darmerkrankungen, reaktive Arthritis (Reiter-Syndrom)
Undifferenzierte Arthritis	Erfüllt keine der oben genannten Teilmengen oder erfüllt mehr als eine der oben genannten Teilmengen

Tabelle 1: Klassifikation der Juvenilen idiopathischen Arthritis (modifiziert nach (3)).

Die Pathogenese und Ursache der JIA sind noch unzureichend verstanden, sowohl genetische als auch umweltbezogene Faktoren scheinen für die Manifestation eine Rolle zu spielen. Man konnte einen Zusammenhang zwischen HLA-Genregionen und JIA-Erkrankungen feststellen, zusätzlich scheinen Infektionen die Erkrankung auszulösen zu können (4).

Die therapeutische Behandlung besteht aus nichtsteroidalen Antirheumatika, DMARDs, Immunsuppressiva, und Biologika. Das im Verlauf am häufigsten eingesetzte Medikament ist Methotrexat aus der Gruppe der DMARDs (5). Die genauen Therapieschemata werden im weiteren Verlauf erläutert (siehe 1.3).

1.2 Akute lymphatische Leukämie

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) gehört zur Gruppe der Leukämieerkrankungen und ist die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Kindern (6). Leukämieerkrankungen entstehen durch neoplastische Veränderungen der lymphatischen oder myeloischen Zellreihen, die Ausgangspunkt für die Blutbildung im Knochenmark sind. Die Erkrankung kann in einen akuten oder chronischen Verlauf eingeteilt werden, mit entsprechend verschiedenen Therapieansätzen (7).

Die Inzidenz der ALL liegt bei 3,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern < 15 Jahren. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr (7).

Zur Therapie erhalten die Patienten initial je nach Studien- und Behandlungsprotokoll Chemotherapie-Hochdosiszyklen zur schnellen Tumorzellzahlreduktion und anschließend Niedrigdosiszyklen als Dauertherapie. Die Dauertherapie beinhaltet MTX, das in ähnlicher Dosierung wie bei der JIA-Therapie verabreicht wird.

1.3 Aktuelle Leitlinie zur JIA und ALL in der Dauertherapie

Die aktuelle Therapieleitlinie der JIA empfiehlt die initiale Gabe von NSAR sowie die intraartikuläre Applikation von Glukokortikosteroiden (8). Bei hochaktiver Krankheitsaktivität kommen systemische Glukokortikosteroide zum Einsatz, um eine schnelle Symptomlinderung und Überbrückung bis zum Wirkungseintritt der NSAR zu erzielen. Erst bei Nichtansprechen von NSAR oder lokalen Therapiemaßnahmen bei polyartikulärer JIA werden Immunsuppressiva wie z.B. MTX, DMARDs oder Biologika eingesetzt. Ein prolongierter Wirkungseintritt ist diesen Therapeutika gemeinsam. Dabei ist MTX das meist eingesetzte Basistherapeutikum (8) und steigert nachweislich die Lebensqualität (9). Der Diagnosezeitpunkt und Therapiebeginn mit MTX ist entscheidend für die Wirksamkeit: je früher die Applikation nach unwirksamer NSAR-Therapie durchgeführt wird, umso größer ist die MTX-Effizienz bei Patienten (10).

Die Standarddosierung der RA sollte als niedrigdosierte Therapie mit einer maximalen Dosierung von <25-30 mg/ Woche durchgeführt werden. Dabei richtet sich die Dosierung nach der Wirksamkeit und dem klinischen Ansprechen (11). Bei Unverträglichkeit wird die Einnahme von Folsäure in einer Dosierung von 1x1mg/Tag oder 1x5mg/Woche in einem Zeitraum von 24-48h nach MTX-Applikation empfohlen (8). Bei starker MTX-

Unverträglichkeit (p.o. als auch s.c.) und therapierefraktären Ergebnissen unter NSAR bzw. Glukokortikosteroiden kommen Biologika wie TNF-Inhibitoren, Interleukin-1-Inhibitoren, IL-6 Rezeptorantikörper, Kostimulationsantagonisten und andere Basistherapeutika und Immunsuppressiva, wie Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid zum Einsatz (8). Als nicht-medikamentöse Therapie empfiehlt die Leitlinie Physiotherapie, Ergotherapie und angepasste Hilfsmittel.

Das Therapieschema der ALL besteht aus einer Hoch- und Niedrigdosischemotherapie. Die Behandlung kann je nach Studien- und Behandlungsprotokoll aus folgenden Säulen bestehen: Induktionstherapie mit anschließender Induktionskonsolidierung, Extrakompartimenttherapie, Reinduktionstherapie und Erhaltungstherapie.

Neben einer HD-MTX Gabe werden in den ersten drei Phasen unter anderem Glukokortikosteroide, Purin- und Pyrimidinanaloga, Anthracycline, Alkylantien, Vincaalkaloide und Topoisomerasehemmer eingesetzt (7).

Es gibt aktuell keinen internationalen Konsens über die einzelnen Dosierungen vor Beginn der Erhaltungstherapie (12). Nach Remission erhalten die Patienten im Rahmen der Erhaltungstherapie bis zum Ablauf von zwei Jahren nach Diagnosestellung 6-Mercaptopurin ($50\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$) und MTX p.o. ($20\text{ mg}/\text{m}^2$ 1x pro Woche).

Aktuell finden folgende Studienprotokolle bei Kindern mit ALL in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Anwendung: Studienprotokoll der AIEOP-BFM, ALL 2009 Studie als Nachfolger der ALL-BFM 2000 Studie, sowie das Studienprotokoll der COALL-Studie 08-09. Dabei handelt es sich um multizentrische Therapieoptimierungsstudien zur Verbesserung der Prognose bei ALL. Während der Dauertherapie (ca. 1 ½ Jahre) erhalten die Patienten eine MTX-Dosierung von $20\text{mg}/\text{m}^2$ 1x pro Woche (13).

1.4 Methotrexat

1.4.1 Geschichte und Entdeckung

Die erste Studie des Folsäureantagonisten Aminopterin (später in Methotrexat umbenannt) bei adulten Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis erfolgte in der Arbeitsgruppe von Gubner et al. Untersucht wurde der Therapieerfolg von Aminopterin im Vergleich zu Cortison, bei dem sich ein ähnlicher Therapieerfolg zeigte (14). Bis zu dem Zeitpunkt wurde Aminopterin in vorherigen Studien als Chemotherapeutikum bei Erwachsenen und Kindern mit Leukämie angewendet (11, 15), sodass MTX nun einen neuen Stellenwert in der Therapie der JIA gewann. In einigen Studien zeigte sich, dass adulte Patienten unter MTX-Therapie ein zum Teil erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberfibrose bis hin zur Zirrhose hatten, insbesondere bei Risikofaktoren wie Komorbidität, Adipositas und Diabetes (16, 17).

1972 publizierten Hoffmeister et al. die Ergebnisse einer LD-MTX-Therapie. Es wurden 29 adulte Patienten mit rheumatoider Arthritis erfolgreich mit einer LD-MTX-Gabe von 10-15 mg pro Woche behandelt. Später veröffentlichte die Arbeitsgruppe ihre Erfahrungen über 15 Jahre mit einer LD-MTX-Therapie (15 mg wöchentlich) bei 78 Patienten. Innerhalb von in der Regel 4 bis 12 Wochen trat bei 58% der Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptomatik oder eine komplette Remission ein (18).

Übelkeit und Stomatitis wurden als häufige Nebenwirkung aufgeführt, toxische Effekte wurden in dieser Studie nicht beschrieben. Durch die langjährige Erfahrung etablierte die Arbeitsgruppe Standarduntersuchungen zum Monitoren immunologischer Nebenwirkungen im Blut, Veränderungen der Nieren- und Leberfunktion und wies durch Leberbiopsien bei JIA-Patienten mit und ohne MTX-Therapien nach, dass aufgrund fehlender histopathologischer Unterschiede zwischen den Gruppen, Leberbiopsien keinen Mehrwert erbrachte. MTX war therapeutisch gleichwertig zu einer intramuskulären Gold- oder D-Penicillamin-Therapie, die zum damaligen Zeitpunkt als Standardtherapie der RA galten (18).

Etwa zeitgleich erschienen ähnliche Ergebnisberichte der Arbeitsgruppe von Willkens (19, 20), die die Wirkung und Nebenwirkung bei 67 JIA-Patienten unter LD-MTX Therapie untersuchten.

In den Jahren 1984-1985 wurden drei randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 824 an rheumatoider Arthritis (RA) erkrankten Patienten publiziert, darunter zwei Placebo Studien

mit 237 und eine offen randomisierte Studie mit 587 RA-Patienten, die einheitlich den Wert einer LD-MTX-Therapie untermauerten (21-23). Die führte dazu, dass diese Therapie für die rheumatoide Arthritis von der amerikanischen *Food and Drug Administration* 1988 anerkannt wurde (11).

Während die Studienlage bei erwachsenen Patienten mit JIA weit fortgeschritten war, erfolgte erst 1992 durch Giannini et al. die erste kontrolliert randomisierte Doppelblindstudie bei JIA-erkrankten Kindern. Hierbei bestätigte sich die zuvor in *Case Reports* und kleinen Studien beschriebene gute Wirksamkeit von MTX bei Kindern mit JIA (24).

Im Gegensatz zu Patienten mit RA sind für solche mit malignen Erkrankungen, wie zum Beispiel mit akuter lymphatischer Leukämie, die initialen Dosierungen wesentlich höher und liegen bei 500 mg / m² bis 33,6 g / m² mit einem Durchschnitt von 1 g / m² (HD-MTX-Therapie). Die Erhaltungsdosierungen sind vergleichbar denen der RA-MTX-Therapie (25).

1.4.2 Wirkmechanismus

MTX ist ein Folsäureantagonist und gehört zur Gruppe der Immunsuppressiva und DMARDs. MTX wird über den Folattransporter 1 in hepatische Zellen eingeschleust und unter ATP-Verbrauch entweder intrazellulär weiter zu Polyglutamat verstoffwechselt oder über *ATP-binding cassette transporter* aus der Zelle ausgeschleust. Eine verminderte Aktivität der *ATP-binding cassette transporter*, verursacht durch Anwesenheit von Polyglutamat, führt zu einer hepatischen Akkumulation von MTX. Die Enzyme Dihydrofolat-Reduktase, Thymidylat-Synthase und 5-Aminoimidazol-4-Carboxamideribonukleotid-Transformylase werden gehemmt, was zu einer beeinträchtigten Pyrimidin- und Purinsynthese führt. Zusätzlich kommt es zu einer vermehrten Homocysteinproduktion durch die noch ungeklärte Beeinflussung der Methylentetrahydrofolat-Reduktase durch MTX. Homocystein verursacht vermehrten oxidativen Stress und aktiviert proinflammatorische Zytokine, die eine fettige Leberinfiltration begünstigen (26).

Die entfaltete antiphlogistische und antiproliferative Wirkung wird im Rahmen von Autoimmun- und Tumorerkrankungen gezielt genutzt. Klinisch findet es bei systemischen Erkrankungen wie Lupus erythematodes, Psoriasis, rheumatoider Arthritis und neoplastischen Erkrankungen Anwendung (27).

Die MTX-Therapie ist durch die Toxizität begrenzt (28) und besitzt eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (29). Zusätzlich können im

Langzeitverlauf Leberschädigungen bis hin zu Fibrose und Zirrhose, hämatologische Störungen (30) und Darm-Epithelschäden verursacht werden, welche zu einer Gewichtsabnahme führen können (31).

Die MTX-Einnahme kann p.o. als auch s.c. erfolgen. Eine orale Therapie ist für pädiatrische Patienten bei Therapieeinleitung besser tolerierbar (32). Zusätzlich können bei subkutaner Applikation Injektionsschmerzen entstehen, diese erhöhen die Hemmschwelle der Therapie (33). Klinisch zeigt sich kein Einfluss der Applikationsart auf vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen. Eine MTX-Intoleranz nach dem *MTX Intolerance Severity Score* ist definiert durch Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Aphten am Mund und Verhaltensänderung durch die MTX-Therapie (34) und tritt gehäuft bei s.c.-Applikation auf (32).

1.4.3 MTX-induzierte Nebenwirkungen

Im Laufe der Jahre stellte sich heraus, dass es eine Reihe unterschiedlicher Nebenwirkungen mit verschieden starker Ausprägung gab. Klinisch zeigten sich Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Stomatitis, Haarausfall, Hautausschlag, Lungenreaktionen, erhöhte Leberenzyme, hämatologische Anomalien und Leberfibrose durch regelmäßige Einnahme von MTX. Insgesamt zeigten in einer Studie mit 124 JIA-Patienten unter MTX-Therapie 93% aller Patienten mindestens eine dieser Nebenwirkung (35).

In Blutuntersuchungen fielen zusätzlich immunologische Nebenwirkungen, wie Leberwerterhöhung, Panzytopenien und renale Toxizität auf (35-37).

In einem Review von 12 Studien, das sich mit der MTX-Lebertoxizität bei Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter niedrigdosierter MTX-Therapie befasste, zeigten durchschnittlich 10% aller Patienten reversible Leberwerterhöhungen (38). Auch bei JIA-Patienten mit niedrig dosierter MTX-Therapie kam es gehäuft zu reversiblen Leberenzymerrhöhung (39), sodass initial eine regelmäßige Analyse der Leberenzyme alle 4 Wochen durchgeführt werden sollte und im Verlauf bei gleichbleibender MTX-Dosierung alle 8 Wochen empfohlen wird (40).

2009 veröffentlichte Kocharla et. al. ein Review mit 588 Patienten zur Untersuchung der zuvor beschriebenen MTX-induzierten Hepatotoxizität bei JIA-erkrankten Kindern. Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikant häufiger auftretenden Leberenzymerrhöhungen bei JIA Patienten mit MTX- im Vergleich zu Patienten ohne MTX-Therapie. Risikofaktoren wie

Alkoholkonsum, Übergewicht, Komorbiditäten, Komedikation, Diabetes mellitus und das fortgeschrittene Therapiealter, die bei Erwachsenen unter MTX-Therapie als hepatotoxisch definiert wurden (41), sind bei Kindern selten vorhanden. Erst bei Anwesenheit eines oder mehrerer Risikofaktoren ist ein Monitoring der Leberwerte laut Studie empfohlen (42).

Nierenschäden sind vor allem bei HD-MTX-Therapie beobachtet worden (43), bei niedrigdosierter Therapie scheint dies äußerst selten aufzutreten. Begünstigt werden Nierenschäden vor allem durch bereits bestehende Nierenschäden und dauerhafter Komedikation mit nephrotoxischen Medikamenten, wie zum Beispiel NSAIDs oder Antibiotika. Durch eine verminderte MTX-Ausscheidung steigt der MTX-Serum-Spiegel, sodass erst durch eine erhöhte unerwünschte MTX-Konzentration die Nephrotoxizität verursacht wird (44).

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Bauchschmerzen und Diarrhoe mit Gewichtsverlust treten gehäuft unter MTX-Therapie auf. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass diese Beschwerden je nach Studie bei ca. 45% aller JIA- Patienten mit MTX-Medikation entstehen. Auch können die Symptome bei begonnener Therapie bereits vor MTX-Applikation im Sinne einer antizipierten Reaktion auftreten (45, 46). Dabei führen gastrointestinale Nebenwirkungen zu einer starken Minderung der Lebensqualität (47), sodass eine Therapieumstellung nötig wird. Verschiedene Gegenmaßnahmen, wie Antiemetikagabe, versteckte MTX-Dosierung, Geschmacksmaskierung und Komplementärmedizin, die von Eltern im Rahmen einer Studie mit 196 an juvenil idiopathischer Arthritis erkrankten Kindern unter MTX-Therapie angewendet wurden, zeigten keinen Erfolg der bestehenden MTX-Intoleranz (46).

In neuen Studien zeigte sich die MTX-Unverträglichkeit innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn (48). Bislang ist unklar, wodurch der Übelkeitsauftritt bei einigen Patienten begünstigt wird. Eine systematische Literaturrecherche zeigt, dass für den Auftritt von gastrointestinalen MTX-Nebenwirkungen unter anderem Polymorphismen innerhalb der MTX-Pfadgene untersucht wurden. Dabei finden sich aktuell in unabhängigen Studien keine übereinstimmenden Genotypen, die signifikant häufiger mit einer MTX-Intoleranz assoziiert sind und als potenzielle Prädiktoren herangezogen werden können (49, 50).

1.5 Ziele der Arbeit

Im klinischen Alltag der Kinderklinik Düsseldorf der Heinrich-Heine-Universität wurde wiederholt bemerkt, dass Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen im Vergleich zu Patienten mit onkologischen Krankheiten das MTX subjektiv schlechter vertragen und die Therapie häufiger frühzeitig abbrechen.

Ziel der Studie war eine prospektive Überprüfung der klinischen Beobachtung und Beantwortung folgender drei Fragen:

- 1) Gibt es eine unterschiedliche Verträglichkeit von MTX bei Patienten mit rheumatologischen bzw. onkologischen Erkrankungen, die sich objektivieren lässt?
- 2) Ändert sich die Übelkeit im zeitlichen Verlauf der Therapie und ergibt sich eine Zu- oder Abnahme?
- 3) Führt eine MTX-Therapie bei den genannten Erkrankungsgruppen innerhalb des einjährigen Beobachtungszeitraums zu Veränderungen von Laborwerten?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Im Zeitraum zwischen April 2014 und Juni 2016 wurden Patienten aus den Ambulanzen der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden über das Studienprotokoll aufgeklärt und haben selbst oder durch die Erziehungsberechtigten ihr Einverständnis für die wissenschaftliche Erfassung und Auswertung ihrer Daten gegeben. Ein positives Ethikvotum der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf lag zu Studienbeginn vor (Ethikvotum 4571R).

2.2 Studienablauf

In der Studie wurde die Übelkeit als Leitsymptom der Unverträglichkeit definiert, die im klinischen Alltag der Kinderklinik Düsseldorf der Heinrich-Heine-Universität als häufigste Nebenwirkung unter MTX beobachtet wird.

Patienten mit einer rheumatologischen oder leukämischen Grunderkrankung unter niedrigdosierter MTX Therapie (ggf. Generika), welche im Rahmen von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in den Ambulanzen der Kinderimmunologie oder Kinderonkologie der HHU vorstellig wurden, kamen als potentielle Studienteilnehmer in Frage (siehe Einschlusskriterien).

Zur Analyse einer krankheitsabhängigen Übelkeitsentstehung unter MTX-Therapie wurden Patienten mit rheumatologischer Erkrankung als „Gruppe 1“ und Patienten mit leukämischer Erkrankung als „Gruppe 2“ definiert.

2.2.1 Einschlusskriterien

1. Der Patient leidet an einer rheumatologischen oder leukämischen Erkrankung.
2. Der Patient erhält im Rahmen seiner Grunderkrankung eine niedrigdosierte MTX-Therapie.
3. Der Patient oder dessen Erziehungsberechtigter stimmt zu, an allen Studienmaßnahmen teilzunehmen und ist bereit eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an dieser klinischen Studie abzugeben

2.2.2 Ausschlusskriterien

1. Im Rahmen der Kommunikation mit dem Patienten oder dessen Erziehungsberechtigten zeigen sich unüberbrückbare Sprachbarrieren.
2. Der Patient erhält im Rahmen seiner Therapie Antiemetika bei bekannter MTX-induzierter Übelkeit.
3. Der Patient leidet zeitgleich an einer rheumatologischen und leukämischen Erkrankung.

2.2.3 Baseline-Visite

Die Zustimmung der Einverständniserklärung wurde als Zeitpunkt des Studienstarts definiert. Der Patient erhielt einen standardisierten Aufnahme- und einen Verlaufsfragebogen (Anlage 1, 2). Der Aufnahmebogen wurde gemeinsam mit dem betreuenden Arzt ausgefüllt.

Im Aufnahmebogen wurden nach dem Diagnosezeitpunkt, aktueller Medikation mit Dosierung, Einnahmeschema sowie Einnahmebeginn und Begleiterkrankungen gefragt. Mithilfe einer schematischen Skizze konnten Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung die aktuell schmerz betroffenen Gelenke ankreuzen.

Erfragt wurden auch aktuelle MTX-induzierte Nebenwirkungen, im speziellen die Übelkeitsstärke, die mit Hilfe einer NRS von 1 (keine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung) bis 10 (viele/starke unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung) in Bezug auf ihre Intensität eingestuft wurden.

Müdigkeitserscheinungen, Infektanfälligkeit, Haarausfall (nur bei Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung) und Häufigkeit von Zahnfleischentzündungen und Aphten konnten angekreuzt und mit Häufigkeiten aufgezählt werden.

Im Anschluss füllte der Patient den ersten von vier gleichen Verlaufsfragebögen aus. Dieser diente der Quantifizierung der MTX-induzierten Übelkeit mit Erfassung der Übelkeitscharakteristika und Begleiterscheinungen. Alle erstellten Fragebögen wurden von einer Psychologin auf Vollständigkeit der Symptomabfrage und Verständlichkeit geprüft.

Im Rahmen der Laborkontrolle wurde den Patienten bei Studienstart und ein Jahr später zusätzlich Blut abgenommen und im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universitätsklinik Düsseldorf auf folgende Parameter untersucht: Natrium, Kalium, Creatinin, Harnstoff, Ferritin, CRP, LDH, GOT, GPT, γ -GT, Alkalische Phosphatase, Erythrozyten, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten und das Differentialblutbild.

Zur Aufnahme des Vollbluts wurden Vacutainer® (BD Vacutainer® Systems, Plymouth, UK) verwendet. Analysiert wurden jeweils das Blutbild mit Differentialblutbild, die

Durchflusszytometrie, Lebertransaminase, alkalische Phosphatase, γ -GT, und Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure).

Das Zentrallabor verwendete zur Ermittlung des Blutbildes das Sysmex XE5000, das mittels Impedanzmessung die Anzahl der zellulären Bestandteile misst. Die Leber- und Nierenwerte wurden mit Hilfe des Gerätes Cobas 8000 von der Firma Roche Diagnostics GmbH enzymatisch ermittelt.

2.2.4 Folgeuntersuchungen

Die Folgeuntersuchungen (FU1-3) fanden jeweils 4, 8, und 12 Monate nach Studienstart statt. Hierbei füllte der Patient im Rahmen der krankheitsspezifischen regelmäßigen Kontrolltermine (alle vier Monate) den gleichen Verlaufsfragebogen wie bei Studienstart aus. Zur Abschlussuntersuchung (FU3) wurde dem Patienten zusätzlich Blut abgenommen. Untersucht wurden die gleichen Laborparameter wie zu Studienbeginn. Der Studienablauf ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

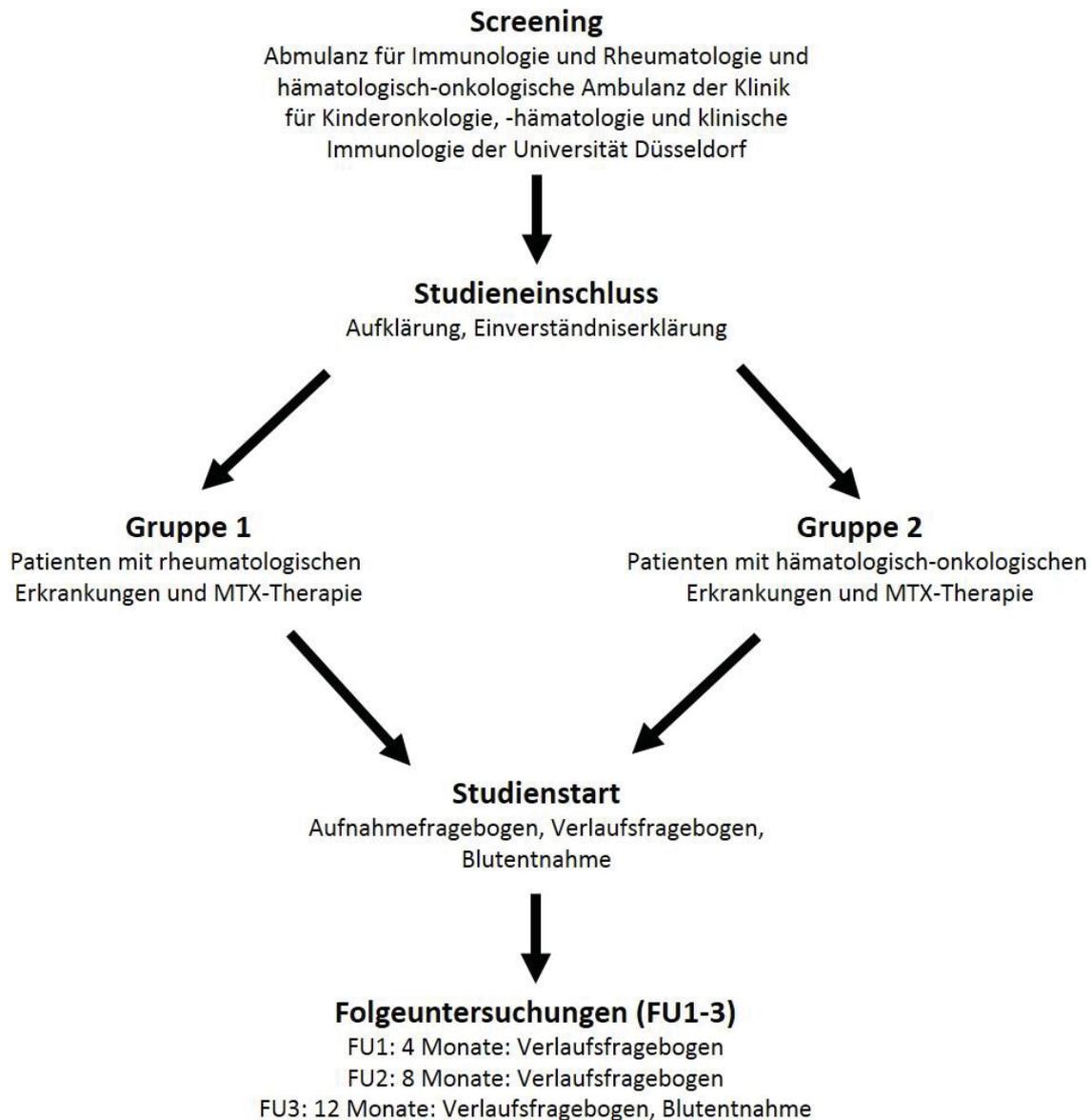


Abb. 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs. Nach dem Screening und Studieneinschluss werden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1= Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung, Gruppe 2= Patienten mit hämato-onkologischer Erkrankung. Der Verlaufsfragebogen wird zu allen vier Visiten ausgefüllt, die Blutentnahme nur zu Studienbeginn und nach 12 Monaten. MTX = Methotrexat. FU = Folgeuntersuchung.

2.3 Statistische Analyse

Die Statistik wurde mit der Software SPSS Statistics Version 21 für Microsoft Windows der Firma IBM (Armonk, New York, USA) erstellt. Die Abbildungen wurden mit Prism Version 6 für Microsoft Windows der Firma GraphPad Software Inc. (La Jolla, California, USA) erstellt. Bei nicht-normal verteilten Werten wurden der Wilcoxon Rangsummentest, der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher angewandt. Der Vergleich zwischen den Messzeitpunkten wurde mit Hilfe einer GEE-Analyse durchgeführt.

Der Unterschied zwischen zwei Werten wurde als signifikant betrachtet, wenn $p < 0.05$. Die Statistik wurde von dem Statistiker Herrn Ulrich von der Firma „punkt05“ (Düsseldorf, Deutschland) geprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von 22 Monaten 58 Patienten eingeschlossen. Entsprechend der Fragestellung wurden zwei Gruppen (Gruppe 1 = rheumatologische Patienten; Gruppe 2 = hämatologische Patienten) gebildet, die alle MTX in ähnlicher Dosierung erhielten.

Dabei liegen von allen Patienten die vollständigen Datensätze der Aufnahmeuntersuchung (Fragebogen; Aufnahmebogen; Blutuntersuchung) vor. Die Datensätze der Verlaufsbögen in den Folgeuntersuchungen (FU1-3) sind konstant um 11 Patienten vermindert (FU1-FU3: Gruppe 1 = 35; Gruppe 2 = 12), die Datensätze der Blutwerte zum Abschlusstermin um ein Drittel reduziert (FU3: Gruppe 1 = 29; Gruppe 2 = 7), da Patienten im Verlauf die Medikation geändert haben, die Klinik gewechselt oder vor Abschluss der Studie die Dauertherapie mit MTX beendet haben. Es erfolgte ein direkter Vergleich zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der subjektiven MTX-Verträglichkeit – die Blutparameter wurden aufgrund der unterschiedlichen Vortherapie nicht zwischen beiden Gruppen verglichen.

Fragebogen zu Studienbeginn	Gruppe 1 (n=42)	Gruppe 2 (n=16)	
Geschlecht (m/w)	16/26	5/11	p=0.6
Alter	10.83 ± 4.47	8.38 ± 5.88	p=0.07
Übelkeit durch MTX	15 ja	7 ja	p=0.7
Übelkeitsdauer in Stunden	4.35 ± 8.64	2.13 ± 5.9	p=0.9
Übelkeitshäufigkeit	0.51 ± 0.88	0.5 ± 0.63	p=0.7
Übelkeitsstärke mittels NRS	2.02 ± 3.13	1.69 ± 2.47	p=1.0
Anzahl Erbrechen	5 ja	2 ja	p=0.9
Auftritt Erbrechen in Stunden nach MTX-Applikation	0.32 ± 0.88	0.33 ± 0.9	p=0.9
Übelkeit beim Essen	2 ja	1 ja	p=0.8
Übelkeit beim Schlaf	4 ja	3 ja	p=0.3
Anzahl antibiotikapflichtiger Infekte seit MTX-Therapie	0.33 ± 1.41	0.5 ± 1.4	p=0.3
Haarausfall seit MTX-Therapie	9 ja	-	-
Aphten seit MTX-Therapie	3 ja	0 ja	p=0.6
Zahnfleischentzündungen seit MTX-Therapie	3 ja	0 ja	p=0.6
Müdigkeit seit MTX-Therapie	7 ja	0 ja	p<0.01

Tabelle 2a: wichtigste Patientencharakteristika und Ergebnisse des Fragebogens zu Studienbeginn aller 58 Patienten in den Gruppen 1 und 2 zu Studienbeginn (Baselineparameter).

Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich hinsichtlich der Müdigkeitserscheinung seit Methotrexattherapie ein hoch signifikanter Unterschied ($p<0,01$). Alle anderen erhobenen Parameter waren nicht signifikant verschieden. M=männlich. W=weiblich. MTX= Methotrexat. NRS=numerical rating scale.

Die Patientencharakteristika und Einteilung zu Studienbeginn (Gruppe 1 versus Gruppe 2) zeigen sich in Tabelle 2a und 2b. Das Alter der Patienten in Gruppe 1 lag bei $10,83 \pm 4,47$ und in Gruppe 2 bei $8,38 \pm 5,88$ Jahren. Gruppenübergreifend betrug das Durchschnittsalter $10,2 \pm 5,0$ Jahre, der jüngste Studienteilnehmer war zwei und der älteste 20 Jahre alt. Die Geschlechterverteilung (Gruppe 1: 62% weiblich; Gruppe 2 68,8% weiblich, $p=0,6$), der Übelkeitsauftritt durch MTX (Gruppe 1: 38,1% Patienten mit Übelkeit, Gruppe 2: 43,8% Patienten mit Übelkeit, $p=0,7$) und die Übelkeitsstärke (Gruppe 1: $2,02 \pm 3,13$ nach NRS, Gruppe 2: $1,69 \pm 2,47$ nach NRS, $p=1,0$) waren nicht signifikant unterschiedlich.

Zu Studienbeginn (Baseline) erhielten alle Patienten eine Blutabnahme (Tabelle 2b). Die Laborparameter beider Gruppen wurden aufgrund der verschiedenen Vortherapie nicht miteinander verglichen. Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung erhielten vor Studienstart hochdosierte myelosuppressive Therapeutika, sodass vom Normwert abweichende Blutparameter in Gruppe 2 wahrscheinlich waren.

Blutparameter Studienbeginn	Normwert	Gruppe 1 (n=42)	Gruppe 2 (n=16)
Eisen ug/dl	22-135	75.56 ± 38.58	81.91 ± 20.45
Creatinin mg/dl	<0.6	0.53 ± 0.16	0.43 ± 0.22
Harnstoff mg/dl	15-36	28.24 ± 9.55	21.94 ± 8.03
Harnsäure mg/dl	<6.1	3.8 ± 1.12	3.65 ± 1.61
C-Reaktives Protein mg/dl	<0.5	0.33 ± 0.55	3 ± 9.14
Creatinkinase U/l	<155	97.64 ± 45.81	130.29 ± 60.22
Laktatdehydrogenase U/l	<319	224.24 ± 50.39	262.8 ± 35.04
GOT U/l	<48	31.12 ± 18.12	56.53 ± 53.54*
GPT U/l	<34	32.26 ± 33.99	95 ± 124.44*
γ -GT U/l	<17	14.05 ± 5.58	35.87 ± 39.62*
Alkalische Phosphatase U/l	<276	146.98 ± 71.57	151.54 ± 56.08
Ferritin ug/l	7-84	42.5 ± 27.86	710.35 ± 466.17*
Leukozyten x 1000/ul	4.5-14	7.55 ± 2.1	3.76 ± 2.12
Erythrozyten Mio/ul	4.2-5.5	4.47 ± 0.43	4.01 ± 0.57
Hämoglobin g/dl	11.8-14.9	12.75 ± 1.27	12.5 ± 2.07
Hämatokrit %	35-43	35.94 ± 7.34	60.15 ± 91.12*
MCV fl	77-95	84.11 ± 5.37	91.81 ± 6.56
MCH pg	21-33	28.67 ± 1.8	31.08 ± 1.99
MCHC g Hb/dl	31-39	33.89 ± 0.91	33.89 ± 1.33
Thrombozyten x 1000/ul	130-370	308.54 ± 102.5	232.07 ± 87.8
Lymphozyten %	25-50	31.14 ± 9.17	32.11 ± 15.64
Monozyten %	1-12	8.47 ± 3.21	13.45 ± 6.63*
Neutrophile %	22-66	55.79 ± 10.39	53.17 ± 15.32
Eosinophile %	1-5	2.55 ± 1.57	3.76 ± 2.12
Basophile %	0-1	0.36 ± 0.18	0.5 ± 0.33
Lymphozyten x 1000/ul	1-6.5	2.39 ± 1.01	1.2 ± 1.08
Monozyten x 1000/ul	<1.3	0.65 ± 0.35	0.43 ± 0.22
Neutrophile x 1000/ul	1.2-8.9	4.15 ± 1.45	2.21 ± 1.2
Eosinophile x 1000/ul	0.1-0.4	0.24 ± 0.19	0.18 ± 0.08
Basophile x 1000/ul	<0.1	0.13 ± 0.15	0.1 ± 0.0

Tabelle 2b: Blutparameter zu Studienbeginn aller 58 Patienten in den Gruppen 1 und 2 zu Studienbeginn (Baselineparameter). Erhoben wurde ein Routinelabor mit Leber- und Nierenwerten sowie großes Blutbild mit Differentialblutbild. Es erfolgte kein Vergleich zwischen den Gruppen aufgrund der verschiedenen Vortherapien und Erkrankungen. *p < 0.05
GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase. γ-GT=Gamma-Glutamyltransferase. MCV=Mittleres korpuskuläres Volumen. MCH =Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin. MCHC=Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Patienten aus Gruppe 2 zeigten zu Studienbeginn erhöhte Mittelwerte der Lebertransaminasen (GOT $56,53 \pm 53,54$ Normwert: <48 ; GPT $95 \pm 124,44$ Normwert: <34 ; γ -GT $35,87 \pm 39,62$ Normwert: <17), einen erhöhten Hämatokrit ($60,15 \pm 91,12$ %), einen um das 9-fache vom Normwert erhöhten Ferritinspiegel ($710,35 \pm 466,17$ $\mu\text{g/l}$) sowie einen leicht erhöhten Anteil an Monozyten ($13,45 \pm 6,63$ %). In Gruppe 1 zeigten sich alle Mittelwerte im Normbereich.

3.1.1 Patientencharakteristika von Gruppe 1

Die erste Gruppe umfasste 42 Patienten mit einer rheumatologischen Grunderkrankung, darunter 26 (62 %) weibliche und 16 (38 %) männliche Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz. Das Durchschnittsalter betrug $10,8 \pm 4,5$ Jahre, der jüngste Studienteilnehmer war 3 und der älteste 17 Jahre alt.

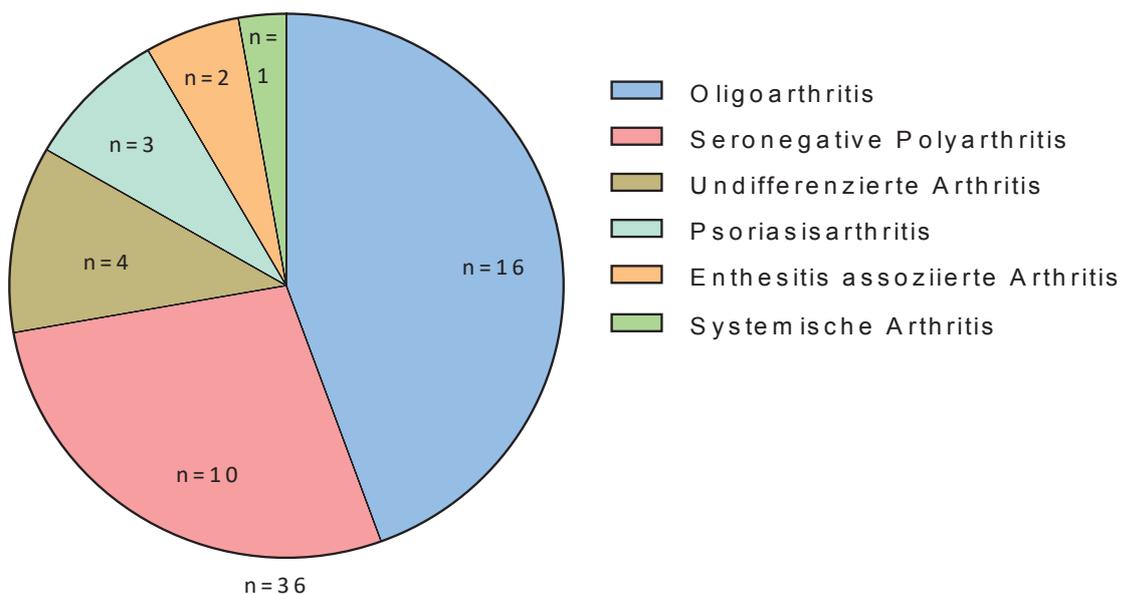


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der juvenilen idiopathischen Arthritis-Subtypen. Angabe in absoluten Werten. Die Mehrheit der Patienten (72%) litt an einer Oligoarthritis und seronegativen Polyarthritis.

Aus Gruppe 1 wurde bei 37 Patienten (88%) die Diagnose juvenile idiopathische Arthritis gestellt, bei 5 Patienten (12%) andere rheumatologische Krankheitsbilder. Die prozentuale Verteilung der JIA-Subtypen zeigt sich im obenstehenden Diagramm (Abb. 2). Eine seropositive Polyarthritis lag bei keinem Patienten vor.

Bei den fünf Patienten mit anderen rheumatologischen Erkrankungen lagen eine idiopathische Uveitis, eine autoinflammatorische Erkrankung mit Fieber, eine juvenile Dermatomyositis sowie eine zirkumskripte und eine systemische Sklerodermie vor.

Bei 7 Patienten wurde die MTX-Behandlung erst kurz vor bzw. mit Studienbeginn gestartet, die anderen Patienten erhielten MTX schon länger, im Durchschnitt bereits $2,6 \pm 4,5$ Jahre.

Drei Patienten haben nach der Erhebung des Erstuntersuchungsfragebogens (Baseline) die Klinik gewechselt, wovon zwei Patienten telefonisch zur Übelkeit weiterhin befragt wurden.

Sechs Patienten haben aufgrund der MTX-induzierten Übelkeit im Verlauf eine andere Therapie erhalten und somit die Studie frühzeitig beendet.

Therapie	n	%
MTX Monotherapie	19	45
MTX + NSAID	17	41
MTX + TNF- α -Blocker	3	7
MTX + Steroide	2	5
MTX + NSAID + TNF- α -Blocker	1	2

Tabelle 3: Antirheumatische Therapie der Patienten in Gruppe 1. Alle Angaben in Prozent (%). Ca. 45% werden mit einer Methotrexat-Monotherapie behandelt. Nicht-steroidale Antirheumatika werden bei 40% der Patienten aus Gruppe 1 zusätzlich appliziert. MTX=Methotrexat. NSAID= Nicht-steroidale Antirheumatika. TNF- α -Blocker= Tumornekrosefaktor alfa-Blocker.

Eine MTX-Monotherapie wurde bei 19 (45%) Patienten erhoben. Die verbleibenden 23 Patienten (55%) erhielten eine Kombinationsbehandlung, die im Einzelnen in Tabelle 3 wiedergegeben ist.

3.1.2 Patientencharakteristika von Gruppe 2

Die zweite Gruppe umfasste 16 Patienten aus der hämatologisch-onkologischen Ambulanz. Alle Patienten waren an einer ALL erkrankt und erhielten gemäß Studienprotokoll eine MTX-Therapie.

Die Gruppe umfasste 11 (69%) männliche und 5 (31%) weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter betrug $8,4 \pm 5,9$ Jahre. Der jüngste Patient war zwei, der älteste 20 Jahre alt.

Ein Teilnehmer aus Gruppe 2 erlitt drei Monate nach Studienstart ein Rezidiv und wurde aus den weiteren FU aufgrund der geänderten Medikation ausgeschlossen. Drei weitere Studienteilnehmer aus Gruppe 2 haben die Dauertherapie mit MTX vor der ersten Folgeuntersuchung abgeschlossen und nur den Erstuntersuchungsfragebogen (Baseline) ausgefüllt.

3.2 Therapie

3.2.1 Applikationsart

Patienten	Applikationsart	
	Oral	Subkutan
Alle (n=58)	72.4% (n=42)	27.8% (n=16)
Gruppe 1 (n=42)	61.9% (n=26)	38.1% (n=16)
Gruppe 2 (n=16)	100% (n=16)	-

Tabelle 4: Applikationsart von Methotrexat oral/subkutan bei allen Patienten bzw. bei Gruppe 1 und 2. Alle Angaben in Prozent (%). Eine orale Therapie ist bei der Mehrheit der Patienten durchgeführt worden.

Tabelle 4 zeigt die Applikationsart im gesamten Patientenkollektiv und in Gruppe 1 und 2. In beiden Gruppen wurde eine orale Therapie bevorzugt (oral: 72.4% n=42), dabei erhielten alle Patienten aus Gruppe 2 MTX in Form von Tabletten.

3.2.2 Dosierung

Die Dosierung wurde in Gruppe 1 wirksamkeitsadaptiert angepasst und in Gruppe 2 gemäß Studienprotokoll verordnet (Tabelle 5). Die minimale Dosierung lag bei 2,5mg, die maximale Dosierung bei 20mg.

Patienten	Dosis in mg		
	2,5-7,5 mg	10mg	12,5-20mg
Alle (n=58)	19.0% (n=11)	55.2% (n=32)	25.9% (n=15)
Gruppe 1 (n=42)	26.2% (n=11)	38.1% (n=16)	35.7% (n=15)
Gruppe 2 (n=16)	18.8% (n=3)	31.2% (n=5)	50% (n=8)

Tabelle 5: Methotrexatdosis in mg bei allen Patienten sowie in Gruppe 1 und 2. Alle Angaben in Prozent (%). Die Mehrheit der Patienten (55%) erhielt eine Dosierung von 10mg pro Woche.

Gruppenübergreifend erhielten ca. 55% aller Patienten (n=32) eine MTX-Dosis von 10mg pro Woche. Die Dosis in Gruppe 1 richtete sich nach der klinischen Symptomatik und dem Ansprechen auf das MTX. Da Patienten mit einem rheumatologischen Krankheitsbild unterschiedlich stark ausgeprägte Beschwerden hatten, variierte die MTX-Dosis. Alle Patienten aus Gruppe 2 erhielten gemäß Studienprotokoll eine Dosierung von 20 mg/m² MTX 1x pro Woche.

3.2.3 Nebenwirkungen der MTX-Therapie

Zur Evaluierung der bereits eingetretenen Nebenwirkungen durch MTX wurden im Fragebogen häufige Unverträglichkeiten abgefragt. Die wesentlichen Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 6, darunter Übelkeit, Tagesmüdigkeit, Haarausfall (nur in Gruppe 1 abgefragt), Zahnfleiscentzündungen, Antibiotika-pflichtige Infekte und Aphten.

Nebenwirkung	Insgesamt		Gruppe 1		Gruppe 2		
	n	%	n	%	n	%	
Tagesmüdigkeit	28	48	19	45	9	56	p = 0.7
Übelkeit	27	47	19	45	8	50	p = 0.8
Haarausfall	14	24	14	33	-	-	-
Zahnfleisch-entzündungen	13	22	8	19	5	31	p = 0.5
Antibiotika-bedürftige Infekte	11	19	5	12	6	38	p = 0.2
Aphten	7	12	5	12	2	13	p = 0.7

Tabelle 6: Wesentliche Nebenwirkungen unter MTX-Therapie in Gruppe 1 und 2. Mehrfachnennungen waren möglich. Alle Angaben in Prozent (%). 91% (n=58) der Patienten gaben mindestens eine Nebenwirkung im Beobachtungszeitraum an. Es zeigte sich kein signifikant häufigeres Auftreten von Nebenwirkung in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit.

Bei 53 der insgesamt 58 Patienten (91%) traten eine oder mehrere der genannten Nebenwirkungen auf. Fünf Patienten (9%) blieben im gesamten Beobachtungszeitraum nebenwirkungsfrei.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Tabelle 6) neben der Übelkeit (ca. 47%; n=27) waren Tagesmüdigkeit (ca. 48%; n=28) und Haarausfall (ca. 24%; n=14 nur in Gruppe 1 ermittelt). Zahnfleiscentzündungen und antibiotikapflichtige Infekte traten bei ca. 20% aller Studienteilnehmer (n=13; n=11) auf. Zwei Patienten gaben Bauchschmerzen und eine Patientin Hautausschlag direkt nach MTX Applikation als Nebenwirkung an.

3.3 Übelkeit

3.3.1 Auftritt der Übelkeit im zeitlichen Verlauf

Von insgesamt 27 Patienten mit Übelkeit unter MTX-Therapie im Beobachtungszeitraum gaben 25 Studienteilnehmer präzise zeitliche Angaben an, wann genau ihre Übelkeit zum ersten Mal aufgetreten ist (Tabelle 7).

Wochen	n (%)	Gruppe 1	Gruppe 2
<1	60% n=16	47% n=9	88% n=7
1 - 2	15% n=4	21% n=4	-
3	3% n=1	5% n=1	-
≥3	15% n=4	16% n=3	12,5 n=1

Tabelle 7: Erstmaliger Auftritt der Übelkeit in Wochen nach Therapiebeginn mit Methotrexat.

Alle Angaben in Prozent (%) und absoluten Werten. 60 % der Patienten entwickelten innerhalb einer Woche Übelkeit. Der Übelkeitsbeginn innerhalb einer Woche nach MTX-Therapiestart war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Bei 16 Patienten (60%) trat die Übelkeit innerhalb einer Woche nach erstmaliger MTX-Einnahme auf. Bei 21 Patienten (84%) trat die Übelkeit innerhalb von 3 Wochen auf. Fünf Patienten (18%) entwickelten die Übelkeit erst nach 3 oder mehr Wochen nach MTX-Therapiestart.

Der Übelkeitsbeginn innerhalb einer Woche nach MTX-Therapiestart war hoch signifikant ($p < 0,001$) Gruppenübergreifend trat die Übelkeit mit zunehmender Zeit signifikant ($p < 0,001$) seltener auf.

3.3.2 Übelkeitsangabe im zeitlichen Verlauf

Tabelle 8 zeigt die prozentuale Angabe „Übelkeit“ im Verlauf der vier Untersuchungen.

Patienten	Übelkeit bei den Untersuchungen			
	Studienstart	FU 1 4 Monate	FU 2 8 Monate	FU 3 12 Monate
Alle	38% (n=58)	34% (n=47)	34% (n=47)	28% (n=47)
Gruppe 1	36% (n=42)	34% (n=35)	34% (n=35)	28% (n=35)
Gruppe 2	44% (n=16)	50% (n=12)	50% (n=12)	25% (n=12)

Tabelle 8: Übelkeit zu Studienbeginn und bei den Folgeuntersuchungen. Alle Angaben in Prozent (%) und absoluten Zahlen. Ein Abnahmetrend ist zwischen Studienstart und Folgeuntersuchung 3 (12 Monate) gruppenübergreifend aufgetreten (Baseline: 0.37 ± 0.075 , FU1: 0.38 ± 0.086 , FU2: 0.29 ± 0.082 , FU3: 0.26 ± 0.079 , $p=0.066$). FU= Folgeuntersuchung

Bei Erstuntersuchung gaben 15 Patienten aus Gruppe 1 und 7 Patienten aus Gruppe 2 Übelkeit an.

In der FU1 trat bei fünf Patienten, darunter 4 Patienten aus Gruppe 1 und ein Patient aus Gruppe 2, Übelkeit neu auf. Neun Patienten mit Übelkeit beendeten die Studie nach Erhebung des ersten Verlaufsbogens bei Studienstart: 6 Patienten aus Gruppe 1 aufgrund einer neuen Medikation bei starker MTX-Übelkeit und drei Patienten aus Gruppe 2, bei denen 2 Patienten die Dauertherapie abgeschlossen hatten und ein Patient ein Rezidiv erlitt. Bei jeweils einem Patienten aus Gruppe 1 und 2 wurde ab der FU1 (4 Monate) keine Übelkeit mehr angegeben.

Drei Patienten gaben nach der FU2 (8 Monate) keine Übelkeit mehr an. Somit entwickelten 5 Patienten erst nach Studienbeginn Übelkeit, während 5 Patienten mit initialer Übelkeit zu Studienbeginn keine Übelkeit im Verlauf angaben.

Gruppenübergreifend zeigte sich im zeitlichen Verlauf ein Abnahmetrend der Übelkeitsangabe (Baseline: 0.37 ± 0.075 , FU1: 0.38 ± 0.086 , FU2: 0.29 ± 0.082 , FU3: 0.26 ± 0.079 , $p=0.066$).

3.3.3 Übelkeitseintritt im zeitlichen Bezug zur MTX-Applikation

Im Fragebogen wurde der Übelkeitsbeginn im zeitlichen Bezug zur MTX-Applikation abgefragt.

Bei Ersterhebung gaben 78% der Patienten (n=21) nach und 8% (n=2) vor MTX-Applikation Übelkeit an. Studienübergreifend entwickelten 78% der Patienten (n=21) innerhalb von 12- und 96% (n=26) innerhalb von 24 Stunden nach Applikation MTX-induzierte Übelkeit.

Zwischen den Folgeuntersuchungen zeigte sich keine signifikante Änderung des Übelkeitseintritts (p=0.4).

3.3.4 Übelkeit bei MTX-Therapie in Abhängigkeit der Applikationsart

Tabelle 9 zeigt die Übelkeit abhängig der Applikationsart gruppenübergreifend und gruppenspezifisch.

Patienten	Applikation	Übelkeit	Keine Übelkeit	
Alle (n=58)	Subkutan (n=16)	62.5% (n=10)	37.5% (n=6)	p = 0.29
	Oral (n=42)	40.5% (n=17)	59.5% (n=25)	
Gruppe 1 (n=42)	Subkutan (n=16)	23.8% (n=19)	14.3% (n=6)	p = 0.18
	Oral (n=26)	21.4% (n=9)	40.5% (n=17)	
Gruppe 2 (n=16)	subkutan	-	-	-
	Oral (n=16)	50% (n=8)	50% (n=8)	

Tabelle 9: Übelkeitsangabe in Abhängigkeit zur Applikationsart (oral versus subkutan). Alle Angaben in Prozent (%). Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Applikationsart und der Auftrittswahrscheinlichkeit der Übelkeit.

Insgesamt haben 72.4% (n=42) aller Patienten, darunter alle Patienten aus Gruppe 2, eine orale Therapie erhalten. Unter dieser Applikation entwickelten 40.5 % (n=17) der Patienten Übelkeit.

Ein Viertel aller Patienten (n=16), davon ausschließlich Patienten aus Gruppe 1, applizierte MTX subkutan. Hierunter gaben 62.5% (n=10) der Patienten Übelkeit an.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Applikationsart auf die Übelkeit (p=0.29).

3.3.5 Übelkeit und Therapieabbruch

Tabelle 10 zeigt die Übelkeitsangabe innerhalb der Gruppe und den übelkeitsbegründeten Therapieabbruch in absoluten Zahlen.

Übelkeit	Gruppe 1	Gruppe 2
	n=42	n=16
Nein	23	8
Ja	19	8
Übelkeit mit oder ohne Therapieabbruch		
kein Therapieabbruch	13	8
Therapieabbruch erforderlich	6	0

Tabelle 10: Übelkeitsauftritt und Therapieabbruch in Gruppe 1 und Gruppe 2 im gesamten Beobachtungszeitraum. Alle Angaben in absoluten Zahlen. 30% der Patienten mit Übelkeit aus Gruppe 1 haben die Therapie abgebrochen.

Zu Studienbeginn (Baseline) hatten 15 (36%) Studienteilnehmer aus Gruppe 1 und 7 (44%) Studienteilnehmer aus Gruppe 2 eine MTX-assoziierte Übelkeit.

Im gesamten Beobachtungszeitraum gaben 27 (47%) Patienten, darunter 19 Studienteilnehmern (33%) aus Gruppe 1 und 8 (14%) Studienteilnehmer aus Gruppe 2, Übelkeit als Nebenwirkung an.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Auftrittshäufigkeit von Übelkeit zwischen beiden Gruppen (Gruppe 1: 45.2%; Gruppe 2: 50.0%; $p = 0.78$).

Im Beobachtungszeitraum brachen 6 (31.5%) Patienten aus Gruppe 1 aufgrund einer ausgeprägten Übelkeit die MTX-Therapie ab. In Gruppe 2 gab es keinen übelkeitsbedingten Therapieabbruch.

3.3.6 Stärke der Übelkeit

Um einen objektiven Parameter über die Übelkeitsstärke zu erhalten, wurde diese mithilfe einer NRS abgefragt.

Patienten	n	Übelkeitsstärke (MW ± SD)
Alle	27	4,1 ± 3,1
Gruppe 1 insgesamt	19	4,4 ± 3,3
Gruppe 2 insgesamt	8	3,4 ± 2,6
Alter >10 Jahre	13	4,9 ± 3,2
≤ 10 Jahre	14	4,7 ± 2,3

Tabelle 11: Stärke der Übelkeit unter Methotrexatherapie. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. Es zeigte sich eine Übelkeitsstärke von $4,2 \pm 3,1$. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten aus Gruppe 1 und 2 sowie Patienten älter oder jünger als 10 Jahre. MW = Mittelwert, SD=Standardabweichung

Ca. 70% aller Patienten mit Übelkeit (n=13) gaben eine Stärke von ≥ 5 an. Die gruppenübergreifende Stärke der Übelkeit (Tabelle 11) zeigte einen Mittelwert von 4.1 ± 3.3 . Gruppenspezifisch lag der Mittelwert in Gruppe 1 bei 4.4 ± 3.3 und in Gruppe 2 bei 3.4 ± 2.6 . Der klinische subjektive Eindruck einer schlechteren Verträglichkeit von MTX in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 konnte statistisch nicht bestätigt werden (Alter < 10 Jahre; 4.9 ± 3.2 , Alter >10 Jahre: 4.9 ± 3.2). Innerhalb der Verlaufsuntersuchungen zeigte sich keine signifikante Änderung der Übelkeitsstärke ($p=0.111$).

3.3.7 Übelkeit und Erbrechen

Ein weiteres Kriterium zur Einschätzung der Übelkeitsstärke wurde durch die Angabe „Erbrechen“ bestimmt. Es erfolgte eine Auswertung der Übelkeits- und Erbrechensangabe bei allen Patienten (Tabelle 12) und gruppenabhängig in Gruppe 1 und Gruppe 2 (Tabelle 13).

		Erbrechen		
		Nein	Ja	Insgesamt
Übelkeit unter MTX-Therapie	Nein	30 (100%)	0 (0%)	30 (100%)
	Ja	15 (56%)	12 (44%)	27 (100%)
	Insgesamt	45 (79%)	12 (21%)	57 (100%)

Tabelle 12: Häufigkeit von Erbrechen unter Methotrexat-Therapie bei allen Patienten. Alle Angaben in absoluten Werten und Prozent (%). 44 % (n=12) der Patienten mit MTX-induzierter Übelkeit gaben Erbrechen an. Der Auftritt von Erbrechen war hoch signifikant ($p < 0.001$) bei vorausgehender Übelkeit aufgetreten.

Tabelle 12 zeigt die Angabe „Erbrechen“ als weiteres Symptom der MTX-induzierten Übelkeit. Vom gesamten Patientenkollektiv gaben 12 Patienten (21%) ein einmaliges oder mehrfaches Erbrechen während des Beobachtungszeitraums an. Erbrechen trat hoch signifikant nur bei vorausgehender Übelkeit auf ($p < 0.001$).

Gruppe	Erbrechen		
	Nein	Ja	Insgesamt
1	10 (53%)	9 (47%)	19 (100%)
2	5 (63%)	3 (38%)	8 (100%)
Insgesamt	15 (56%)	12 (44%)	27 (100%)

Tabelle 13: Häufigkeit von Erbrechen bei Patienten aus Gruppe 1 und 2 mit Übelkeit. Alle Angaben in absoluten Werten und Prozent (%). Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Erbrechen zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ermittelt werden.

Tabelle 13 zeigt die Angabe „Erbrechen“ in Gruppe 1 und Gruppe 2 von allen Patienten mit Übelkeit. Der Auftritt von Erbrechen zeigte sich unabhängig der Grunderkrankung ($p = 0.6$).

3.3.8 Übelkeit und Tagesmüdigkeit

Tabelle 14 fasst die Angabe „Tagesmüdigkeit“ in Abhängigkeit des Übelkeitsauftrittes unter MTX-Therapie zusammen. Insgesamt 20 Patienten aus beiden Gruppen machten Angaben zur Tagesmüdigkeit.

		Tagesmüdigkeit		
		Nein	Ja	Insgesamt
Übelkeit unter MTX-Therapie	Nein	19 (95%)	1 (5%)	20 (100%)
	Ja	10 (62%)	6 (38%)	16 (100%)
	Insgesamt	29 (81%)	7 (19%)	36 (100%)

Tabelle 14: Auftritt der Tagesmüdigkeit in Abhängigkeit der Übelkeitsangabe beim gesamten Patientenkollektiv. Alle Angaben in absoluten Werten und Prozent (%). Patienten mit Übelkeit gaben signifikant häufiger die Nebenwirkung „Tagesmüdigkeit“ an ($p < 0.05$). MTX=Methotrexat.

Von 16 Patienten mit Übelkeit gaben 6 Patienten Tagesmüdigkeit an. Nur ein Patient von 20 Patienten ohne Übelkeit äußerte die Tagesmüdigkeit als Nebenwirkung von MTX. Patienten mit Übelkeit gaben signifikant häufiger die Nebenwirkung „Tagesmüdigkeit“ an ($p < 0.05$).

3.3.9 Übelkeit und Schlafstörungen

Zwölf Patienten mit Übelkeit gaben Erbrechen im Zeitraum von 2 bis 3 Stunden nach MTX Applikation an, darunter 9 Patienten aus Gruppe 1 und 3 Patienten aus Gruppe 2. Die Angabe „Erbrechen“ war gruppenübergreifend signifikant im Zusammenhang mit der Übelkeit aufgetreten (Gruppe 1: 47%; Gruppe 2: 37.5%, $p < 0.01$). Zusätzlich hatten ein Drittel aller Patienten (Gruppe 1: 5 Patienten, Gruppe 2: 3 Patienten, $n=8$) Schlafunterbrechungen, die auf die Übelkeit zurückgeführt wurden. Die Angabe „Erbrechen“ und „Schlafstörung“ trat hoch signifikant bei Patienten mit vorhandener Übelkeit auf ($p < 0.001$).

3.3.10 Übelkeit und Appetitverhalten

Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Übelkeit wurde untersucht, ob sich die Übelkeit auf den Appetit der Patienten ausgewirkt hat (Tabelle 15a).

Hier zeigte sich, dass die Übelkeit keinen Einfluss auf den Appetit der Patienten bzw. auf das Essverhalten hatte. Zusätzlich wurde das Appetitverhalten von Gruppe 1 mit Gruppe 2 verglichen (Tabelle 15b).

		Appetit (Baseline)		
		Gut / wechselnd	Mäßig / schlecht	Insgesamt
Übelkeit unter MTX-Therapie	Nein	24 (80%)	6 (20%)	30 (100%)
	Ja	20 (74%)	7 (26%)	27 (100%)
	Insgesamt	44 (77%)	13 (23%)	57 (100%)

Tabelle 15a: Appetitverhalten aller Patienten unter Methotrexat-Therapie zu Studienbeginn (Baseline). Alle Angaben in absoluten Werten und Prozent (%). Sowohl Patienten mit als auch ohne Übelkeit zeigten ein ähnliches Appetitverhalten. 80% der Patienten ohne und 74% der Patienten mit Übelkeit gaben einen guten bis wechselnden Appetit an. MTX=Methotrexat.

Sowohl Patienten mit als auch ohne Übelkeit gaben zu Studienbeginn (Baseline) in ca. 80% der Fälle ein gutes bis wechselhaftes Appetitverhalten an. Zwischen Patienten mit und ohne Übelkeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Appetitverhaltens ($p=0.59$).

Gruppe	Appetit (Baseline)		
	Gut / wechselnd	Mäßig / schlecht	Insgesamt
1	30 (73%)	11 (27%)	41 (100%)
2	14 (88%)	2 (12%)	16 (100%)
Insgesamt	44 (77%)	13 (23%)	57 (100%)

Tabelle 15b: Appetitverhalten unter Methotrexat-Therapie bei Patienten der Gruppe 1 und 2 zu Studienbeginn (Baseline). Alle Angaben in absoluten Werten und Prozent (%). Patienten aus Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigten keinen signifikanten Unterschied des Appetitverhaltens ($p=0.75$).

Das Appetitverhalten zwischen Patienten aus Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0.75$). In den FU ergab sich keine signifikante Änderung ($p=0.68$) des Appetitverhaltens.

3.4 Effekte der MTX-Therapie auf klinische Laborparameter

Zur Analyse eines möglichen Einflusses auf Blutwerte erfolgte eine Blutuntersuchung zu Studienbeginn und -abschluss.

Laborparameter	Gruppe	Baseline	1 Jahr (FU3)	
Creatinin in mg/dl	Gruppe 1	0.56 ± 0.18	0.61 ± 0.16	p<0.05
	Gruppe 2	0.45 ± 0.16	0.5 ± 0.14	p=0.3
Harnstoff in mg/dl	Gruppe 1	27.81 ± 9.86	26.55 ± 10.32	p=0.7
	Gruppe 2	17.17 ± 7.08	21 ± 3.74	p=0.2
Harnsäure in mg/dl	Gruppe 1	3.87 ± 1.2	3.87 ± 1.02	p=0.4
	Gruppe 2	3.61 ± 1.66	3.61 ± 1.66	p=1.0
C-Reaktives Protein in U/l	Gruppe 1	0.37 ± 0.63	0.39 ± 0.99	p=0.6
	Gruppe 2	0.48 ± 0.76	0.43 ± 0.65	p=0.3
Laktatdehydrogenase in U/l	Gruppe 1	228.85 ± 48.45	214.56 ± 41.67	p<0.05
	Gruppe 2	252.33 ± 37.8	270 ± 40.51	p=0.1
GOT in U/l	Gruppe 1	31.18 ± 17.37	26.5 ± 7.35	p=0.3
	Gruppe 2	46.67 ± 39.12	79.5 ± 120.82	p=0.7
GPT in U/l	Gruppe 1	33.96 ± 31.4	25.36 ± 15.16	p=0.3
	Gruppe 2	52 ± 38.57	143.83 ± 270.75	p=0.9
gamma-GT in U/l	Gruppe 1	13.96 ± 4.81	13.5 ± 4.68	p=0.4
	Gruppe 2	40 ± 41.08	30.67 ± 29.38	p=0.3
alk. Phosphatase in U/l	Gruppe 1	151.36 ± 76.57	156.43 ± 72.42	p=0.7
	Gruppe 2	155.8 ± 74.51	153.8 ± 76.41	p=0.89
Leukozyten x 1000/ul	Gruppe 1	7.29 ± 1.83	7.44 ± 2.18	p=0.63
	Gruppe 2	3.17 ± 1.78	4.08 ± 1.03	p=0.35
Erythrozyten x Mio/ul	Gruppe 1	4.48 ± 0.51	4.54 ± 0.45	p=0.19
	Gruppe 2	3.92 ± 0.34	4.2 ± 0.35	p=0.17
Hämoglobin in /dl	Gruppe 1	12.75 ± 1.47	14.04 ± 6.33	p=0.11
	Gruppe 2	12.48 ± 1.64	13.88 ± 1.37	p=0.17
Hämatokrit in %	Gruppe 1	35.05 ± 8.79	37.78 ± 3.88	p=0.20
	Gruppe 2	37.7 ± 4.93	41.03 ± 4.26	p=0.25
MCV in fl	Gruppe 1	83.83 ± 5.6	83.33 ± 4.82	p=0.16
	Gruppe 2	95.85 ± 5.87	97.63 ± 5.7	p=0.69
MCH in pg	Gruppe 1	28.68 ± 1.76	28.53 ± 2.1	p=0.77
	Gruppe 2	31.72 ± 2.08	33.08 ± 2.11	p=0.46
MCHC in g/dl	Gruppe 1	33.91 ± 0.96	33.89 ± 2.33	p=0.40
	Gruppe 2	33.08 ± 0.33	33.88 ± 0.99	p=0.12
Thrombozyten x1000/ul	Gruppe 1	314.61 ± 83.45	310.96 ± 69.69	p=0.97
	Gruppe 2	249.33 ± 63.36	209.83 ± 82.76	p=0.21
Lymphozyten x1000/ul	Gruppe 1	2.3 ± 1.05	2.47 ± 0.96	p=0.25
	Gruppe 2	0.47 ± 0.12	0.83 ± 0.59	p=0.18
Monozyten x1000/ul	Gruppe 1	0.66 ± 0.38	0.64 ± 0.24	p=0.75
	Gruppe 2	0.47 ± 0.25	0.53 ± 0.21	p=0.65
Neutrophile x1000/ul	Gruppe 1	4.27 ± 1.45	4.02 ± 1.37	p=0.48
	Gruppe 2	1.93 ± 1.27	3 ± 0.98	p=0.18
Eosinophile x1000/ul	Gruppe 1	0.26 ± 0.23	0.33 ± 0.32	p=0.30
	Gruppe 2	0	0	p=0.00
Basophile x1000/ul	Gruppe 1	0.14 ± 0.2	0.1 ± 0	p=0.32
	Gruppe 2	0	0	0

Tabelle 16: Blutparametervergleich innerhalb der Gruppen zwischen Studienbeginn und Abschlussuntersuchung. Alle Angaben in Mittelwert und Standardabweichung. Zwischen beiden Messzeitpunkten zeigte sich gruppenübergreifend und in Gruppe 1 ein signifikanter Kreatininspiegelanstieg. Der Laktatdehydrogenasespiegel fiel in Gruppe 1 innerhalb eines Jahres signifikant ab. MTX= Methotrexat. GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase. γ -GT=Gamma-Glutamyltransferase. MCV=Mittleres korpuskuläres Volumen. MCH =Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin. MCHC=Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

In unserem Patientenkollektiv ergab sich in Gruppe 1 eine signifikante Erhöhung des Creatinin- (Baseline: 0.56 ± 0.18 , FU3: 0.61 ± 0.16 , $p < 0.05$) und eine signifikante Erniedrigung des LDH-Wertes (Baseline: 228.85 ± 48.45 , FU3: 214.56 ± 41.67 , $p < 0.05$). Die restlichen Blutparameter zeigten keine signifikante Änderung zwischen beiden Messzeitpunkten innerhalb der Gruppen (Tabelle 16).

Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Blutwerte zwischen Patienten mit und ohne Übelkeit. Bei dem Vergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede auffälliger Laborparameter.

3.4.1 Kreatinin

Abbildung 3 zeigt den Kreatininspiegel zu Studienbeginn und ein Jahr später in Gruppe 1, Gruppe 2 sowie bei allen Patienten.

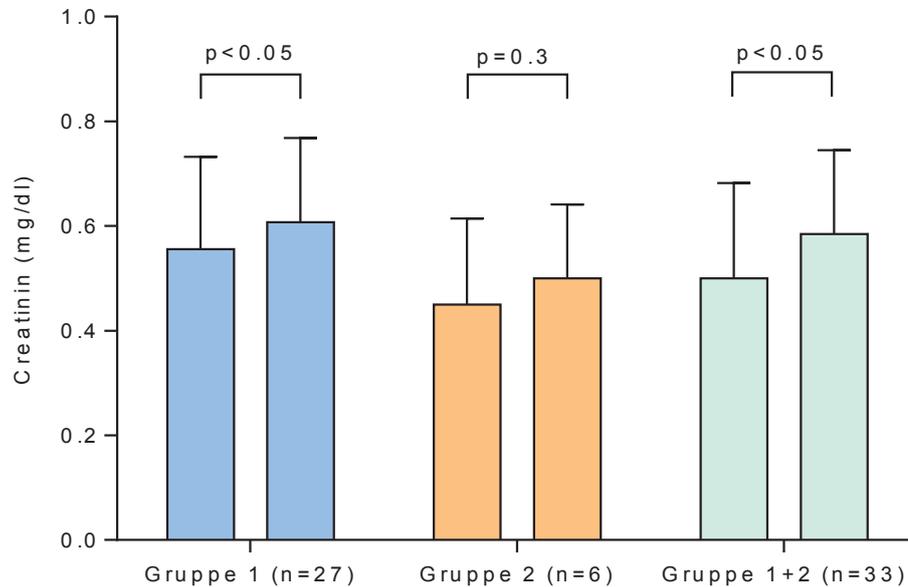


Abb. 3: Vergleich der Kreatininspiegel zu Studienbeginn und ein Jahr später von allen Patienten, sowie von Patienten aus Gruppe 1 und 2. Im Gesamtkollektiv sowie in Gruppe 1 zeigte sich eine signifikante Erhöhung (Gesamtkollektiv Baseline: 0.50 ± 0.18 mg/dl; FU3: 0.59 ± 0.16 mg/dl; $p=0.012$; Gruppe 1 Baseline: 0.56 ± 0.18 mg/dl; FU3: 0.61 ± 0.16 mg/dl; $p=0.03$).

Gruppenübergreifend stieg der Kreatininspiegel signifikant an (Gruppe 1+2: Baseline: 0.50 ± 0.18 mg/dl; FU3: 0.59 ± 0.16 mg/dl; $p < 0.05$). In Gruppe 1 zeigte sich ebenfalls eine signifikante Erhöhung innerhalb eines Jahres (Baseline: 0.56 ± 0.18 mg/dl; FU3: 0.61 ± 0.16 mg/dl; $p < 0.05$). Der Kreatininspiegel in Gruppe 2 zeigte keine signifikante Änderung zwischen beiden Messzeitpunkten (Baseline: 0.45 ± 0.16 mg/dl; FU3: 0.50 ± 0.14 mg/dl; $p=0.26$).

Der normwertige Kreatininspiegel bei Kindern ist altersstratifiziert und sollte bei dem Durchschnittsalter des Patientenkollektivs von 10.2 ± 5.0 Jahren unter 0.6 mg/dl liegen. Beim Gesamtkollektiv blieb der durchschnittliche Kreatininspiegel trotz signifikanten Anstieg innerhalb des Normbereiches (FU3: 0.59 ± 0.16 mg/dl). In Gruppe 1, mit einem Durchschnittsalter von 10.8 ± 4.5 Jahren, zeigt sich zum zweiten Messzeitpunkt ein leicht über den Normwert erhöhter Kreatininspiegel (Gruppe 1 FU3: 0.61 ± 0.16 mg/dl).

4 Diskussion

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine der häufigsten im Kindesalter auftretenden rheumatologischen Autoimmunerkrankungen und tritt mit einer Inzidenz von 21- 86 von 100.000 Kindern/Jahr auf (1). Sie ist definiert als eine über sechs Wochen bestehende Arthritis unbekannter Ätiologie bei Patienten unter dem 16 Lebensjahr und wird in sechs Untergruppen klassifiziert. Unterschieden werden die systemische Arthritis, die Oligoarthritis als häufigste Unterform, die seropositive und seronegative Polyarthritis, die Psoriasisarthritis, die Enthesitis assoziierte Arthritis und die undifferenzierte Arthritis (2, 3).

Therapeutisch kommen NSAR, DMARDs, Immunsuppressiva und Biologika zum Einsatz. MTX ist das im Verlauf am häufigsten verwendete DMARD (5). Es kann oral, intramuskulär, subkutan oder intravenös verabreicht werden. Die Dosierung richtet sich nach der klinischen Symptomatik und liegt durchschnittlich zwischen 10 und 15mg/m² KOF/Woche als Low-Dose Therapie (24).

In der multizentrischen, europäischen Studie der PRINTO zeigten 72% (n=455) Patienten mit JIA innerhalb von 9 Monaten nach Therapiebeginn eine Besserung bis Remission der klinischen Symptomatik, wobei erste Erfolge im Durchschnitt nach 6-8 Wochen auftreten können (24, 51).

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne Neoplasie lymphatischer Zellen mit einem schnellen Progress und einer Verdrängung der physiologischen Blutbildung (52). Zur Therapie erhalten Patienten je nach Studien- und Behandlungsprotokoll initial Chemotherapie-Hochdosiszyklen und anschließend im Rahmen der Dauertherapie eine low-dose MTX-Therapie. Das Düsseldorfer Patientenkollektiv mit der Grunderkrankung ALL erhielt die Therapieschemata nach dem Studienprotokoll der AIEOP-BFM ALL 2009 oder der COALL-Studie 08-09. Im Rahmen der Dauertherapie beträgt die MTX-Dosierung 20mg/m² 1x pro Woche (7, 13).

Die Indikation einer Low-dose MTX-Therapie ist gegeben bei rheumatologischen Erkrankungen, wie Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis, dermatologischen Krankheitsbilder (darunter Psoriasis und atopische Dermatitis) und im Rahmen von neoplastischen Erkrankungen (27).

Die MTX- Dosierung bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen und Patienten mit ALL in der Dauertherapie ist ähnlich. Patienten mit einer ALL erhalten vor der Dauertherapie je nach Studien- und Behandlungsprotokoll mehrfache Chemotherapie-Hochdosiszyklen, in denen MTX hochdosiert verabreicht wird.

In Studien wurde gezeigt, dass die MTX-Therapie bei über 90 % aller pädiatrischen Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zu klinischen und/oder laborchemisch messbaren Nebenwirkungen führte (35, 42). Häufige klinische Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen sowie Haarausfall und Stomatitis. Laborchemisch können erhöhte Leber- und Nierenwerte sowie eine Panzytopenie auftreten, sodass regelmäßige Laborkontrollen im Abstand von 3-4 Monaten empfohlen werden (42). Zur Nebenwirkungsreduktion sollte Folsäure 1x1mg täglich oder 1x5mg/Woche 4 bis 24 Stunden nach MTX-Gabe eingenommen werden (8).

Im klinischen Alltag der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde bei Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung eine deutlich schlechtere Verträglichkeit und eine erhöhte Therapieabbruchrate unter MTX-Gabe im Vergleich zu Patienten mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung und MTX-Therapie in ähnlicher Dosierung beobachtet. MTX-induzierte Übelkeit wurde als Hauptbegründung eines Therapieabbruchs bei Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung angegeben.

Aus diesem Grund erfolgte diese klinisch prospektive Studie über insgesamt zwei Jahre. Zur Datenerfassung wurde ein eigens dafür konzipierter Fragebogen angefertigt und in regelmäßigen Abständen bei beiden Patientengruppen abgefragt.

MTX-induzierte Übelkeit und Evaluation

Die in der Klinik am häufigsten von Patienten und Eltern berichtete Nebenwirkung ist die MTX-induzierte Übelkeit. Je nach Studie zeigen ca. 45% aller Patienten unter MTX-Therapie gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen (45). Brunner et al. zeigte, dass Patienten bei gastrointestinalen Beschwerden eine starke Minderung der Lebensqualität erlitten (47).

Auffällig im klinischen Alltag war eine starke Diskrepanz zwischen der Übelkeitsangabe bei Patienten aus der rheumatologischen und Patienten aus der hämatologisch-onkologischen Ambulanz bei ähnlicher Dosierung. Rheumatologische Patienten berichteten häufiger von Übelkeit und Erbrechen durch die MTX-Therapie und benötigten dadurch gehäuft eine Therapieumstellung. Dieser subjektive Eindruck konnte sich bei hämatologisch-onkologischen Patienten nicht wiederfinden, sodass die Hypothese einer verschiedenen Verträglichkeit gestellt wurde. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass Patienten aus beiden

Erkrankungsgruppen Übelkeit aufweisen (53, 54). Somit wurde vermutet, dass ein qualitativer Übelkeitsunterschied, wie z.B. die Übelkeitsintensität, Übelkeitsdauer o.Ä., den ausschlaggebenden Punkt einer unterschiedlichen Verträglichkeit ausmacht.

Zur Verträglichkeitsobjektivierung wurden 58 Patienten aus der rheumatologischen und hämatologisch-onkologischen Ambulanz unter einer MTX-Dosierung von 2,5-30mg/Woche in diese prospektive Studie eingeschlossen.

Der einzige derzeit auf MTX-Intoleranz spezialisierte Fragebogen ist der MISS. Dieser Score wurde von Bulatovic et al. 2011 publiziert und legt den Schwerpunkt auf eine objektive Identifizierung der MTX-Intoleranz (55).

Abgefragt werden fünf häufig auftretende Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Aphten am Mund und eine Verhaltensänderung durch die MTX-Therapie. Übelkeit und Erbrechen werden im zeitlichen Zusammenhang zur MTX-Applikation abgefragt. Mögliche Antwortmöglichkeiten sind ein Übelkeitsauftritt vor, nach oder beim Gedanken an die MTX-Gabe. Ziel des Fragebogens ist unter anderem die Erfassung einer Zeitspanne bis zum Übelkeits- und Erbrechensauftritt und Evaluation einer im klinischen Alltag beobachteten antizipierten Übelkeitsentwicklung (55). Die Beurteilung der Unverträglichkeit wird durch eine Punktevergabe innerhalb der Kategorien vorgenommen und ist definiert mit einem Score ≥ 6 . Die Auswertung des MISS zeigt eine MTX-Intoleranz von ca. 50.5% bei JIA-Patienten (34). Bislang gibt es keine publizierte Anwendung des MISS bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen während der Dauertherapie sowie keinen direkten Vergleich zwischen den rheumatologischen- und hämatologisch-onkologischen Erkrankungsgruppen.

Um detaillierte und objektive Ergebnisse zur MTX-induzierten Übelkeit als häufigsten Grund einer Therapieumstellung bei JIA Patienten für das Düsseldorfer Patientenkollektiv zu erhalten, wurde ein spezialisierter Fragebogen mit besonderem Schwerpunkt auf wichtige Übelkeitscharakteristika entwickelt. Der Fragebogen wurde von zwei Ärzten mit langjähriger klinischer Tätigkeit und Erfahrung mit JIA-Patienten unter MTX-Therapie angefertigt und von einer Psychologin geprüft. Abgefragt wurden der erstmalige Übelkeitsauftritt seit Therapiebeginn, Häufigkeit, Dauer und Stärke der Übelkeit, Begleiterscheinungen, wie Erbrechen, Schlafunterbrechungen und das Appetitverhalten. Zusätzlich wurden weitere bekannte MTX-Nebenwirkungen abgefragt. Insbesondere die Übelkeitsstärke, die durch eine NRS abgefragt wurde, sollte Aufschluss über einen möglichen Unterschied der Empfindlichkeit zwischen beiden Patientengruppen geben. Hintergrund dieser Frage war die Vermutung, dass sich Patienten aus Gruppe 2 durch die vorherige Hochdosis-MTX-Gabe im

Rahmen der Chemotherapie bereits an die Übelkeit gewöhnt hätten und diese nur noch unterschwellig oder geringfügig wahrnehmen würden.

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv gaben 22 (38%) Patienten zu Studienbeginn (Gruppe 1: 15 Patienten; Gruppe 2: 7 Patienten) MTX-induzierte Übelkeit an. Der prozentuale Anteil lag in Gruppe 1 bei 36% (n=15), in Gruppe 2 bei 44% (n=7). Patienten aus Gruppe 1 und 2 entwickelten Übelkeit innerhalb von 0.32 ± 0.88 bzw. 0.33 ± 0.9 Stunden nach MTX-Applikation. Die Übelkeit zeigte in Gruppe 1 eine durchschnittliche Dauer von 4.35 ± 8.64 Stunden und in Gruppe 2 eine Dauer von 2.13 ± 5.9 Stunden nach MTX-Gabe. Die mittels NRS abgefragte Übelkeitsstärke lag in Gruppe 1 bei 2.02 ± 3.13 und in Gruppe 2 bei 1.69 ± 2.47 . Patienten aus beiden Gruppen berichteten von Erbrechen, Schlafunterbrechungen und Essunterbrechungen durch die Übelkeit am Behandlungstag. Beide Patientengruppen zeigten während der Studie gleich häufig Übelkeit. Die Übelkeitsstärke war in beiden Gruppen ähnlich. Es zeigte sich somit in allen Angaben kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der klinisch subjektive Eindruck einer besseren Verträglichkeit von MTX bei Patienten mit hämatologisch-onkologischer im Gegensatz zu Patienten mit rheumatologischer Erkrankung konnte statistisch nicht belegt werden.

Übelkeitsverlauf unter MTX-Therapie

Das emetogene Potential von MTX ist abhängig von der Dosierung. Im Rahmen der rheumatologischen-, und hämatologisch-onkologischen Dauertherapie liegt die Dosierung $<50\text{mg/m}^2/\text{Woche}$ und entspricht einem schwachen emetogenen Potential (Emesis bei 10%-30%) (56). Die MTX-Intoleranz entwickelt sich am häufigsten in einem Zeitraum von 6-12 Monaten (57).

Scheuern et al. veröffentlichte 2017 eine Studie mit 196 Patienten, bei der Eltern von Patienten mit Übelkeit Gegenmaßnahmen ergriffen und die Übelkeit im Verlauf mittels MISS evaluiert wurde. Insgesamt litten 90 Patienten (46%) an Übelkeit, 58 (64%) Patienten erhielten Gegenmaßnahmen, wie Antiemetikagabe, verdeckte Dosierung, Geschmacksmaskierung und Komplementärmedizin. Innerhalb eines halben Jahres wurde im Abstand von 2 Monaten der MISS reevaluiert. Im Verlauf zeigte sich keine signifikante Zu- oder Abnahme der MTX-Intoleranz bei Patienten mit und ohne Gegenmaßnahmen (46).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Düsseldorfer Patientenkollektiv. Die meisten Patienten erhielten zu Studienbeginn bereits im Durchschnitt seit 2.6 ± 4.5 Jahren eine MTX-Therapie, 7 Patienten begannen zu Studienstart mit der ersten MTX-Applikation. Von 27 Patienten mit Übelkeit trat diese bei 16 Patienten innerhalb einer Woche nach erstmaliger MTX-Gabe auf

und zwar im Zeitraum der ersten 24 bis 36 Stunden nach Medikamentengabe auf. Die Übelkeit trat im Patientenkollektiv signifikant seltener mit Zunahme der Therapiedauer auf ($p < 0.001$).

Eine antizipierte Übelkeitsentwicklung wurde von Vol et al. beschrieben, bei den 20% der Patienten unter Hochdosischemotherapie mit MTX bereits vor Applikation die Symptome verspürten (54).

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv zeigte sich innerhalb der drei Folgeuntersuchungen in einem Zeitraum von 12 Monaten keine „erlernte Übelkeit“ im Sinne einer antizipierten Reaktion.

Zwischen Studienbeginn und FU1 bis FU3 zeigte sich ein nicht signifikanter Abnahmetrend ($p = 0.066$) der Übelkeitsangabe. Dies könnte möglicherweise am Therapieabbruch von 6 Patienten mit Übelkeit liegen. Alternativ wäre eine Toleranzentwicklung gegenüber der Übelkeit möglich. Zur Prüfung des Ergebnisses sollte die Übelkeitsangabe im Verlauf in einem größeren Patientenkollektiv erhoben werden.

Übelkeit und Therapieabbruch

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv erhielten beide Patientengruppen eine ähnliche MTX-Dosierung, worunter gleich häufig und gleich stark Übelkeit entwickelt wurde. Dennoch brachen 6 Patienten aus Gruppe 1 aufgrund der Übelkeit die Therapie ab. Alle Patienten mit Übelkeit aus Gruppe 2 führten die Therapie fort. Die klinisch subjektiv wahrgenommene schlechtere Verträglichkeit von MTX in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 spiegelte sich in der Studie durch eine erhöhte Abbruchrate der Therapie in Gruppe 1 wieder.

Für die erhöhte Abbruchrate gibt es aus unserer Sicht drei mögliche Hypothesen. Erstens werden Patienten aus Gruppe 1 durch MTX erstmalig mit einer medikamenteninduzierten Übelkeit konfrontiert. Dies würde begründen, warum diese Patienten deutlich häufiger dem behandelnden Arzt gegenüber von der Übelkeit berichten. Im Gegensatz dazu haben Patienten aus Gruppe 2 durch die vorherige Hochdosis-Chemotherapie bereits medikamenteninduzierte-Übelkeit erfahren und sind im Rahmen der Dauertherapie auf diese Nebenwirkungen vorbereitet bzw. eingestellt. Behandelnde Ärzte aus der hämatologisch-onkologischen Ambulanz werden weniger über den Übelkeitsauftritt von Patienten und Eltern informiert, obwohl die Patienten im gleichen Maße an Übelkeit leiden.

Zweitens haben Patienten aus Gruppe 1 eine große Bandbreite an alternativen Therapieoptionen, wenn ein Medikament versagt oder starke Nebenwirkungen auftreten. Die Wirksamkeit dieser alternativen Therapien ist in Studien nachgewiesen und im klinischen Alltag etabliert. Die Hemmschwelle zur Entscheidung für einen Therapiewechsel ist für

Patienten, Eltern und Ärzte niedrig. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass ca. 50% der Patienten bei einem Kollektiv von 350 Patienten eine MTX-freie Therapie bevorzugen würden (58). Außerdem ist ein Erkrankungsrückfall für die Patienten nicht lebensbedrohlich. Drittens richtet sich die Therapie bei Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung nach der klinischen Symptomatik, während die MTX-Dauertherapie Patienten mit ALL für 18 Monate fest verabreicht wird. Somit haben Patienten mit rheumatologischer Erkrankung keine definierte Einnahmedauer und kein absehbares Ende der MTX-induzierten Übelkeit.

Patienten aus Gruppe 2 werden aktuell nach Studienprotokollen therapiert, da es keinen Goldstandard gibt und viele Daten durch noch laufende Studien ausgewertet werden. Somit entfällt die Möglichkeit einer gesicherten wirksamen Alternativtherapie und die Hemmschwelle für die Beendigung ist deutlich höher als bei Patienten aus Gruppe 1. Zusätzlich sind Eltern und Patienten mit einer hämatologisch- onkologischen Grunderkrankung über den Stellenwert und die Bedeutung ihrer Therapie aufgeklärt und kennen die Ernsthaftigkeit des Krankheitsverlaufs. Ein Therapieabbruch erhöht das Risiko eines Rezidivs, das letal enden kann.

Außerdem handelt es sich bei dieser Therapie um eine temporäre Übelkeit, die nach Abschluss der Dauertherapie aufhört. Somit könnte das absehbare Therapieende Eltern und Patienten bei der Fortführung der MTX-Applikation helfen.

Wirkung und Auswirkung der MTX-Therapie auf Laborparameter

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, der über den Folattransporter 1 in hepatischen Zellen aufgenommen und weiter verstoffwechselt wird. Es verändert die DNA- und RNA-Synthese durch Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase und weiterer folatabhängiger Enzyme, die für den Purin- und Pyrimidinmetabolismus notwendig sind (59). Die Elimination erfolgt überwiegend renal (60). Die gute Wirksamkeit gegenüber anderen Medikamenten sowie das günstige Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil begründet die seit Jahrzehnten vermehrte Anwendung von MTX als Basistherapeutikum (61). Bereits in frühen Studien zeigten sich Effekte der MTX-Therapie insbesondere auf Leber- und Nierenwerte (35-37). Im Nebenwirkungsspektrum von Methotrexat zeigten sich in Studien laborchemisch eine potentielle Toxizität mit Transaminasenanstieg, Erhöhung der Nierenretentionsparameter, sowie eine selten auftretende myelosuppressive Wirkung, die im Rahmen der ALL gezielt genutzt wird (44, 52). Entscheidend für einen Anstieg dieser Transaminasen ist die MTX-Dosierung, sodass unter Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung reversible Veränderungen zu beobachten sind (62, 63).

Insbesondere im Rahmen der hochdosierten MTX-Therapie traten gehäuft Nierenschäden auf (43). In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass die Nephrotoxizität durch eine verminderte MTX-Ausscheidung und einem dadurch erhöhten MTX-Serum-Spiegel begünstigt wurde. Eine nephrotoxische Komedikation erhöhte das Risiko des kumulativen MTX-Serum-Spiegels (44).

Um MTX-abhängige Laborveränderungen zu erfassen, wurde beim Düsseldorfer Patientenkollektiv eine Blutabnahme zu Studienbeginn und nach einem Jahr, zum Studienabschluss, durchgeführt. Relevante Laborparameter, unter anderem Leber- und Nierenwerte, wurden bestimmt und nur innerhalb der Gruppe zwischen beiden Messzeitpunkten verglichen. Von einem Vergleich der Blutwerte zwischen Gruppe 1 und 2 wurde aufgrund der verschiedenen Krankheitsbilder und der unterschiedlichen vorangegangenen Therapie abgesehen.

Zu Studienbeginn (Baseline) zeigten Patienten aus Gruppe 2 erhöhte Mittelwerte der Lebertransaminasen (GOT 56.5 ± 53.5 U/l, Normwert: <48 U/l; GPT 95.0 ± 124.4 U/l, Normwert: <34 U/l; γ -GT 35.9 ± 39.6 U/l, Normwert: <17 U/l) und einen erhöhten Ferritinspiegel (710.4 ± 466.2 μ g/l, Normwert: 7- 84 μ g/l). Diese leicht erhöhten Leberwerte wurden aufgrund der vorangegangenen Chemotherapie als „unauffälliger Befund“ gewertet. Die Blutwerte von Patienten aus Gruppe 1 zeigten zum Studienbeginn keine Auffälligkeiten.

Innerhalb eines Jahres zeigte sich bei der Abschlussuntersuchung (FU3) beim gesamten Patientenkollektiv und in Gruppe 1 ein signifikanter Anstieg des Kreatininspiegels (Gruppe 1+2: Baseline: 0.50 ± 0.18 mg/dl; FU3: 0.59 ± 0.16 mg/dl; $p < 0.05$; Gruppe 1: Baseline: 0.56 ± 0.18 mg/dl, FU3: 0.61 ± 0.16 mg/dl, $p < 0.05$). Während der Kreatininspiegel gruppenübergreifend noch innerhalb des Normwertes lag, war dieser in Gruppe 1 leicht über den Normwert erhöht (FU3: 0.61 ± 0.16 mg/dl; Normwert: <0.6 mg/dl).

Für den Anstieg gibt es unterschiedliche Hypothesen. Zum einen steigt der Kreatininspiegel im Kindesalter physiologisch im Verlauf der Zeit an (64, 65). Das Düsseldorfer Patientenkollektiv ist innerhalb des Beobachtungszeitraums um ein Jahr „gealtert“, sodass der Kreatininanstieg dadurch erklärbar sein könnte. Interessant ist, dass in Gruppe 2 kein signifikanter Kreatininanstieg beobachtet wurde. Dies könnte an der geringen Patientenanzahl ($n=6$) liegen.

Zum anderen könnte die bekannte Nephrotoxizität von MTX den Kreatininanstieg verursacht haben. Möglich ist auch eine Kombination beider Hypothesen, wobei der gemessene Kreatininspiegel gruppenübergreifend keinen besorgniserregenden Anstieg aufwies.

Die zu Studienbeginn erhöhten Leberwerte in Gruppe 2 waren zum zweiten Messzeitpunkt um das Doppelte gegenüber des Ausgangswertes und somit deutlich über den Normwert erhöht (GOT Baseline: 46.6 ± 39.1 U/l; FU3: 79.5 ± 120.8 U/l; GPT Baseline: 52.0 ± 38.6 U/l;

FU3: 143.8 ± 270.8 U/l). Solche Änderungen ließen sich in Gruppe 1 nicht messen. Ausschlaggebend für diese deutlich erhöhten Werte könnte zum einen die erniedrigte Teilnehmerzahl aus Gruppe 2 (n=6) zum zweiten Messzeitpunkt sein. Zum anderen werden in der Düsseldorfer Kinderklinik seltener MTX-Pausen während der Dauertherapie bei erhöhten Transaminasen bei hämatologisch-onkologischen Patienten durchgeführt im Vergleich zu Patienten mit JIA. Durch eine Therapiepause sind die Transaminasenanstiege reversibel und besser steuerbar. Im Gegensatz dazu wird die Therapie bei hämatologisch-onkologischen Patienten seltener unterbrochen und die Lebertoxizität steigt durch weitere Gaben.

Schlussfolgerungen

MTX ist im Rahmen der JIA und der ALL eine wichtige etablierte Therapiesäule und ein durch verschiedene Studien gut untersuchtes Präparat (66). Es ist bekannt, dass MTX eine gute Wirksamkeit zeigt, gleichzeitig aber auch viele noch nicht vollständig untersuchte Nebenwirkungen hervorruft. Diese Nebenwirkungen können klinisch und laborchemisch auffallen und benötigen eine engmaschige klinische Kontrolle (40).

Die für Patienten am stärksten belastende Nebenwirkung ist die MTX-induzierte Übelkeit, die im Düsseldorfer Patientenkollektiv bei rheumatologischer Grunderkrankung die häufigste Ursache für einen Therapiewechsel darstellte. Die aktuelle Studienlage zeigt bei einem Patientenkollektiv von 297 Patienten mit JIA eine MTX-Intoleranz von 50.5% nach dem MISS (34). Übelkeit als Unterpunkt der MTX-Intoleranz tritt im Kindesalter laut Studienlage bei 73% Patienten auf (53). Hämatologisch-onkologische Patienten entwickeln Übelkeit bereits im Rahmen der Hochdosis-Chemotherapie. Diese ist nicht nur auf MTX zurückzuführen, da viele zeitgleich verabreichte Chemotherapeutika ein emetogenes Potential besitzen.

Ziel unserer Studie war ein direkter Vergleich der MTX-induzierten Übelkeit zwischen zwei Krankheitsgruppen. Die Studie diente nicht der Ermittlung einer Übelkeitsursache, sondern eines möglichen Übelkeitsunterschiedes als Ursache für die vermehrte Therapie-Abbruchrate bei Patienten mit rheumatologischer Erkrankung. Zusätzlich erfolgten zweimalige Blutabnahme zur Evaluation der Laborparameter und potentielle toxischer Effekte durch MTX.

Zur Erfassung des Übelkeitsunterschiedes wurde ein eigens dafür konzipierter Fragebogen erstellt. Als Ausgangshypothese vermuteten wir eine Toleranzentwicklung oder mindestens Abnahme der Übelkeitsintensität bei Patienten mit hämatologisch-onkologischer Erkrankung nach der Hoch-Dosischemotherapie.

Abgefragt wurden die Übelkeitshäufigkeit in den Erkrankungsgruppen, die Übelkeitshäufigkeit im Verlauf der Folgeuntersuchungen (FU1-FU3), der erstmalige Übelkeitsauftritt in Wochen nach MTX-Therapiestart, der Übelkeitsauftritt in Stunden vor oder nach MTX-Einnahme, die Übelkeitshäufigkeit in Abhängigkeit der Applikationsart, die Übelkeitsstärke, der Auftritt von Erbrechen durch Übelkeit und das Appetitverhalten. Alle Angaben wurden zwischen beiden Patientengruppen (Gruppe 1= rheumatologische Patienten; Gruppe 2= hämatologisch-onkologische Patienten) verglichen.

Die Auswertung ergab in allen Fragestellungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Übelkeitsprävalenz lag im gesamten Beobachtungszeitraum in Gruppe 1 bei 45% (n=19) und in Gruppe 2 bei 50% (n=8). Somit zeigten beide Gruppen gleich häufig MTX-induzierte Übelkeit. Dennoch brachen 6 Patienten aus Gruppe 1 die Therapie aufgrund der Übelkeit ab, während alle Patienten aus Gruppe 2 die Therapie weiterführten.

Im Rahmen der Blutuntersuchung beim Düsseldorfer Patientenkollektiv zeigten sich zu Studienbeginn (Baseline) bei Patienten aus Gruppe 2 erhöhte Mittelwerte der Lebertransaminasen und erhöhte Ferritinspiegel. Die Blutwerte in Gruppe 1 waren unauffällig.

Zu Studienabschluss (FU3) erfolgte nach einem einjährigen Beobachtungszeitraum die zweite Blutabnahme. Beim gesamten Patientenkollektiv und in Gruppe 1 zeigte sich zwischen beiden Messzeitpunkten ein signifikanter Anstieg des Kreatininspiegels. Dieser Anstieg könnte durch die Zunahme des Patientenalters im einjährigen Abnahmeintervall begründet und als physiologisch gewertet werden. Der zuvor in Studien publizierte signifikante Transaminasenanstieg unter MTX-Therapie konnte sich bei unserem Patientenkollektiv nicht bestätigen (39/28). Möglicherweise führten kurzzeitige Therapiepausen bei erhöhten Leberwerten zu keiner toxischen Akkumulation.

Zusammenfassend konnte mithilfe des Fragebogens die klinisch objektive Wahrnehmung einer unterschiedlichen Verträglichkeit statistisch widerlegt werden, sodass die klinische Hypothese in Frage gestellt wurde.

Mögliche Erklärungsansätze sind eine unterschiedliche Arzt-Patienten-Kommunikation zwischen den Erkrankungsgruppen. Einerseits könnten Ärzte als auch Patienten aus der hämatologisch-onkologischen Ambulanz die Bedeutung der Übelkeit aufgrund der täglichen Präsenz niedriger gewichten, als Ärzte und Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz. Andererseits besitzen Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung eine Vielzahl an alternativen Therapieoptionen, sodass sich eine Umstellung einfach gestaltet. Hämatologisch-onkologische Patienten hingegen haben einen anderen Erkrankungshintergrund und wenig Therapiealternativen außerhalb des Studienprotokolls. Diese Hypothese sollte im klinischen Alltag berücksichtigt werden, indem Patienten während der Dauertherapie weiterhin aktiv nach Übelkeit befragt und bei Bedarf entsprechend behandelt werden sollten. Eine ausführliche Aufklärung über die weiterhin bestehende Übelkeit sollte durchgeführt werden mit dem Hinweis, dass Eltern und Patienten weiterhin darüber berichten und diese nicht als „dazugehörig“ hinnehmen sollten.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(7):1218-25.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9563):767-78.
4. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, Ryan M, Tombragel EM, Shear ES, et al. A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(9):2920-30.
5. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *Jama*. 2010;303(13):1266-73.
6. Turano L, Laudico A, Esteban D, Pisani P, Parkin D. Reduction of Death Certificate Only (DCO) Registrations by Active Follow Back. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2002;3(2):133-5.
7. Hämatologie GfPOu. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie: akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter [Internet]. Leitlinie AWMF online 2016. 04/2016.
8. Krudewig J, Baumann U, Bernuth von H, Borte M, Burkhard-Meier U, Dueckers G, et al. [Interdisciplinary AWMF guideline for the treatment of primary antibody deficiencies]. *Klinische Padiatrie*. 2012;224(6):404-15.
9. Cespedes-Cruz A, Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Ravelli A, Loy A, Murray KJ, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):309-14.
10. Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, Brinkman DM, Suijlekom-Smit LW, Kamphuis SS, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(1):46-51.
11. Malaviya AN. Low-Dose Methotrexate (LD-MTX) in Rheumatology Practice - A Most Widely Misunderstood Drug. *Current rheumatology reviews*. 2016;12(3):168-76.
12. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2014;36(7):503-17.
13. Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, Parasole R, Locatelli F, Colombini A, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3(2):e80-6.
14. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *The American journal of the medical sciences*. 1951;221(2):176-82.
15. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *The New England journal of medicine*. 1948;238(23):787-93.
16. Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 1988;85(6):771-4.
17. Minocha A, Dean HA, Pittsley RA. Liver cirrhosis in rheumatoid arthritis patients treated with long-term methotrexate. *Veterinary and human toxicology*. 1993;35(1):45-8.

18. Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *The American journal of medicine*. 1983;75(6a):69-73.
19. Willkens RF, Watson MA, Paxson CS. Low dose pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1980;7(4):501-5.
20. Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1982;100(3):314-21.
21. Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1984;11(6):760-3.
22. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr., Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 1985;28(7):721-30.
23. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 1985;312(13):818-22.
24. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. The New England journal of medicine*. 1992;326(16):1043-9.
25. Malaviya AN, Sharma A, Agarwal D, Kapoor S, Garg S, Sawhney S. Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(4):288-93.
26. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis research*. 2002;4(4):266-73.
27. Ayad MW, El Naggar AA, El Naggar M. MTHFR C677T polymorphism: association with lymphoid neoplasm and effect on methotrexate therapy. *European journal of haematology*. 2014;93(1):63-9.
28. Triantafyllou K, Vlachogiannakos J, Ladas SD. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(2):203-15.
29. Khan ZA, Tripathi R, Mishra B. Methotrexate: a detailed review on drug delivery and clinical aspects. *Expert opinion on drug delivery*. 2012;9(2):151-69.
30. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *The North American Crohn's Study Group Investigators. The New England journal of medicine*. 1995;332(5):292-7.
31. Lobo ED, Balthasar JP. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of methotrexate-induced toxicity in mice. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2003;92(8):1654-64.
32. van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, Hugle B, Hardt S, Ganser G, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(1):148-54.
33. Bechard MA, Lemieux JR, Roth J, Watanabe Duffy K, Duffy CM, Aglipay MO, et al. Procedural pain and patient-reported side effects with weekly injections of subcutaneous methotrexate in children with rheumatic disorders. *Pediatric rheumatology online journal*. 2014;12:54.
34. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(7):2007-13.
35. Scully CJ, Anderson CJ, Cannon GW. Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991;20(5):317-31.
36. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, Goorin AM, Gorka C, Link M, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1983;1(3):208-16.

37. Gispen JG, Alarcon GS, Johnson JJ, Acton RT, Barger BO, Koopman WJ. Toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1987;14(1):74-9.
38. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(1):47-59.
39. Steinsson K, Weinstein A, Korn J, Abeles M. Low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1982;9(6):860-6.
40. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(1):47-52.
41. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG, Kremer JM, Alarcon GS, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(3):329-35.
42. Kocharla L, Taylor J, Weiler T, Ting TV, Luggen M, Brunner HI. Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(12):2813-8.
43. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clinical chemistry*. 1996;42(8 Pt 2):1322-9.
44. Erdbrugger U, de Groot K. [Is methotrexate nephrotoxic? Dose-dependency, comorbidities and comedication]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2011;70(7):549-52.
45. Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(6):R217.
46. Scheuern A, Tyrrell PN, Haas JP, Huggle B. Countermeasures against methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis instituted by parents show no effect. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(6):901-6.
47. Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB, et al. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2005;11(4):194-204.
48. Franova J, Fingerhutova S, Kobrova K, Srp R, Nemcova D, Hoza J, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatric rheumatology online journal*. 2016;14(1):36.
49. Yanagimachi M, Naruto T, Hara T, Kikuchi M, Hara R, Miyamae T, et al. Influence of polymorphisms within the methotrexate pathway genes on the toxicity and efficacy of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;71(2):237-43.
50. van Dijkhuizen EH, Wulfraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatric rheumatology online journal*. 2014;12:51.
51. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, de Oliveira SK, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7):2191-201.
52. Dolan G, Lilleyman JS, Richards SM. Prognostic importance of myelosuppression during maintenance treatment of lymphoblastic leukaemia. *Leukaemia in Childhood Working Party of the Medical Research Council. Archives of disease in childhood*. 1989;64(9):1231-4.
53. Patil P, Parker RA, Rawcliffe C, Olaleye A, Moore S, Daly N, et al. Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients. *Clinical rheumatology*. 2014;33(3):403-7.
54. Vol H, Flank J, Lavoratore SR, Nathan PC, Taylor T, Zelunka E, et al. Poor chemotherapy-induced nausea and vomiting control in children receiving intermediate or high dose methotrexate.

Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016;24(3):1365-71.

55. Stockhorst U, Steingrueber HJ, Enck P, Klosterhalfen S. Pavlovian conditioning of nausea and vomiting. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2006;129(1-2):50-7.

56. Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, Portwine C, Hain R, McCarthy P, et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(2):191-8.

57. van Dijkhuizen EH, Bulatovic Calasan M, Pluijm SM, de Rotte MC, Vastert SJ, Kamphuis S, et al. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatric rheumatology online journal*. 2015;13:5.

58. Robinson S, Gibson S, George E, Martin U, Heslop P, Wrightson H, et al. Tolerability and Adherence Problems in Patients on a Stable Dose of Methotrexate: Results of a Multicentre Survey. *Musculoskeletal care*. 2016;14(3):152-5.

59. Baggott JE, Morgan SL, Ha TS, Alarcon GS, Koopman WJ, Krumdieck CL. Antifolates in rheumatoid arthritis: a hypothetical mechanism of action. *Clinical and experimental rheumatology*. 1993;11 Suppl 8:S101-5.

60. Hillson JL, Furst DE. Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease. Practical issues in treatment and design. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1997;23(4):757-78.

61. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1993;23(1):34-46.

62. Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(3):468-73.

63. Singesen BH, Goldbach-Mansky R. Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and nonrheumatic disorders. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1997;23(4):811-40.

64. Burritt MF, Slockbower JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstralh EJ, Smithson WA. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children. *Mayo Clinic proceedings*. 1990;65(3):329-36.

65. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clinical chemistry*. 2008;54(3):559-66.

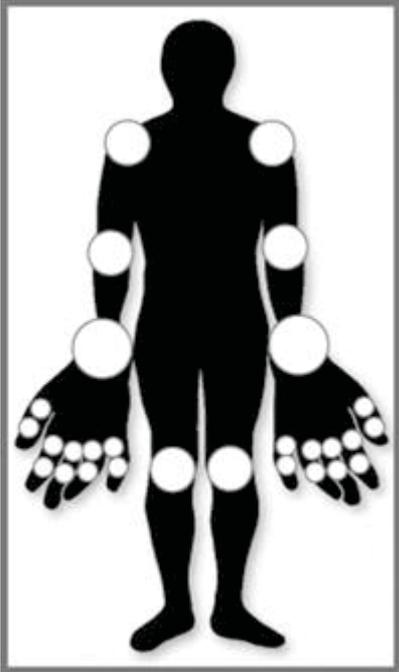
66. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(9):844-51.

6 Anhang

6.1 Patientenfragebogen bei Aufnahme

Patientenfragebogen bei Aufnahme			
Patienten-ID:			
<p>Liebe Patientin, Lieber Patient,</p> <p>Sie stellen sich bei uns vor, weil Ihr Kind die Diagnose juvenile idiopathische Arthritis („Rheuma“) hat und in Therapie das Medikament Methotrexat zu sich nimmt. Wir stellen Ihnen nun einige Fragen, die uns helfen, die Therapiewirkung zu evaluieren. Sollten Sie mehr Platz benötigen, nutzen Sie bitte die Rückseite</p> <p>Vielen Dank für ihre Mithilfe!</p>			
Diagnose:			
Name, Vorname:			
1.	Wann wurde die Krankheit diagnostiziert?		
	Zeitpunkt		
2.	Aktuelle Therapie		
	Medikament	Dosis	Einnahmebeginn (MM-JJ)
3.	Gibt es andere Krankheiten, die derzeit in Behandlung sind?		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	Falls ja, welche Medikamente werden im Rahmen weiterer Erkrankungen eingenommen?		
	Erkrankung	Medikament	Einnahmebeginn (MM-JJ)

4.	Welche Beschwerden bestehen momentan (Medikamenten-Nebenwirkungen)?			<input type="checkbox"/> keine
	Welche Intensität haben die Beschwerden? 1 = ganz leicht / 10 = ganz schlimme Beschwerden			Bestanden die Beschwerden vor Therapiebeginn?
	Beschwerden	Wann bestehen die Nebenwirkungen? (Bsp.: nach Medikamenteneinnahme, Stundenangabe)	Intensität (1-10)	
				<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
				<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
				<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
				<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5.	Gibt es die Beschwerden, die erst unter der jetzigen MTX-Therapie begonnen haben?			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	Beschwerde	Entstehungszeitraum nach Therapiebeginn		
		<input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Wochen <input type="checkbox"/> Monate		
		<input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Wochen <input type="checkbox"/> Monate		
		<input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Wochen <input type="checkbox"/> Monate		

6.	Falls eine rheumatische Erkrankung besteht, welche Gelenke sind betroffen?		<input type="checkbox"/> keine	
	Bitte die Intensität mit 1-10 daneben schreiben. 			
7.	Welche Erscheinungen hatte Ihr Kind häufig <u>vor</u> der MTX-Einnahme?		<input type="checkbox"/> keine	
	<input type="checkbox"/> Haarausfall <input type="checkbox"/> Aphten <input type="checkbox"/> Zahnfleischentzündungen			
	<input type="checkbox"/> Antibiotikapflichtige Infekte <input type="checkbox"/> Erschöpfungserscheinungen			
6.	Welche Erscheinungen sind unter der <u>jetzigen</u> MTX-Einnahme entstanden?		<input type="checkbox"/> keine	
	Erscheinung	Angabe in Tagen/Wochen oder Monaten <u>nach</u> Therapiebeginn		
		Tage	Wochen	Monate
	Haarausfall			
	Aphten			
	Zahnfleischentzündungen			
	Antibiotikapflichtige Infekte			
Erschöpfungserscheinungen				

6.2 Patientenfragebogen zur MTX-Verträglichkeit

Patientenfragebogen zur Methotrexat-(MTX-)Verträglichkeit		
Patienten-ID:		
Datum		
Name, Vorname		
Ausgefüllt von	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Vater <input type="checkbox"/> Mutter <input type="checkbox"/> anderer	
1.	Ist Übelkeit aufgetreten? (Falls ja, bitte Zeitpunkt angeben)	<input type="checkbox"/> keine (Weiter bei Frage 14)
	<input type="checkbox"/> direkt bei MTX-Therapiestart	
	<input type="checkbox"/> nach MTX-Therapiestart	Tage:
2.	Besteht ein Zusammenhang zwischen der Übelkeit und der Medikamenteneinnahme? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
3.	Tritt die Übelkeit vor oder nach Einnahme der Medikamente ein? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> vor <input type="checkbox"/> nach <input type="checkbox"/> vor und nach der Einnahme	
4.	Wieviel Stunden vor/nach Medikamenteneinnahme tritt die Übelkeit auf? <input type="checkbox"/> __ Std. vorher <input type="checkbox"/> direkt bei Einnahme <input type="checkbox"/> __ Std nachher	
5.	Wie lange dauert die Übelkeit? <input type="checkbox"/> __ Stunden <input type="checkbox"/> durchgängig ohne Unterbrechung	

6.	<p>Wie häufig tritt die Übelkeit auf?</p> <p><input type="checkbox"/> __ mal pro Tag <input type="checkbox"/> __ mal pro Woche <input type="checkbox"/> jeden Tag</p> <p><input type="checkbox"/> stark wechselnd (bitte beschreiben)</p>
7.	<p>Wie stark ist die Übelkeit? (1=sehr leicht / 10= sehr schlimm) Bitte ankreuzen</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10</p>
8.	<p>Kommt es zum Erbrechen während der Übelkeit?</p> <p><input type="checkbox"/> nein (weiter Frage 11) <input type="checkbox"/> ja, __ mal pro Tag</p>
9.	<p>Falls ja, in welchem Zeitraum vor/nach Medikamenteneinnahme kommt es zum Erbrechen?</p> <p><input type="checkbox"/> vor der Einnahme <input type="checkbox"/> direkt nach Einnahme <input type="checkbox"/> __ Stunden nach Einnahme</p>
10	<p>Wie oft kommt es zum Erbrechen nach / vor Medikamenteneinnahme?</p> <p><input type="checkbox"/> __ × pro Tag <input type="checkbox"/> __ × pro Woche</p>
11	<p>Tritt die Übelkeit regelhaft zu bestimmten Tageszeiten auf?</p> <p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, (wann): _____</p>
12	<p>Tritt die Übelkeit während des Essens auf?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>
13	<p>Kommt es durch die Übelkeit zur Schlafunterbrechung?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>
14	<p>Appetit</p> <p><input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> wechselnd <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> schlecht</p>

<p>15</p>	<p>Wann ist der Appetit besonders schlecht?</p> <p><input type="checkbox"/> am Tag der MTX-Einnahme</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 Tage nach der MTX-Einnahme</p> <p><input type="checkbox"/> immer gut</p>
<p>16</p>	<p>Sind folgende Erscheinungen unter MTX-Therapie entstanden?</p> <p><input type="checkbox"/> Haarausfall</p> <p><input type="checkbox"/> Aphten</p> <p><input type="checkbox"/> Zahnfleischentzündungen</p> <p><input type="checkbox"/> Müdigkeitserscheinungen (Abgeschlagenheit)</p> <p><input type="checkbox"/> Antibiotikapflichtige Infekte</p> <p><input type="checkbox"/> keine (Frage 17+18 nicht beantworten)</p>
<p>17</p>	<p>Wie häufig treten die Erscheinungen pro Halbjahr auf:</p> <p>___ mal Haarausfall</p> <p>___ mal Aphten</p> <p>___ mal Zahnfleischentzündungen</p> <p>___ mal Müdigkeitserscheinungen (Abgeschlagenheit)</p> <p>___ mal Antibiotikapflichtige Infekte</p>
<p>18</p>	<p>Wann sind die Erscheinungen aufgetreten?</p> <p><input type="checkbox"/> vor MTX-Therapie</p> <p><input type="checkbox"/> nach MTX-Therapie</p>

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt danke ich für die Möglichkeit, in der Klinik für Kinder-Onkologie, - Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf promovieren zu dürfen.

Herrn PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws danke ich herzlich für die stetige Unterstützung, für seine fortwährende Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie sowie für die Möglichkeit, bei dem Rheumatologischen Symposium 2014 in Düsseldorf teilnehmen zu können. Vielen Dank für die Statistik-, Grafik- und Textkorrekturen, sowie das konstruktiv-kritische Hinterfragen der Ergebnisse.

Frau Dr. med. Petra Lankisch und Herrn Dr. med. Prasad Oommen danke ich für die fachkundigen Anleitungen zur Durchführung der Studie sowie der Hilfestellungen bei der Patientenrekrutierung.

Frau Rosa Neumann danke ich für die konstruktive Durchsicht des erstellten Patientenfragebogens.

Frau Yasmin Frerichs und Mariola Schäfer danke ich für die tatkräftige Unterstützung in der Ambulanz der Klinischen Immunologie K2.

Ohne die Hilfestellungen, Ideen und konstruktiven Verbesserungsvorschläge aller genannten Personen wäre die Arbeit nicht so zu Stande gekommen.

Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern Ada und Cristian Demetrescu, sowie meinen Geschwistern Doris und Christina danken, die mir während der gesamten Zeit des Studiums und der Dissertation stets mit Aufmunterung, Ratschlägen, Verständnis und Geduld zur Seite standen.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Mann Ole Martin für seine großartige Unterstützung und sein Verständnis bei der Durchführung und Anfertigung dieser Arbeit danken.