



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss einer 18-stündigen Vorwässerung auf die Methotrexat-Ausscheidung sowie die Toxizität von Hochdosis-Methotrexatinfusionen bei Kindern**

Autor: Judith Sauerbier  
Institut / Klinik: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Dürken

Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) ist ein wichtiges Therapieelement bei vielen pädiatrischen (meist hämatologischen) Krebserkrankungen. Die supportiven Maßnahmen umfassen Wässerungstherapien, eine Leukovorin-Rescue-Therapie sowie eine Urinalkalisierung. Bisher mangelte es an Studien, die die Zeit vor Beginn der Hochdosis-Infusion fokussieren. Ziel dieser Studie war es daher, die Auswirkungen einer in vielen pädiatrisch hämatologisch-onkologischen Zentren praktizierten intravenösen Wässerungstherapie über 16-20 Stunden („intensive Vorwässerung“) vor Beginn einer HD-Methotrexattherapie gegenüber einer herkömmlichen „schnellen Vorwässerung“ (1-3h) bezüglich Toxizitäten sowie in Bezug auf die Pharmakokinetik des Methotrexates zu evaluieren.

In einem Zeitraum von 4,25 Jahren wurden 66 HD-MTX-Zyklen ( $5 \text{ g/m}^2$  über 24h) von 17 pädiatrischen Patienten/innen prospektiv in einem randomisierten Cross-Over-Studiendesign analysiert. Eine Beobachtungsgruppe von 5 Patienten/innen (und somit 20 Therapiezyklen), welche nach Mannheimer Standard alle Therapieblöcke mit intensiver Vorwässerung erhielten, wurde parallel ausgewertet. MTX-Serumspiegel, Toxizitäten, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer und weitere Parameter wurden im Hinblick auf das Vorwässerungsregime vor Start des HD-MTX analysiert und verglichen.

Die schnelle Vorwässerung war hinsichtlich der MTX-Plasmaspiegel weder bei den Peakspiegeln (Stunde 24) noch zu den weiteren Messzeitpunkten (Stunde 36, 42 und 48) sowie der Inzidenz an Ausscheidungsstörungen unterlegen.

Bezüglich der aufgetretenen Toxizitäten, festgemacht an Plasmaspiegeln von ASAT, ALAT, Bilirubin, Kreatinin, dem Blutbild sowie der Manifestation einer Mukositis (CTC  $\geq$  Grad 1) oder dem Bedarf an zusätzlicher antiemetischer oder analgetischer Medikation konnte kein Unterschied zwischen den beiden Vorwässerungsregime festgestellt werden. Die schneller gewässerten Therapieblöcke waren mit einem signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden (mittlere Aufenthaltsdauer  $3,39 \pm 0,70$  Tage vs.  $4,36 \pm 0,70$ ,  $p < 0,001$ ) und wurden von der Mehrheit der Patienten/innen bzw. Eltern im Rahmen der anschließenden Befragung favorisiert.

Schlussfolgernd kann daher bei pädiatrischen Tumorpatienten/innen eine schnelle Vorwässerung vor HD-MTX-Infusionsbeginn anstelle einer in vielen pädiatrischen Zentren bereits am Vortag eingeleiteten Vorwässerung empfohlen werden, da diese einer intensiveren Wässerung nicht unterlegen ist und mit einer statistisch signifikant kürzeren stationären Aufenthaltsdauer verbunden ist, was sowohl gesundheitsökonomisch zu favorisieren ist, als auch die Lebensqualität von Patienten/innen und Eltern deutlich erhöhen kann.

Eine Überarbeitung des aktuellen ALL-BFM-2009-Studienprotokolls in Bezug auf die Vorwässerungsdauer sollte anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Betracht gezogen werden.