

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Direktor: Univ. - Prof. Dr. Heribert Jürgens

---

Die Belastungen durch chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit auf einer pädiatrischen, hämatologischen und onkologischen Station

- Eine retrospektive Analyse -

## **INAUGURAL - DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der

Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Michael Hüttner

aus Hamm

2012

Gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ. - Prof. Dr. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter Univ. - Prof. Dr. Joachim Boos
2. Berichterstatter PD Dr. B. Greve

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 06. 2012

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Die Belastungen durch chemotherapie-induziertes Erbrechen und  
Übelkeit auf einer pädiatrischen, hämatologischen und onkologischen  
Station - Eine retrospektive Analyse

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von:

Univ. - Prof. Dr. Boos

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 19.12.2011

Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Direktor: Univ. - Prof. Dr. Heribert Jürgens  
Referent: Univ. - Prof. Dr. Joachim Boos  
Koreferent: PD Dr. B. Greve

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Belastung durch chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit auf einer pädiatrisch, hämatologischen und onkologischen Station - Eine retrospektive Analyse

Michael Hüttner

**Einleitung:** Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) stellen auch in der heutigen Zeit noch immer zwei der am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie dar. Ziel dieser Untersuchung war ein Transparenzgewinn und eine Objektivierung der Belastungen durch chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen im pädiatrischen Bereich.

**Material und Methoden:** In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von 50 Kindern im Alter zwischen 0 und 18 Jahren erfasst, die in den Jahren 2006 und 2007 in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Münster ihre Chemotherapie abgeschlossen haben. Die Ereignisse des CINV wurden aus den Patientenakten mit Hilfe eines speziell entwickelten Datenerhebungsbogens extrahiert, dokumentiert und ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die Belastungen der chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen konnten in dieser Untersuchung gezeigt werden. Vier Therapieschemata verursachten am häufigsten CINV: ALL-BFM 2000, AML-BFM 2004, Euro-EWING 99 und Euramos-1. Die Kinder unter 3 Jahren zeigten geringere Probleme mit CINV. Die Mädchen zeigten mehr Probleme mit CINV als die Jungen.

**Diskussion:** Die Daten dieser Untersuchung stellen eine Grundlage für wichtige weiterführende Studien dar. Sie gibt praktische Hinweise, die zu einer Verbesserung der antiemetischen Therapie, besonders im pädiatrischen Bereich, führen können. Eine entwickelte Tabelle soll die antiemetische Therapie auf den pädiatrischen Stationen erleichtern.

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 06. 2012

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Pathophysiologie des Erbrechens</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Die verschiedenen Formen des Erbrechens</b>	<b>15</b>
1.2.1 Akutes Erbrechen	15
1.2.2 Verzögertes Erbrechen	15
1.2.3 Antizipatorisches Erbrechen	15
1.2.4 Durchbrucherebrechen	16
<b>1.3 Neurotransmitter, die am Brechvorgang beteiligt sind</b>	<b>17</b>
1.3.1 Serotonin – (5-Hydroxytryptamin)	17
1.3.2 Dopamin	17
1.3.3 Neurokinin-1 - Substanz-P	17
1.3.4 Histamin	18
1.3.5 Acetylcholin	18
1.3.6 Cannabinoide	18
1.3.7 Corticosteroide	19
<b>1.4 Die Bedeutung verschiedener Neurotransmitter in der medikamentösen Therapie</b>	<b>20</b>
1.4.1 Serotoninrezeptorantagonisten	20
1.4.2 Dopamin-Rezeptorantagonisten	23
1.4.3 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten	25
1.4.4 Antihistaminika	26
1.4.5 Corticosteroide	26
1.4.6 Cannabinoide	27
1.4.7 Olanzapin	27
1.4.8 Gabapentin	28
<b>1.5 Guidelines zur Antiemetikatherapie bei CINV</b>	<b>30</b>
1.5.1 Allgemeines	30
1.5.2 Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006/2011 (6)(9)	32
1.5.3 Antiemesis NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (22,23)	34
1.5.4 MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2010 (33)	35
1.5.5 Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis (42)	36
1.5.6 Stellungnahme der Guidelines zur Therapie bei Kindern	37
1.5.6.1 ASCO Guideline	37
1.5.6.2 NCCN Guideline	38
1.5.6.3 MASCC Guideline	38
1.5.6.4 ESMO Guidelines	38
1.5.7 Zusammenfassung	38

<b>1.6</b>	<b>Fragestellung der Arbeit</b>	<b>40</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>41</b>
<b>2.1</b>	<b>Erhebung des Ist-Zustandes zu CINV auf der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie im Universitätsklinikum Münster</b>	<b>41</b>
2.1.1	Patientenkollektiv	41
2.1.2	Erhebungszeitraum	43
2.1.3	Datenerhebungsbogen	43
2.1.4	„Klassifikationsmatrix“	46
2.1.5	Datenauswertung	47
2.1.6	Definition der Untersuchungsmerkmale	49
2.1.7	Statistische Auswertung	52
<b>3</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>53</b>
<b>3.1</b>	<b>Alle Ergebnisse bezogen auf das Gesamtkollektiv</b>	<b>53</b>
3.1.1.1	Erbrechen	57
3.1.1.2	Übelkeit	57
3.1.2	Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen	59
3.1.3	Besonderheiten bei der Altersverteilung	61
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieschemata</b>	<b>65</b>
3.2.1	ALL-BFM 2000	65
3.2.1.1	Erbrechen	65
3.2.1.2	Übelkeit	66
3.2.2	AML-BFM 2004	71
3.2.2.1	Erbrechen	71
3.2.2.2	Übelkeit	71
3.2.3	Euro-EWING 99	73
3.2.3.1	Erbrechen	74
3.2.3.2	Übelkeit	74
3.2.4	EURAMOS 1	79
3.2.4.1	Erbrechen	79
3.2.4.2	Übelkeit	79
<b>3.3</b>	<b>Guidelinerechte Prophylaxe</b>	<b>84</b>
<b>3.4</b>	<b>Erbrechen und Übelkeit mit und ohne Standardantiemetika</b>	<b>85</b>
3.4.1	Hoch emetogene Chemotherapie	86
3.4.1.1	Erbrechen	86
3.4.1.2	Übelkeit	86
3.4.2	Moderat emetogene Chemotherapie	88
3.4.2.1	Erbrechen	88
3.4.2.2	Übelkeit	88
3.4.3	Niedrig und minimal emetogene Chemotherapie	89

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>90</b>
4.1	Einfluss des Alters auf CINV	92
4.2	Wahrnehmung der Mitarbeiter	94
4.3	Antizipatorisches Erbrechen und Übelkeit (ANV)	96
4.4	Emetogenitätspotentiale	98
4.5	Chemotherapie induziertes Erbrechen und Übelkeit mit und ohne Standardantiemese	105
4.6	Belastungen durch CINV in den einzelnen Therapieschemata	107
4.6.1	ALL-BFM 2000	107
4.6.2	AML-BFM 2004	108
4.6.3	EURAMOS-1	109
4.6.4	Euro-EWING 99	110
4.7	Begrenzende Faktoren dieser Studie	112
4.7.1	Retrospektive Studie	112
4.7.2	Bias	112
4.7.3	Dokumentation	114
4.7.4	Begrenzte Datenlage	115
4.8	Praktische Anwendung der Ergebnisse	117
4.8.1	Aufklärung	117
4.8.2	NCI-Dokumentation etablieren	118
4.8.3	Angepasste Antiemese	119
4.8.4	Risikofaktoren im Aufnahmegespräch aufnehmen	119
4.8.5	Patiententagebuch für den ambulanten Bereich	124
4.8.6	Standard Operating Procedure (SOP)	126
4.9	Aprepitant bei Frauen	127
4.10	Übelkeit als getrenntes Problem	128
4.11	Verzögerte Phase des Erbrechens und der Übelkeit	129
4.12	Zusammenfassung	131
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>135</b>
<b>6</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>143</b>



## Abkürzungsverzeichnis

A-Block	Chemotherapiezyklus bestehend aus Doxorubicin
AIE	Chemotherapiezyklus bestehend aus Cytarabin, Idarubicin und Etoposid
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANV	Antizipatorisches Erbrechen und Übelkeit
AP-Block	Chemotherapiezyklus bestehend aus Cisplatin und Doxorubicin
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CINV	Chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit
CR	Conditioned response
CS	Conditioned stimulus
CYP	Cytochrom P
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
h	Stunde
haM	Chemotherapiezyklus bestehend aus mittelhochdosiertem Cytarabin und Mitoxantron
HAM	Chemotherapiezyklus bestehend aus hochdosiertem Cytarabin und Mitoxantron
HR	Hochrisiko
i. th.	intrathekal
i. v.	intravenös
m	männlich
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCP	Metoclopramid (Antiemetikum)
mg	Milligramm
MR	Mittleres Risiko
MTX/M-Block	Methotrexat(-Block)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NK1	Neurokinin 1
NS	Neutral stimulus
NTS	Nucleus tractus solitarii
PEG-Sonde	Perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde
p. o.	peroral

POGO	Pediatric Oncology Group of Ontario
PONV	Postoperative nausea and vomiting / Postoperatives Erbrechen und Übelkeit
5-HT <sub>3</sub>	Serotonin
SOP	Standard Operating Procedure
SR	Standardrisiko
UKM	Universitätsklinikum Münster
UR	Unconditioned response
US	Unconditioned stimulus
V-Block	Chemotherapiezyklus bestehend aus Vincristin
VAC	Chemotherapiezyklus bestehend aus Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid
VAI	Chemotherapiezyklus bestehend aus Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid
VIDE	Chemotherapiezyklus bestehend aus Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid
w	weiblich
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1	Datenerhebungsbogen zur Datensammlung für diese Untersuchung	44
Abb. 3-1	Häufigkeitsverteilung der NCI Grade für den Parameter Erbrechen bezogen auf das Gesamtkollektiv	55
Abb. 3-2	Häufigkeitsverteilung der NCI Grade für den Parameter Übelkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv	56
Abb. 3-3	Anzahl der Patienten bezogen auf den höchsten NCI-Grad für den Parameter Erbrechen während der gesamten Therapie	57
Abb. 3-4	Anzahl der Patienten bezogen auf den höchsten NCI-Grad für den Parameter Übelkeit während der gesamten Therapie	57
Abb. 3-5	Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Geschlecht	58
Abb. 3-6	Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Geschlecht	59
Abb. 3-7	Häufigkeit der Einforderung der Bedarfsmedikation bei Mädchen und Jungen	59
Abb. 3-8	Altersverteilung 0 – 3 Jahre (schwarz), 4 – 9 Jahre (grau) und 10 – 18 Jahre (weiß), NCI Erbrechen bezogen auf das Gesamtkollektiv	60
Abb. 3-9	Altersverteilung 0 – 3 Jahre (schwarz), 4 – 9 Jahre (grau) und 10 – 18 Jahre (weiß), NCI Übelkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv	61
Abb. 3-10	Altersverteilung 0 – 6 Jahre (schwarz) und 7 – 18 Jahre (grau), NCI Erbrechen bezogen auf das Gesamtkollektiv	61
Abb. 3-11	Altersverteilung 0 – 6 Jahre (schwarz) und 7 – 18 Jahre (grau), NCI Übelkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv	62
Abb. 3-12	Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Alter, im Vergleich die 1 bis 6-jährigen (schwarz) und die 7 bis 16-jährigen (grau) im Therapieschema ALL-BFM 2000	66
Abb. 3-13	Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Alter, im Vergleich die 1 bis 6-jährigen (schwarz) und die 7 bis 16-jährigen (grau) im Therapieschema ALL-BFM 2000	67
Abb. 3-14	Verteilung des Erbrechens bezogen auf die einzelnen Therapieblöcke im Therapieschema ALL-BFM 2000	69
Abb. 3-15	Verteilung der Übelkeit bezogen auf die einzelnen Therapieblöcke im Therapieschema ALL-BFM 2000	69
Abb. 3-16	Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit bezogen auf das Therapieschema AML-BFM 2004	72
Abb. 3-17	Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema Euro-EWING 99	74
Abb. 3-18	Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema	74

	Euro-EWING 99	
Abb. 3-19	Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euro-EWING 99 bezogen auf den Protokollabschnitt VIDE	75
Abb. 3-20	Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euro-EWING 99 bezogen auf den Protokollabschnitt VAC	76
Abb. 3-21	Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euro-EWING 99 bezogen auf den Protokollabschnitt VAI	76
Abb. 3-22	Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema EURAMOS 1	79
Abb. 3-23	Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema EURAMOS 1	80
Abb. 3-24	Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euramos 1 bezogen auf den Protokollabschnitt AP	81
Abb. 3-25	Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euramos 1 bezogen auf den Protokollabschnitt M	81
Abb. 3-26	Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euramos 1 bezogen auf den Protokollabschnitt A	82
Abb. 3-27	NCI Übelkeit und Erbrechen mit Standardantiemetikose unter hoch emetogener Chemotherapie	84
Abb. 3-28	NCI Übelkeit und Erbrechen ohne Standardantiemetikose unter hoch emetogener Chemotherapie	84
Abb. 3-29	NCI Übelkeit und Erbrechen mit Standardantiemetikose unter moderat emetogener Chemotherapie	86
Abb. 3-30	NCI Übelkeit und Erbrechen ohne Standardantiemetikose unter moderat emetogener Chemotherapie	86
Abb. 3-31	NCI Übelkeit und Erbrechen mit Standardantiemetikose unter niedrig emetogener Chemotherapie	87
Abb. 4-1	Vorschlag einer Checkliste zur Bestimmung der patientenindividuelle Risikofaktoren für die Entstehung von CINV	121
Abb. 4-2	Vorschlag für ein Patiententagebuch zur Erfassung der CINV eine Woche vor und eine Woche nach der Chemotherapie	124

## Tabellenverzeichnis

Tab.1-1	Emetogenitätspotential der Zytostatika	11
Tab.1-2	Dosierungsempfehlungen der Serotoninrezeptorantagonisten für Erwachsene zur Prophylaxe des CINV	32
Tab.1-3	Dosierungsempfehlungen der Corticosteroide für Erwachsene zur Prophylaxe des CINV	32
Tab.1-4	Dosierungsempfehlungen für Neurokininrezeptorantagonisten für Erwachsene zur Prophylaxe des CINV	32
Tab. 2-1	Anzahl der Patienten, aufgeteilt nach Therapieschema	41
Tab. 2-2	„Klassifikationsmatrix“ Erbrechen	45
Tab. 2-3	„Klassifikationsmatrix“ Übelkeit	46
Tab. 3-1	Anzahl der ausgewerteten Patienten bezogen auf die jeweilige Erkrankung und das dazugehörige Therapieschema	52
Tab. 3-2	Patientencharakteristika	53
Tab. 4-1	Einteilung der Emetogenitätspotentiale nach Dupuis et al.	97
Tab. 4-2	Kombinationen von Chemotherapeutika, die nach Dupuis et al. als hoch emetogen eingestuft werden	98
Tab. 4-3	Einstufung der Emetogenitätspotentiale nach Hesketh et al., ASCO und Dupuis et al.	102
Tab. 4-4	Vorschlag für eine Antiemetikaprophylaxe in der akuten Phase, grau hinterlegt die aktuelle ASCO-Guideline	122
Tab. 4-5	Vorschlag für eine Antiemetikaprophylaxe in der verzögerten Phase, grau hinterlegt die aktuelle ASCO-Guideline	122
Tab. 4-6	Die am meisten gefürchteten Nebenwirkungen der Chemotherapie: Im Vergleich die Studien von Coates et al. von 1983 und Griffin et al. von 1993	127

# 1 Einleitung

Die Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von Kindern mit malignen Tumoren haben sich in den letzten Jahren immer weiter verbessert. Neuere Chemotherapeutika, aggressivere Therapiepläne und neue Erkenntnisse im Bereich der Tumorforschung haben die Heilungschancen immer weiter optimiert. Mit der besseren Wirkung sind aber auch die unerwünschten Wirkungen gestiegen. Gerade die gefürchteten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen traten durch Dosissteigerung und Polychemotherapie vermehrt auf.

In einer Beobachtungsstudie an 99 Erwachsenen im Jahr 1983 von Coates et al. wurde untersucht, welche unerwünschten Wirkungen einer Chemotherapie die Patienten am stärksten belasteten. Den Patienten wurden 45 Karten mit physischen Symptomen und 28 Karten mit psychosozialen Symptomen vorgelegt. Sie wurden aufgefordert, die sie am meisten belastenden Symptome aus jeder Gruppe auszuwählen. Im Anschluss wurden aus beiden Gruppen die Symptome zusammengelegt, und jeder Patient wurde gebeten, die Symptome zu ordnen, welche ihn am stärksten belasteten. Die Symptome Erbrechen und Übelkeit wurden dabei von den Patienten am häufigsten genannt. (12).

Im Jahr 1993 wiederholten Griffin et al. die Studie bei 155 Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen wurden auch in dieser Studie sehr häufig genannt. Übelkeit wurde in dieser Untersuchung am häufigsten gewählt. Erbrechen rangierte bei den unter 60 - jährigen auf Platz 5, wohingegen die über 60 - jährigen Erbrechen auf Platz 15 „wählten“. Die Autoren führten die Abnahme der Belastung durch Erbrechen auf die Einführung des Serotoninrezeptorantagonisten Ondansetron zurück (34).

In den 80er Jahren standen noch keine potenten Antiemetika zur Behandlung der chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen (CINV) zur Verfügung. Zu dieser Zeit bestand die Standardantiemetikatherapie aus Neuroleptika. Es wurden Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ und Butyrophenone eingesetzt. Die antiemetische Wirkung war begrenzt. Antihistaminika und Anticholinergika wurden als ineffektiv eingestuft. Häufi-

gen Einsatz fand der Dopaminrezeptorantagonist Metoclopramid. In herkömmlicher Dosierung (zu der Zeit 10-20 mg 4-8 stündlich) zeigte dieser Wirkstoff nur wenig Wirksamkeit bei CINV. Deshalb wurden deutlich höhere Dosen eingesetzt (2 mg/kg bis zu 5 Mal tgl.). Durch die höhere Dosierung stiegen auch die unerwünschten Wirkungen des Medikamentes. Besonders bei den sehr jungen und den älteren Patienten wurden bei Anwendung der Dopaminrezeptorantagonisten häufiger extrapyramidale Nebenwirkungen beobachtet. Auch die höhere Dosierung führte bei hoch emetogener Chemotherapie nicht zum gewünschten Erfolg, so dass antizipatorisches Erbrechen ein häufiges Problem darstellte. Übelkeit und Erbrechen waren zu dieser Zeit häufig der Grund einer Therapieablehnung bzw. eines Therapieabbruches. (46)

Trotz der Weiterentwicklung der Antiemetika gelang es bisher nicht, das Erbrechen und besonders die Übelkeit suffizient zu therapieren. Nicht nur die Lebensqualität ist durch diese Nebenwirkungen beeinträchtigt. Dadurch kann es auch zu vermehrten Fehltagen in der Schule oder im Beruf führen. So müssen Eltern vermehrt zu Hause bleiben, um sich um das kranke Kind zu kümmern und Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte häufen sich. Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität hat besonders das Erbrechen auch medizinische Konsequenzen. Es kann zu Mangelernährung, Dehydratation, Elektrolytverschiebungen, Untergewicht, Stress, Ösophagusläsionen und Angst führen. (16) Auch sind Wundheilungsstörungen und eine Aspirationspneumonie mögliche Komplikationen des CINV. Gerade bei Kindern kann Erbrechen noch schneller zu medizinischen Komplikationen führen, da bereits ein geringer Flüssigkeitsverlust eine Dehydratation verursachen kann.

Die Emetogenität der verschiedenen Zytostatika ist sehr unterschiedlich. Sie wird üblicherweise in vier Kategorien unterteilt: Hoch emetogen, moderat emetogen, wenig emetogen und schwach emetogen. Die hoch emetogenen Zytostatika induzieren unbehandelt in >90% der Behandlungen Übelkeit und Erbrechen. Der am stärksten emetogene Vertreter dieser Gruppe ist Cisplatin. Die moderat emetogenen Zytostatika induzieren in 31-90% der Behandlungen chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen, wenig emetogene Substanzen in 10-30% und die schwach emetogenen in weniger als 10% der Behandlungen. Zu den moderat emetogenen Chemotherapeutika zählen unter anderem

Cytarabin  $>1000\text{mg}/\text{m}^2$ , Cyclophosphamid  $<1500\text{ mg}/\text{m}^2$  und Ifosfamid. Zu den wenig emetogenen Substanzen zählen unter anderem Etoposid und 5-Fluorouracil. Zu den schwach emetogenen Substanzen zählen unter anderem Vinblastin und Vincristin (6,16,23,33,37,42,45,51,60,61,63,76).

Ein Problem bei dieser Unterteilung stellen die neu entwickelten Zytostatika dar. Da seit der Entwicklung neuerer Antiemetika keine Studien mehr ohne antiemetische Prophylaxe durchgeführt werden, ist es schwer zu entscheiden, wie viele Patienten ohne Behandlung erbrochen hätten. (37)

Tabelle 3-1 zeigt die aktuelle Einstufung der Emetogenitätspotentiale der ASCO Guideline (9) (i.v.) und der MASCC Guideline (33) (oral).

	Intravenöse Applikationsform	Orale Applikationsform
Hoch emetogen ( $>90\%$ )	Cisplatin, Mechlorethamine, Streptozotocin, Cyclophosphamide $\geq 1500\text{ mg}/\text{m}^2$ , Carmustine, Dacarbazine, Dactinomycin	Hexamethylmelamine Procarbazine
Moderat emetogen (30-90%)	Oxaliplatin, Cytarabine $>1000\text{ mg}/\text{m}^2$ , Carboplatin, Ifosfamide, Cyclophosphamide $<1500\text{ mg}/\text{m}^2$ , Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Irinotecan, Azacitidine, Bendamustine, Clofarabine, Alemtuzumab	Cyclophosphamide Temozolomide Vinorelbine Imatinib
Niedrig emetogen (10-30%)	Paclitaxel, Docetaxel, Mitoxantrone, Doxorubicin HCl liposome injection, Ixabepilone, Topotecan, Etoposide, Pemetrexed, Methotrexate, Mitomycin Gemcitabine, Cytarabine $\leq 1000$	Capecitabine , Tegafur uracil Fludarabine, Etoposide Sunitinib, Everolimus Lapatinib, Lenalido-



	mg/m <sup>2</sup> , 5-Fluorouracil, Temsirolimus, Bortezomib, Cabazitaxel, Trastuzumab, Panitumumab, Ca-tumaxumab	mide Thalidomide
Schwach emetogen (<10%)	Bleomycin, Busulfan, 2-Chlorodeoxyadenosine, Cetuximab, Fludarabine, Pralatrexate, Rituximab, Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Bevacizumab	Chlorambucil, Hydroxyurea, 6-Thioguanine, Melphalan, Methotrexate, Gefitinib, Erlotinib, Sorafenib

Tab. 1-1 Emetogenitätspotential der Zytostatika nach ASCO (9) (i.v.) und MASCC (33) (oral) (37)

Neben der Emetogenität des Chemotherapeutikums sind die patientenindividuellen Risikofaktoren in die antiemetische Therapie einzubeziehen. Als Risikofaktoren gelten „junges Alter“, weibliches Geschlecht, Kinetosen und Schwangerschaftserbrechen. Ein regelmäßiger Alkoholkonsum senkt das Risiko des CINV. Auch die Erfahrungen der Patienten, die sie mit Erbrechen gemacht haben, spielen eine wichtige Rolle. Patienten, die in ihren ersten Therapiezyklen stark unter CINV gelitten haben, werden dieses Verhalten in vielen Fällen auch in den folgenden Zyklen zeigen. Es ist bekannt, dass Erbrechen und Übelkeit in der akuten Phase ein Risikofaktor für vermehrte Probleme in der verzögerten Phase (>24 h nach Verabreichung der Chemotherapie) darstellt. Weitere Faktoren sind Angst, Tumorlast, eventuelle Begleitmedikamente, wie beispielsweise Opioidanalgetika, andere medizinische Ursachen, die Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und eine inadäquate Hydrierung. (16,24,45,52,61,63)

Bei therapierefraktärem Erbrechen sollte auch immer an andere Ursachen gedacht werden. So können auch Hirnmetastasen oder eine gastrointestinale Obstruktion für die Übelkeit und das Erbrechen ursächlich sein. (22)

## **1.1 Pathophysiologie des Erbrechens**

Übelkeit und Erbrechen stellen Schutzfunktionen des Körpers dar, die ihn vor schädlichen Substanzen schützen sollen. Die Pathophysiologie des Erbrechens ist bis heute noch nicht bis ins Detail erforscht. Trotzdem wurden potente Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen auf der Grundlage des bisherigen Verständnisses der Physiologie entwickelt. Es ist bekannt, dass der Brechreflex ein Zusammenspiel verschiedener Zentren im Gehirn darstellt.

Die Auslösung des Erbrechens wird durch unterschiedliche Strukturen gesteuert. Zusätzlich zu den zentralen Mechanismen spielen in der Peripherie vagale Afferenzen besonders im Magen-Darm-Trakt eine wichtige Rolle. Im Gehirn nimmt das Brechzentrum, das in der *Formatio reticularis* in der *Medulla oblongata* liegt, eine Schlüsselrolle ein. Dieses ist nicht als anatomisches Zentrum zu verstehen, sondern eine Einheit unterschiedlicher Regionen im Gehirn, die zusammen den Brechakt initiieren. Es erhält Afferenzen von höheren Hirnzentren, wie Cortex, Kleinhirn, limbischem System, von der Chemorezeptoretriggerzone in der *Area Postrema* und dem *Nucleus tractus solitarii*. So kann auch Angst, wie beim antizipatorischen Erbrechen, durch Aktivierung höherer kortikaler Zentren zu Übelkeit und Erbrechen führen.

Durch die stärkere Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke im Bereich der *Area postrema* können Toxine, die in die Blutbahn gelangt sind, oder wie im Fall der Chemotherapeutika direkt intravenös (i. v.) appliziert werden, das Brechzentrum direkt aktivieren. Diese werden von den Chemorezeptoren in der Triggerzone gebunden. Durch Neurotransmitter werden Signale über die Afferenzen der Chemorezeptoretriggerzone an den *Nucleus tractus solitarii* oder direkt an das Brechzentrum geleitet.

Das Brechzentrum leitet durch efferente Fasern den Brechvorgang ein. Dies führt zur Aktivierung des vegetativen Nervensystems. Daraus resultieren ein vermehrter Speichelfluss, Vasokonstriktion der Haut, Schweißausbruch und Beschleunigung der Herzfrequenz. Vor dem eigentlichen Erbrechen setzt eine Retroperistaltik von Duodenum und Jejunum ein. Der Magen erschlafft und der Darminhalt wird retrograd hineintrans-

portiert. Durch die Retroperistaltik wird nicht nur der Darminhalt in den Magen zurücktransportiert, sondern auch der Mageninhalt durch Gallen- und Pankreassekret gepuffert und verdünnt. Durch Kontraktion der Atem- und Bauchmuskulatur wird der Magen entleert. Durch Kontraktionen der quergestreiften Ösophaguskulatur wird der Magen trichterförmig ausgezogen. Die retrograde Entleerung des Magens erfolgt in fixierter Inspiration.

Erbrechen kann durch verschiedene Stimuli, wie Geruch, Schwindel, psychische Faktoren oder Schmerz ausgelöst werden. Die Auslösung von Übelkeit und Erbrechen wird durch Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter initiiert. Neben Serotoninrezeptoren spielen auch Dopamin-, Acetylcholin-, Histamin- und Neurokinin-1-Rezeptoren in der Area Postrema und im Nucleus tractus solitarii eine Rolle im Brechvorgang. Dies führte zur Entwicklung verschiedener Antiemetika, die im Weiteren im Detail erläutert werden.

Beim chemotherapie-induzierten Erbrechen spielt Serotonin eine übergeordnete Rolle. Man geht davon aus, dass durch Zerstörung der enterochromaffinen Zellen im Gastro-Intestinal-Trakt eine große Menge Serotonin freigesetzt wird. Das Serotonin bindet an die Serotoninrezeptoren der Afferenzen des Nervus vagus. Dadurch wird ein Impuls an den Nucleus tractus solitarii geleitet, der wiederum das Brechzentrum aktiviert. Review: (7,24,31,45,46,61,63,82)

## **1.2 Die verschiedenen Formen des Erbrechens**

Man unterscheidet vier Formen des Erbrechens:

### **1.2.1 Akutes Erbrechen**

Das akute Erbrechen setzt meistens 1 - 6 Stunden nach Beginn der Applikation der Chemotherapie ein und hält bis zu 24 Stunden an. Diese Art von Erbrechen ist vor allem serotoninvermittelt. Review: (6,7,16,23,24,33,42,45,51,52,61,63,74,78)

### **1.2.2 Verzögertes Erbrechen**

Eine strikte Trennung in akutes und verzögertes Erbrechen ist nicht möglich. Jedoch wurde die verzögerte Phase einheitlich definiert. Übelkeit und Erbrechen, die 24 h nach Applikation der Chemotherapie auftreten, werden als verzögerte Übelkeit und Erbrechen bezeichnet. Review: (6,7,16,23,24,33,42,45,51,52,61,63,74,78) Diese Art des Erbrechens kann bis zu 5 Tage anhalten. Zuerst wurde das verzögerte Erbrechen bei der Behandlung mit Cisplatin beobachtet. Inzwischen wurde es auch im Zusammenhang mit anderen Chemotherapeutika beobachtet. Besonders häufig tritt das verzögerte Erbrechen nach Applikation von platinhaltigen Zytostatika und Cyclophosphamid auf. (18,45) Der Pathomechanismus ist noch nicht geklärt, aber es wird vermutet, dass das verzögerte Erbrechen größtenteils serotoninunabhängig ist. Neuere Studien zeigen, dass das verzögerte Erbrechen vor allem durch die Substanz P ausgelöst wird. (51,63,84) Es tritt gehäuft auf, wenn in der akuten Phase Erbrechen erlebt wurde. Auch ist eine Episode von verzögertem Erbrechen im vorangegangenen Zyklus ein Risikofaktor für verzögertes Erbrechen im darauffolgenden Zyklus. (24,74)

### **1.2.3 Antizipatorisches Erbrechen**

Antizipatorisches Erbrechen tritt bereits vor Beginn der Chemotherapie ein. Es kann kurz vorher, aber auch schon Stunden bis Tage vor einem neuen Zyklus auftreten. Der psychologische Mechanismus besteht in einer Konditionierung. Review: (6,7,16,23,24,33,42,45,51,52,61,63,78)

Bei der klassischen Konditionierung wird ein neutraler Reiz (neutral stimulus NS), wie ein weißer Kittel, mit einem bestimmten unbedingten Reiz (unconditioned stimulus US) verbunden. Der unbedingte Reiz löst eine physiologische, unbedingte Reaktion (unconditioned response UR) aus. Die Kopplung des unbedingten Reizes mit dem neutralen Reiz führt nach einiger Zeit dazu, dass der neutrale Reiz allein ausreicht um die unbedingte Reaktion auszulösen und wird somit zu einer bedingten Reaktion (conditioned response CR). Der zuvor neutrale Reiz wird zum bedingten Reiz (conditioned stimulus CS). Im Fall des antizipatorischen Erbrechens stellt das emetogene Chemotherapeutikum den unbedingten Reiz dar, der eine unbedingte Reaktion, das Erbrechen, auslöst. Die Krankenhausumgebung stellt in diesem Fall den neutralen Reiz dar. Durch wiederholtes Erbrechen verbindet der Patient nach einer gewissen Zeit die Krankenhausumgebung (NS) mit dem Erbrechen (UR). Die Krankenhausumgebung wird zum bedingten Reiz und löst die bedingte Reaktion aus. Als neutraler Reiz in der Krankenhausumgebung können unterschiedliche Dinge fungieren. Bei einigen Patienten reicht allein der Gedanke an die Krankenhausumgebung aus, manche beginnen beim Anblick oder dem Geruch des Krankenhauses oder einer bestimmten Station zu erbrechen. (82) Eine weitere Möglichkeit besteht auch darin, dass der Patient erwartet zu erbrechen, weil er davon bereits gelesen oder gehört hat, oder eine ihm bekannte Person diese Erfahrung gemacht hat. (27) Die wichtigste Prävention gegen diese Form des Erbrechens ist die konsequente Antiemese vom ersten Zyklus an. Neben der guten Antiemese werden häufig Benzodiazepine oder nichtmedikamentöse Therapiestrategien wie Entspannungsübungen oder psychotherapeutische Betreuung eingesetzt. (6,22,33,42,61)

#### **1.2.4 Durchbrucherbrechen**

Von Durchbrucherbrechen spricht man, wenn Erbrechen trotz fest angesetzter antiemetischer Therapie auftritt. Diese Form des Erbrechens ist meistens schwer zu behandeln. In den meisten Fällen wird den Patienten für den Fall des Auftretens von Durchbrucherbrechen bereits im Vorfeld eine Bedarfsmedikation zusätzlich zur Standardmedikation bereitgestellt. Häufig werden hierfür Benzodiazepine wie Lorazepam eingesetzt. (6,23,42,61)

## **1.3 Neurotransmitter, die am Brechvorgang beteiligt sind**

### **1.3.1 Serotonin – (5-Hydroxytryptamin)**

Der Neurotransmitter Serotonin wird aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan gebildet. Chemisch wird es als 5-Hydroxytryptamin bezeichnet. In den enterochromaffinen Zellen und im Nervensystem in serotoninergen Neuronen gebildet, vermittelt es seine Wirkung über spezielle Rezeptoren. Ein großer Teil des Serotonins befindet sich auch in den Thrombozyten, die den Neurotransmitter aus den enterochromaffinen Zellen des Darms aufnehmen und speichern. Heute sind 7 Gruppen verschiedener Serotoninrezeptoren bekannt. Diese 7 Gruppen werden nochmals in Untergruppen unterteilt. Für die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen ist der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor von Bedeutung. Dieser ist vor allem im Nervensystem lokalisiert. Dabei handelt es sich um einen liganden-gesteuerten Ionenkanal, der selektiv für Natrium- und Kaliumionen ist. Durch Freisetzung des Serotonins aus den Darmepithelien bindet es an die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren im Gastro-Intestinal-Trakt und führt über vagale Afferenzen zur Aktivierung des Brechzentrums. (59)

### **1.3.2 Dopamin**

Der Neurotransmitter Dopamin wird aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Durch Hydroxylierung entsteht aus Tyrosin Dihydroxyphenylalanin. Das dazu notwendige Enzym ist die Tyrosinhydroxylase. Durch Decarboxylierung mittels Dopa-Decarboxylase entsteht Dopamin. Die Dopaminrezeptoren werden in fünf Subtypen unterteilt (D1-D5). Der D2-Rezeptor ist mit dem Brechvorgang assoziiert, da D2-Rezeptoren in der Area Postrema lokalisiert sind. D2-Rezeptorantagonisten wurden bereits sehr früh als Antiemetika eingesetzt. (59)

### **1.3.3 Neurokinin-1 - Substanz-P**

Substanz P ist ein aus elf Aminosäuren bestehendes Peptid der Familie der Tachykinine. Es existieren spezifische Neurokinin-Rezeptoren. Zurzeit sind drei Untergruppen (NK1-3-Rezeptoren) bekannt. Substanz P bindet an den G-Protein-gekoppelten NK1-

Rezeptor. Dieser findet sich vor allem an den vagalen Afferenzen des Magen-Darm-Traktes, im Nucleus tractus solitarii und der Area postrema. (90) (59)

### **1.3.4 Histamin**

Histamin entsteht durch Decarboxylierung aus der Aminosäure Histidin. Es kommt in allen Geweben vor: in der Lunge, der Haut und im GI-Trakt in besonders hohen Konzentrationen. Gespeichert wird Histamin in den Mastzellen und basophilen Granulozyten in protonierter Form. Es wird an Anionen wie zum Beispiel Heparin oder Proteoglykane gebunden. Die Zerstörung der Zellen, z.B. durch eine Zytostatikabehandlung, führt zur Freisetzung des Transmitters Histamin. Die Rezeptoren werden in drei Subtypen gegliedert (H1-H3-Rezeptoren). Sie gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Der H1-Rezeptor findet sich auch im zentralen Nervensystem, wodurch Antihistaminika auch als Antiemetika eingesetzt werden können. (59)

### **1.3.5 Acetylcholin**

Acetylcholin entsteht in cholinergen Neuronen aus Acetyl-CoA und Cholin. Das dazu notwendige Enzym ist die Cholin-Acetyl-Transferase. Acetylcholin ist in den Axonen in hoher Konzentration in Vesikeln gespeichert. Durch Calciumeinstrom in die Synapse kommt es zu einer Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt. Dort entfaltet es seine Wirkung durch Bindung an Acetylcholinrezeptoren. Es werden nikotinische und muskarinische Acetylcholinrezeptoren unterschieden. Die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren finden sich auch im Brechzentrum. Das Medikament Scopolamin wird hauptsächlich zur Behandlung von Kinetosen eingesetzt und findet in der Therapie des CINV kaum Anwendung. (59)

### **1.3.6 Cannabinoide**

Die Klasse der Cannabinoidrezeptoren wird in zwei Untergruppen (CB1 und CB2-Rezeptoren) unterteilt. Beide gehören zu der Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Es wurden Arachidonyl-ethanolamid und Arachidonyl-Glycerol als zwei endogene Liganden nachgewiesen. (59) Die CB1-Rezeptoren sind im gesamten Gehirn lokali-

siert. Durch Bindung an den Rezeptor wird ein Einstrom von Calcium-Ionen in die Zelle blockiert und somit die Ausschüttung von Neurotransmittern verhindert. Abhängig von ihrer Struktur zeigen die Cannabinoide unterschiedliche Eigenschaften. Nabilone z.B. wirkt als nicht-kompetitiver 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist und entfaltet so seine antiemetische Wirkung. (14)

### **1.3.7 Corticosteroide**

Cortisol entsteht aus Cholesterol und wird in der Nebennierenrinde synthetisiert. Die Sekretion und Synthese unterliegt der hypophysär-hypothalamischen Regulation. Durch Sekretion von Corticoliberin aus dem Hypothalamus wird die Hypophyse stimuliert ACTH zu sezernieren. Dieses wiederum führt zur Synthese und Sekretion von Cortisol aus der Nebennierenrinde. Das körpereigene Cortisol hat sehr unterschiedliche Wirkungen. Wie Cortisol seine antiemetische Wirkung entfaltet ist noch immer nicht im Detail geklärt. (59) Eine Theorie besagt, dass es seine Wirkung dadurch entfaltet, indem es im Gastro-Intestinal-Trakt die Entzündungsreaktion der Mukosa reduziert und somit die Ausschüttung von Serotonin reduziert. Eine weitere Theorie besteht in der Herabsetzung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, wodurch die toxischen Substanzen in geringerem Maße an die zentralen Rezeptoren binden können. (16)



## **1.4 Die Bedeutung verschiedener Neurotransmitter in der medikamentösen Therapie**

Durch das bessere Verständnis der Physiologie des Erbrechens konnten potente Antiemetika entwickelt werden, die an verschiedenen Übertragungswegen der Neurotransmitter ansetzen.

### **1.4.1 Serotoninrezeptorantagonisten**

Die Entwicklung der Serotoninrezeptorantagonisten stellte einen Durchbruch in der Therapie des akuten chemotherapieinduzierten Erbrechens dar. Bei den so genannten Setronen handelt es sich um selektive 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten. Sie wirken über eine Blockade des Serotoninrezeptors. Diese Medikamente reduzieren das Auftreten des akuten Erbrechens signifikant, wohingegen der Einsatz bei verzögertem Erbrechen nur wenig Erfolg bringt. (75)

In der Gruppe der Serotoninrezeptorantagonisten existieren aktuell fünf Substanzen, die eine Zulassung für die Indikation Chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit besitzen. Dies sind Ondansetron (Zofran®), Granisetron (Kevatril®), Dolasetron (Anemet®), Tropisetron (Navoban®) und Palonosetron (Aloxi®). (32,64,72,73,77)

Alle diese Substanzen sind hochselektive 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten. Ihre Wirkung entfalten sie durch eine Blockade der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren im Gastro-Intestinal-Trakt und im Gehirn. Eine Dosisanpassung ist weder bei Niereninsuffizienz noch bei Leberinsuffizienz notwendig. (32,64,72,73,77)

Bei allen Substanzen wurden EKG-Veränderungen im Sinne einer QTc-Zeitverlängerung beobachtet. Daher sollten Serotoninrezeptorantagonisten nur unter strenger Indikationsstellung mit anderen Medikamenten kombiniert werden, die eine Verlängerung der QTc-Zeit verursachen. Unter dieser Therapie werden regelmäßige EKG-Kontrollen und eine Überwachung des Patienten empfohlen. (32,64,72,73,77)

Das Profil der unerwünschten Wirkungen ist bei allen fünf Substanzen ähnlich. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Flush, Obstipation und asymptomatische Leberenzym erhöhungen. Insgesamt sind Nebenwirkungen in dieser Substanzklasse selten zu beobachten. Klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten werden nicht beschrieben. (32,64,72,73,77)

Unterschiede zeigen sich vor allem in der Alterseinschränkung, der Eliminationshalbwertszeit und der Metabolisierung. Bei Ondansetron liegt die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 3 Stunden. Die Elimination erfolgt überwiegend durch eine hepatische Metabolisierung, die Ausscheidung sowohl über den Urin, als auch über Fäces. Eine Altersbeschränkung liegt nicht vor. (32)

Granisetron zeigt eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 9 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 12% unverändert über den Urin, ca. 47% werden als Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Der restliche Wirkstoff wird in Form seiner Metaboliten über die Fäces ausgeschieden. Für Granisetron sind keine Daten für die Anwendung bei Kindern unter zwei Jahren verfügbar, daher ist die Anwendung für diese Altersgruppe nicht zu empfehlen. (73)

Die Eliminationshalbwertszeit von Dolasetron beträgt ca. 7-9 Stunden. 30% werden unverändert renal ausgeschieden, 70% werden hepatisch eliminiert. Dolasetron ist unter 18 Jahren kontraindiziert. (77)

Tropisetron zeigt eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 8 Stunden. Zu etwa 8% erfolgt die Ausscheidung unverändert über den Urin, zu 70% in Form von Metaboliten. Die Ausscheidung über die Fäces erfolgt fast ausschließlich in Form von Metaboliten. Für Tropisetron liegt keine Altersbeschränkung vor. (64)

Palonosetron ist der neueste Wirkstoff dieser Substanzklasse mit der Indikation für CINV. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt bei erwachsenen Tumorpatienten ca. 48 Stunden. Bei Kindern liegt die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 21-37 Stunden. Eine Zulassung für Kinder liegt aktuell noch nicht vor. (72)

Palonosetron und Tropisetron werden zum größten Teil, Ondansetron teilweise durch das Enzym CYP2D6 abgebaut. (3,15,64,72,79) Der größte Teil von Granisetron und Ondansetron wird über das Enzym CYP3A4 abgebaut. (2,32,73) Es konnte gezeigt werden, dass genetische Veränderungen in diesen Abbauwegen zu einem veränderten Ansprechen auf Antiemetika führen. Patienten, die mehr als zwei Allele des CYP2D6-Enzyms besitzen, werden als ultrarapid metabolizer bezeichnet. Sie metabolisieren vor allem Tropisetron sehr viel schneller, als Patienten mit nur ein oder zwei Allelen. Da Ondansetron vermehrt über das CYP3A4 System abgebaut wird, ist die Therapie mit Ondansetron nur gering beeinträchtigt. (52) Sollte also ein Patient unter Tropisetron sehr stark erbrechen, kann Granisetron eventuell zu einer Besserung der Symptome führen, da dieses Medikament über andere Stoffwechselwege abgebaut wird.

Es konnte auch beobachtet werden, dass dieser Effekt auf Palonosetron eine deutlich geringere Auswirkung hat. Die Ursache dafür wurde bislang nicht geklärt. (2,3,27)

Die Zulassung von i. v. Dolasetron wurde am 20.12.2010 von der Food and Drug Administration (FDA) für die Indikation CINV widerrufen. Eine Untersuchung der FDA zeigte, dass Dolasetron in der Dosierung zur Prophylaxe von CINV zu einer Verlängerung der QTc-Zeit führt. Am 10.02.2011 erschien im deutschen Ärzteblatt die Meldung, dass der Hersteller das Medikament vom Markt genommen hat. (1)

Zur Behandlung von CINV mit Serotoninantagonisten ist zu beachten, dass die geringste wirksame Dosis ausreichend ist. Dies liegt daran, dass eine Dosissteigerung bei Blockade aller Rezeptoren keine zusätzliche Wirkung zeigt. (30) Auch zeigten mehrere Studien, dass eine tägliche Einmalgabe ausreicht. (30) Ein Vorteil durch Mehrfachgaben am selben Behandlungstag konnte nicht nachgewiesen werden. Zudem ist die orale Gabe der intravenösen nicht unterlegen. (30) Allerdings sollte bei bereits bestehendem Erbrechen auf die intravenöse Applikation zurückgegriffen werden, da bei Erbrechen die orale Zufuhr weniger toleriert wird und die Resorption geringer ist. (7,42,51)

### 1.4.2 Dopamin-Rezeptorantagonisten

In dieser Klasse lassen sich drei Hauptgruppen unterscheiden. Die substituierten Benzamide und die Neuroleptika vom Butyrophenon- und Phenothiazintyp. Zur Klasse der Benzamide gehören Metoclopramid (Paspertin<sup>®</sup>) und Alizaprid (Vergentan<sup>®</sup>). Sowohl Metoclopramid als auch Alizaprid wirken über eine Blockade der D<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Area postrema und im Brechzentrum. Dies ist möglich, da beide Substanzen ZNS-gängig sind. Das hat wiederum zur Folge, dass extrapyramidale Nebenwirkungen häufiger auftreten und somit den Gebrauch als Antiemetikum besonders bei Kindern einschränken. Die Prävalenz extrapyramidaler Nebenwirkungen liegt bei der Anwendung von Metoclopramid bei ca. 1%. (85) Bei Kindern treten extrapyramidale Nebenwirkungen häufiger auf als bei Erwachsenen. (85) Eine Vorbehandlung mit Diphenhydramin reduziert das Risiko der Entstehung von extrapyridalen Nebenwirkungen. (51,53) In hoher Dosierung wirken die Dopaminrezeptorantagonisten auch als 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-antagonisten, wobei die Gefahr der Nebenwirkungen ebenfalls steigt. (63) Die prokinetische Wirkung der D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten führt zu Interaktionen mit gleichzeitig eingenommenen Medikamenten, da sich durch die beschleunigte Magen-Darm-Passage die Resorptionszeit verkürzt. Die Gruppe der substituierten Benzamide kommt vor allem bei der Therapie des Durchbrucherbrechens zum Einsatz.

Metoclopramid ist ein zentraler Dopaminantagonist mit peripher cholinergem Wirkung. Die antiemetische Wirkung wird vor allem über den zentralen Dopaminantagonismus vermittelt. Der peripher cholinerge Effekt führt zu einer beschleunigten Magenentleerung und Dünndarmpassage. Dieser Wirkstoff steht als Tropfen, Tabletten und intravenöse Applikationsform zur Verfügung. Die Anwendung bei Kindern unter zwei Jahren wird nicht empfohlen, bei 2 - 14 - jährigen Kindern sollte die Indikation streng gestellt werden. Nebenwirkungen treten selten auf, besonders bei Kindern wird ein dyskinetisches Syndrom als Nebenwirkung beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,6 - 4,6 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, zu ca. 20% in unveränderter Form. (71)

Vertreter der Klasse der Neuroleptika vom Butyrophenontyp sind Haloperidol (Haldol<sup>®</sup>) und Domperidon (Motilium<sup>®</sup>). Haloperidol steht als orale, intravenöse und intramuskuläre

läre Applikationsform zur Verfügung. Die Behandlung bei Kindern unter 3 Jahren ist kontraindiziert. Der Wirkmechanismus wird bei Haloperidol über eine Blockade der Dopaminrezeptoren vermittelt. Haloperidol zeigt eine hohe Affinität zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Eine deutlich geringer ausgeprägte Affinität besteht zu Serotonin-, Opioid- und Alpha-Adrenorezeptoren. In sehr hohen Dosierungen zeigt Haloperidol auch eine anticholinerge und H<sub>1</sub>-antihistaminerge Wirkung. Bei Leber- und Niereninsuffizienz sollte Haloperidol vorsichtig dosiert und die Patienten regelmäßig überwacht werden. Die häufigste Nebenwirkung stellt die extrapyramidal motorische Störung dar. Diese tritt bei Kindern bereits bei geringen Dosierungen auf. Die Metabolisierung erfolgt fast vollständig hepatisch über mehrere Cytochrom-P 450-Systeme, hauptsächlich über CYP3A4. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 60% über die Fäces, zu ca. 40% renal. (50)

Domperidon entfaltet seine antiemetische Wirkung ebenfalls vor allem durch die Blockade der Dopaminrezeptoren. Diese werden sowohl in der Chemorezeptorentriggerzone, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt, als auch in der Peripherie blockiert. Weiter führt Domperidon bei oraler Anwendung zu einer Erhöhung des Druckes im unteren Ösophagus sphinkter und zu einer Verbesserung der antroduodenalen Beweglichkeit, was zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führt. Eine Beeinflussung der Magensekretion wurde nicht festgestellt. Bei Kindern unter 12 Jahren bzw. unter 35 kg Körpergewicht darf Motilium® nicht angewendet werden. Eine Anwendung bei Leberinsuffizienz ist kontraindiziert. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird bei mehrfacher Gabe empfohlen. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über das CYP3A4-System, in geringerem Maße auch über CYP1A2 und CYP2E1. Häufige Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Domperidon nicht beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Durchschnitt 7-9 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend in metabolisierter Form zu ca. 31% renal und zu ca. 66% über die Fäces. Domperidon steht als Tropfen und Tabletten zur Verfügung. (65)

Zur Klasse der Phenothiazine gehören Chlorpromazin (Propaphenin®), Triflupromazin (Psyquil®), Levomepromacin (Neurocil®), Perphenazin (Decentan®) und Promethazin (Atosil®). Sie sind ZNS-gängig. Die Wirkung ist eher schwach antiemetisch. Per-

phenazin entfaltet seine antiemetische Wirkung hauptsächlich über einen zentralen Dopaminrezeptorantagonismus. Es zeigt auch eine antihistaminerge Wirkung. Promethazin ist ein potentes H<sub>1</sub>-Antihistaminikum. Es hat eine stark sedierende Wirkung. Zusätzlich wirkt es anticholinerg, antiserotonerg und membranstabilisierend. Eine Blockade der Dopaminrezeptoren konnte hier nicht nachgewiesen werden. Der Einsatz dieser Substanzklasse als Antiemetika ist heute eher selten.

Eine neuere Studie von Ithimakin et al. zeigte, dass die Zugabe von Metoclopramid zu Ondansetron und Dexamethason bei Patienten, die hoch emetogene Chemotherapie erhielten, keine signifikante Reduktion des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der Übelkeit erbrachte. Allerdings wurde in der Gruppe mit Metoclopramid weniger Bedarfsmedikation eingefordert. Insgesamt konnte aber kein Vorteil gegenüber der Standardtherapie mit Ondansetron und Dexamethason gezeigt werden. (49)

### 1.4.3 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten

Aprepitant steht als Tablette und in intravenöser Form, als Prodrug Fosaprepitant, zur Verfügung. Die Zulassung für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren besteht aktuell noch nicht. Bei Aprepitant handelt es sich um einen selektiven hochaffinen Human-Substanz-P-Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Schluckauf, Müdigkeit, Kopfschmerz, erhöhte Leberwerte und gastrointestinale Beschwerden, wie Obstipation, Dyspepsie und Aufstoßen. Bei der intravenösen Applikation wurden zusätzlich Schmerzen am Applikationsort beschrieben. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich hepatisch über das CYP3A4-System, in geringerem Ausmaß auch über die Systeme CYP1A2 und CYP2C19. Die Ausscheidung erfolgt sowohl renal, als auch über die Fäces. (58)

In einer Studie von Grunberg et al. konnte beobachtet werden, dass eine Einmalgabe von Fosaprepitant in Kombination mit einem Serotoninantagonisten und Dexamethason genauso wirksam ist, wie die Gabe von Aprepitant über 3 Tage (Tag 1: 125mg und Tag 2 und 3: 80mg), ebenfalls kombiniert mit einem Serotoninantagonisten und Dexamethason. In dieser Studie wurden Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie behandelt. Die Verträglichkeit beider Substanzen war gut. In der Gruppe, die Fosaprepitant

erhielt wurden etwas mehr Infusionsnebenwirkungen angegeben als in der Aprepitantgruppe. (35)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprepitant mit Dexamethason wurden erhöhte Dexamethasonspiegel gemessen. Deshalb wird empfohlen, die Dexamethasondosis um 50% zu reduzieren. (27)

#### **1.4.4 Antihistaminika**

Diese Substanzklasse wirkt durch kompetitive Verdrängung von Histamin am Histaminrezeptor. Die für die Antiemetikatherapie am häufigsten eingesetzte Substanz ist Dimenhydrinat (Vomex<sup>®</sup>). Es steht als orale, rektale und i. v. applizierbare Darreichungsform zur Verfügung. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch, die Ausscheidung hauptsächlich renal. Die Gruppe der Antihistaminika ist in klassische und neuere Wirkstoffe zu unterteilen, wobei die klassischen Antihistaminika ZNS-gängig sind. Dadurch führen sie gehäuft zu Nebenwirkungen wie zentraler Dämpfung, Magen-Darm-Störungen, Mundtrockenheit und Miktionsstörungen. Der Einsatz von Antihistaminika als Monotherapie bei CINV wird nicht empfohlen. Bei Kindern unter 3 Jahren ist Dimenhydrinat kontraindiziert. Besonders bei Kindern kann die Anwendung von Dimenhydrinat zu paradoxen Reaktionen führen. (8)

#### **1.4.5 Corticosteroide**

Wie Corticosteroide ihre antiemetische Wirkung entfalten ist bisher nicht geklärt. Eine Theorie besagt, dass der membranstabilisierende Einfluss die Reizschwelle im Brechzentrum anhebt. (31). In der antiemetischen Therapie kommen vor allem Dexamethason (Fortecortin<sup>®</sup>) und Methylprednisolon (Urbason<sup>®</sup>) zum Einsatz. Beide Präparate sind sowohl oral als auch i. v. verfügbar. Nebenwirkungen unter der Therapie mit Corticosteroiden treten unter den empfohlenen Dosierungen insgesamt selten auf. In der Langzeittherapie zeigen sich gehäuft Osteoporose, das Cushing-Syndrom und eine Schwächung der Immunabwehr. Der Wirkmechanismus der Corticosteroide besteht in der Aktivierung der Transkription von corticoidsensitiven Genen. Seine entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung entsteht vor allem durch die verringerte Bildung, Frei-

setzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal als Dexamethason-alkohol, nur in geringem Ausmaß erfolgt eine Metabolisierung. (57)

#### **1.4.6 Cannabinoide**

Dranabinol und Nabilone sind in den USA für die Indikation CINV zugelassen. In Deutschland können diese Substanzen mit einem Betäubungsmittelrezept verschrieben werden, ein Fertigarzneimittel steht aktuell nicht zur Verfügung. Gerade bei Kindern werden Cannabinoide aufgrund der Nebenwirkungen nicht zur Therapie eingesetzt. Häufige Nebenwirkungen sind Sedierung, Somnolenz, Euphorie, aber auch Dysphorie, Depression, Halluzination und Paranoia. In Studien bei Erwachsenen wurde beobachtet, dass Cannabinoide bei chemotherapie-induziertem Erbrechen nur geringfügig bessere Wirkung zeigen als die ältere Generation der Antiemetika, wie Metoclopramid, Haloperidol, Domperidon oder Alizaprid. Da jedoch die Nebenwirkungen den Einsatz dieser Substanzklasse limitieren, ist der Nutzen nur bei ausgewählten Patienten gegeben. (86)

#### **1.4.7 Olanzapin**

Olanzapin gehört zur Gruppe der atypischen Neuroleptika. In Studien wurde bei Olanzapin eine Affinität zu Serotonin (5HT<sub>2A/2C</sub>)-, Dopamin (D<sub>1-5</sub>)-, cholinergen Muskarin (M<sub>1-5</sub>)-, Histamin (H<sub>1</sub>)- und adrenergen Rezeptoren nachgewiesen. Die lange Eliminationshalbwertszeit von ca. 33,8 Stunden erlaubt eine tägliche Einmalgabe. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Schläfrigkeit und erhöhte Plasmaprolaktin-spiegel. Die Zulassung für Kinder unter 18 Jahren besteht aktuell nicht. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber überwiegend über CYP2D6 und CYP1A2. Die Ausscheidung erfolgt renal. Eine Dosisanpassung bei Nieren- und Leberinsuffizienz ist erforderlich. (55) Da Olanzapin auf viele verschiedene Neurotransmitterrezeptoren, die alle an der Pathophysiologie des Erbrechens beteiligt sind, wirkt, könnte es als Einzelsubstanz eingesetzt werden. Die reduzierte Tablettenanzahl und nur einmal tägliche Einnahme könnte zu einer Verbesserung der Compliance beitragen. (54) Eine Indikation für die Therapie des CINV besteht aktuell nicht.



In einer Studie von Tan et al. konnte nach Angaben der Autoren ein Vorteil von Olanzapin gegenüber Dexamethason in der verzögerten Phase des CINV gezeigt werden. (83)

Eine Beobachtungsstudie an 40 Erwachsenen zeigte die Effektivität von Olanzapin in Kombination mit Dexamethason und Palonosetron als Prävention des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der Übelkeit. Es wurde Dexamethason an Tag 1 und Palonosetron und Olanzapin an Tag 1-4 verabreicht. In der akuten Phase gelang die 100%ige Prävention. In der verzögerten Phase zeigte die Gruppe mit hoch emetogener Chemotherapie ein Ansprechen von 75% bezogen auf das Erbrechen und in der Gruppe mit moderat emetogener Chemotherapie 72%. In Bezug auf die Übelkeit gelang in der verzögerten Phase die Kontrolle bei 50% der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie und bei 78% mit moderat emetogener Chemotherapie. Die Medikation wurde insgesamt sehr gut vertragen. Es konnte somit gezeigt werden, dass Olanzapin als Antiemetikum gegen CINV gute Wirkung zeigt. In einer zukünftigen Studie soll der Vergleich mit Aprepitant angestrebt werden. (62)

#### **1.4.8 Gabapentin**

Der genaue Wirkmechanismus von Gabapentin ist noch nicht geklärt. Eine Indikation zur Therapie des CINV besteht aktuell nicht. Gabapentin ist als orale Applikationsform verfügbar. Sehr häufige Nebenwirkungen sind Somnolenz, Ermüdung, Fieber und Virusinfektionen. Es gibt keinen Hinweis auf eine Metabolisierung, die Ausscheidung erfolgt unverändert renal. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 5-7 Stunden. Bei Kindern unter 6 Jahren ist die Therapie mit Gabapentin kontraindiziert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich. (68)

In einer Fallbeschreibung wurde von einer 59-jährigen Frau berichtet, die eine Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhalten hat. Diese Frau litt stark unter chemotherapie-induzierter Übelkeit. Aufgrund von rezidivierenden Hitzewallungen wurde Gabapentin verabreicht. Im nächsten und auch im darauffolgenden Chemotherapiezyklus gab die Patientin keine Übelkeit mehr an. (38)

Auf Basis dieses Fallberichtes wurde eine Beobachtungsstudie von Guttuso et al. durchgeführt, die zeigte, dass Gabapentin die chemotherapie-induzierte Übelkeit sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase reduzierte. (38)

Aufgrund dieser Studie wurde eine weitere Studie initiiert. Diese wurde als randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 80 Erwachsenen durchgeführt. Die Placebogruppe erhielt Ondansetron, Dexamethason und Ranitidin an Tag 1 und Dexamethason an Tag 2 und 3. Die Gabapentingruppe erhielt zusätzlich am 4. und 5. Tag vor der Chemotherapie 300 mg Gabapentin einmal täglich, am 2. und 3. Tag vor der Chemotherapie zweimal täglich und vom 1. Tag vor der Chemotherapie bis zum 5. Tag nach der Chemotherapie dreimal täglich. Es konnte eine signifikante Reduktion der kompletten Kontrolle (kein Erbrechen und keine Übelkeit in der akuten und verzögerten Phase) von CINV in der Gabapentingruppe beobachtet werden. (13)

## **1.5 Guidelines zur Antiemetikatherapie bei CINV**

### **1.5.1 Allgemeines**

Die Suche in der Datenbank Pubmed nach aktuellen evidenzbasierten Guidelines zum Thema chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit (CINV) ergab vier internationale Guidelines. Zusätzlich sind in der Datenbank Pubmed zahlreiche Behandlungsempfehlungen (Clinical practice guidelines) zu finden. Da sich die Empfehlungen der Clinical practice guidelines weitgehend mit den anderen Guidelines decken, beschränkt sich die Ausführung auf die vier unten genannten Veröffentlichungen. 1999 erschien eine erste „Guideline for Antiemetics“. Diese wurde von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) veröffentlicht. Ein Update erschien 2006 und 2011. Im März 2004 veröffentlichte die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) ihre „Konsensus Konferenz zur Antiemetischen Prophylaxe und Therapie“. Ein Update erschien 2010. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) veröffentlichte ihre „ESMO Clinical recommendations for prophylaxis“ 2009 als Update. Im Jahr 2007 erschien die „Clinical Practice Guideline in Oncology - Antiemesis“ des National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ein Update erschien 2011. Keine der vier Guidelines beschäftigte sich in der ersten Auflage mit der Prophylaxe bei Kindern. Die ASCO und die MASCC veröffentlichten in den Updates erstmals auch Empfehlungen für Kinder.

Alle vier Guidelines legen die gleichen Emetogenitätspotentiale für die unterschiedlichen Zytostatika fest. Sie unterteilen die Chemotherapeutika in vier Gruppen. Die erste ist die Gruppe mit dem höchsten Potential CINV hervorzurufen. Unbehandelt leiden > 90% der Patienten, die Zytostatika dieser Gruppe erhalten, an Übelkeit und/oder Erbrechen. Die zweite Gruppe verursacht unbehandelt bei 30-90% der Patienten CINV. Sie wird als „moderate risk“ bezeichnet. In der dritten Gruppe beträgt das Risiko noch 10-30% und wird als „low risk“ bezeichnet. In der vierten Gruppe, die als „minimal risk“ bezeichnet wird, liegt das Risiko bei < 10%.

Die Definition für akute, verzögerte und antizipatorische Emesis wird ebenfalls von allen vier Gruppen gleich definiert und deckt sich mit der oben erläuterten Definition.

Ziel der Guidelines ist es, eine einheitliche Prophylaxe und Therapie des chemotherapie-induzierten Erbrechens und Übelkeit zu bieten, die auf der aktuellen Studienlage basiert. Generelle Übereinstimmungen finden sich in dem Ziel, Übelkeit und Erbrechen prophylaktisch vorzubeugen, da es nach Auftreten der Beschwerden deutlich schwieriger zu therapieren ist. Zudem sollten Patienten, die eine Mehrtageschemotherapie erhalten, auch an allen Tagen der Chemotherapie prophylaktisch antiemetisch behandelt werden. Das patientenindividuelle Risiko soll in die Wahl der Antiemese miteinbezogen werden, genauso wie das emetogene Potential der zu verabreichenden Zytostatika. Die Antiemetika können oral oder i. v. verabreicht werden, da die Wirkung identisch ist. Die antiemetische Prophylaxe sollte etwa eine halbe Stunde vor der Applikation der ersten Chemotherapie beginnen. Bei Versagen der Antiemese sollte zusätzlich überprüft werden, ob die Ursache anderer Genese ist. Andere Ursachen, die Übelkeit und Erbrechen auslösen können, sind: Magenobstruktion, vestibuläre Ursachen/ Gleichgewichtsstörungen, Hirnmetastasen, Elektrolytverschiebungen, wie Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Urämie, Opiate, Gastroparese (Tumor- oder chemotherapie-induziert z. B. Vincristin) und psychische Ursachen. Des Weiteren wird eine einmal tägliche Verabreichung der Antiemetika empfohlen. In Studien konnte keine Überlegenheit der mehrmaligen täglichen Applikation einer einmalig täglichen Applikation nachgewiesen werden. Bei den Serotoninantagonisten der 1. Generation konnte in Vergleichsstudien keine Überlegenheit einer Substanz in äquivalenter Dosierung gezeigt werden. Daher können die einzelnen Wirkstoffe gleichwertig verwendet werden. (6,22,33,42,76)

### 1.5.2 Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006/2011 (6)(9)

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt in der Gruppe der hochemetogenen Substanzen für die Zeit der akuten Emese eine dreifach Kombinationstherapie. Diese besteht aus einem Serotoninrezeptorantagonisten, einem Corticosteroid und einem NK1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant<sup>®</sup>). Die drei Medikamente sollen vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden. Als Prophylaxe des verzögerten Erbrechens empfiehlt die ASCO eine zweifach Kombination bestehend aus einem Corticosteroid und einem NK1-Antagonisten.

Dosierungsempfehlungen der ASCO:

Medikament	Orale Dosierung	i. v. Dosierung
Dolasetron (Anemet <sup>®</sup> )	100 mg	100 mg oder 1,8 mg/kg
Granisetron (Kevatril <sup>®</sup> )	2 mg	1 mg oder 0,01 mg/kg
Ondansetron (Zofran <sup>®</sup> )	24 mg	8 mg oder 0,15 mg/kg
Tropisetron (Navoban <sup>®</sup> )	5 mg	5 mg
Palonosetron (Aloxi <sup>®</sup> )	Nicht verfügbar	0,25 mg

Tab.1-2 Dosierungsempfehlungen der Serotoninrezeptorantagonisten für Erwachsene zur Prophylaxe des CINV

Medikament	Tag 1	Tag 2 - 4
Dexamethason (Fortecortin <sup>®</sup> )	12 mg oral	8 mg oral

Tab.1-3 Dosierungsempfehlungen der Corticosteroide für Erwachsene zur Prophylaxe des CINV

Medikament	Tag 1	Tag 2 - 3
Aprepitant (Emend <sup>®</sup> )	125 mg oral	80 mg oral

Tab.1-4 Dosierungsempfehlungen für Neurokininrezeptorantagonisten für Erwachsene zur Prophylaxe des CINV

Für die moderat emetogenen Zytostatika empfiehlt die ASCO eine zwei-Präparate-Kombination bestehend aus einem Serotoninrezeptorantagonisten und einem Corticoste-

roid. Diese Kombination soll an Tag 1 vor der Chemotherapie verabreicht werden. An Tag 2 und 3 ist eine Monotherapie mit einem Corticosteroid angezeigt. Die Dosierungsempfehlungen sind die gleichen wie bei der hoch emetogenen Gruppe (12 mg an Tag 1 und 8 mg Tag 2 – 4). Die Kombination eines Anthrazyklins mit Cyclophosphamid, die formal als moderat emetogen einzustufen ist, wird behandelt wie die hoch emetogenen Substanzen.

Die ASCO Guideline empfiehlt für wenig emetogene Substanzen einmalig 8 mg Dexamethason an Tag 1 und keine Prophylaxe für das verzögerte Erbrechen.

Die ASCO Guideline sieht für minimal emetogene Substanzen weder für die akute noch für die verzögerte Emese eine Prophylaxe vor. Patienten, die im Vorfeld eine schlechte Erfahrung mit CINV gemacht haben, sollten als Prophylaxe eine einmalige Dosis Dexamethason oder Metoclopramid oder Phenothiazin bekommen.

Die wichtigste Prophylaxe für das antizipatorische Erbrechen ist eine bereits initial gute Antiemese. Die Therapie des antizipatorischen Erbrechens sollte eine psychologische Therapie sein, die durch angstlösende Medikamente wie Lorazepam oder andere Benzodiazepine unterstützt werden kann.

Bei Auftreten des Durchbrucherbrechens sollte zuerst eine Reevaluation des Risikos vorgenommen und eine Abklärung anderer Ursachen für das Erbrechen durchgeführt werden. Es sollte sichergestellt sein, dass der Patient die leitliniengerechte Antiemese erhalten hat. Bei leitliniengerechter Therapie besteht die Möglichkeit, das Regime um Lorazepam oder Alprazolam zu erweitern. Zusätzlich kann ein Dopaminrezeptorantagonist verabreicht werden.

Bei einer Chemotherapie, die über mehrere Tage verabreicht wird, sollte das Chemotherapeutikum mit dem höchsten Emetogenitätspotential als Maß der Emetogenität behandelt werden. Danach wird die Prophylaxe ausgerichtet und sollte an jedem Tag verabreicht werden, an dem der Patient mit Chemotherapie behandelt wird. (6)

### **1.5.3 Antiemesis NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (22,23)**

Die Empfehlungen für hochemetogene Substanzen sind weitestgehend deckungsgleich mit den Empfehlungen der ASCO. Neben geringen Abweichungen in der Dosierung empfiehlt das NCCN Lorazepam 0,5 – 2 mg oral, i. v. oder sublingual als Zusatz.

Auch die Empfehlungen bei moderat emetogenen Substanzen sind sehr ähnlich, allerdings empfehlen sie nicht nur bei einer Kombination von Anthrazyklinen und Cyclophosphamid die Gabe von Aprepitant, sondern auch bei Patienten, die im Vorfeld starke Probleme mit CINV hatten. Auch hier kann Lorazepam als Zusatz verabreicht werden.

Die NCCN Guideline empfiehlt für die wenig emetogenen Substanzen 1x12 mg Dexamethason täglich vor Beginn der Chemotherapie. Alternativ kann 10 mg Prochlorperazin alle 4 - 6 Stunden oder Metoclopramid (MCP) 20 - 40 mg oral oder 1 - 2 mg/kg i. v. alle 4 - 6 Stunden angewendet werden. Zur Reduktion der extrapyramidalen Nebenwirkungen wird die Verabreichung von Diphenhydramin 25 - 50 mg oral oder i. v. zusätzlich zu MCP empfohlen. Lorazepam oral 0,5 - 2 mg oder i. v. alle 4 - 6 Stunden sollte bei dem Verdacht auf psychische Ursachen des Erbrechens mit in die Therapie aufgenommen werden.

Die NCCN Guideline empfiehlt keine Routineprophylaxe bei minimal emetogenen Substanzen. Bei Auftreten von CINV innerhalb der ersten 24 Stunden, ist die Behandlung nach dem Schema für wenig emetogene Substanzen durchzuführen.

Auch die NCCN Guideline sieht eine initial gute Antiemese als das Hauptziel zur Prophylaxe des antizipatorischen Erbrechens an. Als Therapie sieht die NCCN eine Verhaltenstherapie vor. Diese beinhaltet Entspannungsübungen, Hypnose, Musiktherapie, Akupunktur und Akupressur. Zusätzlich empfehlen sie eine medikamentöse Unterstützung durch Alprazolam oder Lorazepam.

Für das Durchbrucherbrechen empfiehlt das NCCN die Zugabe eines Medikamentes einer anderen Wirkstoffgruppe, die noch nicht im verabreichten Regime enthalten ist. Mögliche Wirkstoffgruppen sind: Dopaminrezeptorantagonisten, Antihistaminika, Benzodiazepine, Serotoninantagonisten, Cannabinoide, Corticosteroide und Olanzapin. Kommt es durch zusätzliche Gabe eines dieser Medikamente zum Stillstand des Erbrechens, sollte diese Kombination weiter verabreicht werden. Besteht weiterhin Übelkeit und/oder Erbrechen, sollte das Regime für eine höhere Emetogenitätsstufe verabreicht werden.

Bei einer Mehr-Tages-Chemotherapie sollte nach den Emetogenitätskriterien behandelt werden. Für die verzögerte Phase setzt das NCCN das Chemotherapeutikum, das am letzten Tag gegeben wird als Maß. Die Empfehlung besteht aus einem Serotoninantagonisten an jedem Tag, an dem hoch oder moderat emetogene Chemotherapeutika verabreicht werden. Alternativ kann Palonosetron bei 3-Tages-Chemotherapien einmalig vor dem ersten Chemotherapeutikum appliziert werden. Aprepitant sollte nach den herkömmlichen Empfehlungen verabreicht werden. Eine Gabe von Aprepitant an Tag 4 und 5 scheint sicher und gut verträglich, eine Steigerung der Effizienz konnte in Studien aber noch nicht belegt werden. (22,23)

#### **1.5.4 MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2010 (33)**

Auch in der Guideline der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) stimmen die Empfehlungen für hoch emetogene Substanzen größtenteils überein. Es gibt minimale Dosierungsabweichungen. Für die Kombination eines Anthrazyklins mit Cyclophosphamid sieht die MASCC in der akuten Phase ebenfalls eine Dreifach-Kombination vor, wie die ASCO, in der verzögerten Phase empfiehlt sie jedoch Aprepitant als Monotherapie.

Im Update 2010 ist als Alternative zu Aprepitant erstmals Fosaprepitant aufgeführt. Die Dosierungsempfehlung beträgt 115 mg i. v. an Tag 1. Nach Verabreichung von Fosaprepitant an Tag 1 folgt die Gabe von 80 mg Aprepitant oral an Tag 2 und 3.



Bei den moderat emetogenen Substanzen gibt es einen Unterschied, da die MASCC für die Prophylaxe der akuten Phase Palonosetron in Kombination mit Dexamethason empfiehlt. In der verzögerten Phase besteht die Prophylaxe aus einer Monotherapie mit Dexamethason.

Die Empfehlung der MASCC für die wenig emetogenen Substanzen besteht aus einer Monotherapie mit einem Corticosteroid in der akuten Phase, für die verzögerte Phase ist keine Prophylaxe vorgesehen.

Die Guideline der MASCC empfiehlt bei Therapie mit minimal emetogenen Substanzen ebenfalls keine Routineprophylaxe, wenn die Patienten keine Probleme mit Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese haben.

Für die MASCC ist die bestmögliche antiemetische Therapie die beste Prophylaxe für das antizipatorische Erbrechen. Auch hier wird eine Verhaltenstherapie mit Unterstützung durch Lorazepam oder andere Benzodiazepine empfohlen.

Für Mehr-Tages-Cisplatin empfiehlt die MASCC einen Serotoninantagonisten in Kombination mit Dexamethason in der akuten Phase und Dexamethason als Monotherapie in der verzögerten Phase. Für andere Chemotherapeutika besteht keine Empfehlung. (76)

### **1.5.5 Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis (42)**

Die Empfehlungen der European Society of Medical Oncology für hoch emetogene Substanzen sind ebenfalls sehr ähnlich. Zusätzlich schreibt sie vor, dass die Antiemetika 30 - 60 Minuten vor Beginn der Therapie gegeben werden sollten. Zudem sollte bei bereits bestehender Übelkeit und Erbrechen von der oralen Medikation abgesehen werden und auf eine intravenöse Medikation umgestellt werden. Auch hier wurde im Update 2009 Fosaprepitant als i. v. Variante des Aprepitant mit in die Empfehlung aufgenommen.

Die Empfehlungen für moderat emetogene Substanzen stimmen mit der ASCO Guideline überein.

Die ESMO empfiehlt bei wenig emetogenen Substanzen ebenso wie die MASCC eine Monotherapie mit einer Einzelsubstanz wie einem Corticosteroid.

Auch die ESMO Guideline empfiehlt keine Routineprophylaxe für das akute und verzögerte Erbrechen bei Therapie mit minimal emetogenen Substanzen.

Die ESMO Guideline sieht zur Behandlung des antizipatorischen Erbrechens die Gabe von Lorazepam oder ähnlicher Substanzen vor. Zusätzlich empfehlen sie Verhaltens-techniken.

Bei Auftreten von Durchbrucherebrechen wird Aprepitant empfohlen, falls es noch nicht in der Prophylaxe enthalten ist. Zusätzlich kann die Gabe eines Dopaminrezeptorantagonisten, eines Serotoninrezeptorantagonisten oder eines Corticosteroids erwogen werden.

Für die Mehr-Tages-Chemotherapie gelten die Empfehlungen nach den Emetogenitätspotentialen der verabreichten Chemotherapeutika. (42)

## **1.5.6 Stellungnahme der Guidelines zur Therapie bei Kindern**

### **1.5.6.1 ASCO Guideline**

Da für Kinder Aprepitant noch nicht zugelassen ist, empfiehlt die ASCO eine Zweifach-Kombination aus einem Corticosteroid und einem Serotoninantagonisten. Bei Kindern ist zu bedenken, dass sich die Pharmakokinetik von der bei Erwachsenen unterscheidet. Deshalb werden die Medikamente gewichtsadaptiert verabreicht und keine Standarddosierungen angewendet. Es wird auch vermutet, dass höhere Dosierungen den Standarddosierungen der Erwachsenen überlegen sind. Zudem sollte von der Gabe eines Dopaminrezeptorantagonisten abgesehen werden, da diese besonders bei Kindern zu Nebenwirkungen wie Dyskinesien führen. (6)

### **1.5.6.2 NCCN Guideline**

Die NCCN Guideline berücksichtigt keine Kinder.

### **1.5.6.3 MASCC Guideline**

Die MASCC empfiehlt für die akute Phase bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie eine Zweifach-Kombination, bestehend aus einem Serotoninantagonisten und Dexamethason. Für die verzögerte Phase und bei Behandlung mit wenig und minimal emetogener Chemotherapie sprechen sie keine Empfehlung aus, da hierzu keine Daten vorliegen. Eine Behandlung mit der Medikation wie bei Erwachsenen unter Anpassung der Dosierung ist zu erwägen. (76)

### **1.5.6.4 ESMO Guidelines**

Die ESMO Guideline berücksichtigt keine Kinder.

## **1.5.7 Zusammenfassung**

Zusammenfassend kann man sagen, dass die vier oben aufgeführten Guidelines weitestgehend deckungsgleich sind. In allen vier Empfehlungen wurde in das Regime für hochemetogene Zytostatika Aprepitant aufgenommen. Einige Abweichungen bei den Dosierungen liegen vermutlich daran, dass es viele unterschiedliche Studien gibt, die unterschiedliche Dosierungsempfehlungen vertreten. Das entscheidende Problem der Guidelines ist das Fehlen eines einheitlichen Regimes für Kinder. Dies scheint an der unzureichenden Datenlage auf dem Gebiet der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie zu liegen. Aprepitant ist beispielsweise noch nicht für Kinder zugelassen und es gibt auch noch keine Studien, die die Wirkung von Aprepitant bei Kindern untersuchen. Zudem sind die existierenden Studien meist retrospektiv oder Case Reports. Die wenigen randomisiert, kontrollierten Studien, die es gibt, haben oft geringe Fallzahlen und sind nur von geringer Qualität. Es ist zu hoffen, dass es bald neuere und qualitativ gute Studien bei Kindern gibt, damit die nächsten Updates auch eine Guideline für Kinder enthalten.

Dupuis et al. (20) veröffentlichte eine Guideline zur Einstufung der Emetogenitätspotentiale der Chemotherapeutika bei Kindern. (20) Dies stellt einen wichtigen Schritt zur Erstellung einer Guideline zur Antiemetikaprophylaxe für Kinder dar.

## **1.6 Fragestellung der Arbeit**

Trotz moderner Antiemetikatherapie stellt chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit noch immer ein großes Problem in der Behandlung der Kinder mit Tumorerkrankungen dar. Doch es gibt nur wenige Untersuchungen, die die Problematik im Alltag auf einer pädiatrisch onkologischen Station untersuchen.

Deshalb war es Ziel dieser Arbeit, zu untersuchen, wie stark sich die Belastung der Kinder durch chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit trotz antiemetischer Therapie darstellt und welche Antiemetika zum Einsatz kommen. Die Ergebnisse dienen auch als Transparenzgewinn und können als Basis für weitere wissenschaftliche Fragestellungen genutzt werden.

Es stellen sich folgende Fragen:

- Welches Therapieschema verursacht am häufigsten Übelkeit und Erbrechen?
- Ist bei Kindern eine Geschlechtsspezifität zu erkennen?
- In den Guidelines wird junges Alter als Risikofaktor für das Auftreten von CINV beschrieben. Sind Kleinkinder mehr betroffen als ältere Kinder?
- Cisplatin gilt als die hochemetogenste Substanz unter den Chemotherapeutika. Sind die für Erwachsene festgelegten Emetogenitätspotentiale der Zytostatika auf Kinder übertragbar?
- Antizipatorisches Erbrechen stellt ein großes Problem dar. Erbrechen Kinder, die in ihrem ersten Block Probleme mit CINV hatten in den folgenden Blöcken vermehrt?
- Erbrechen die Kinder, die Standardantiemetika erhalten weniger, als Kinder, die mit anderen Antiemetika behandelt werden?
- Wie viele Kinder werden konsequent während der gesamten Therapie nach den zurzeit geltenden Guidelines (ASCO) therapiert?
- Die Kombination von Cyclophosphamid und Anthrazyklinen gilt bei den Erwachsenen als genauso hochemetogen wie Cisplatin. Ist das bei Kindern vergleichbar?

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Erhebung des Ist-Zustandes zu CINV auf der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie im Universitätsklinikum Münster***

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 50 Kindern zwischen 0 und 18 Jahren aus den Patientenakten anhand eines Datenerhebungsbogens erhoben und ausgewertet. Diese Datenerhebung soll den Ist-Zustand der Problematik des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der Übelkeit im Universitätsklinikum Münster im Bereich der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie repräsentieren.

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv umfasst 50 Kinder zwischen 0 und 18 Jahren, die in den Jahren 2006 und 2007 ihre Chemotherapie im Universitätsklinikum Münster (UKM) abgeschlossen haben. Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Es wurde der Zeitraum über ein gesamtes Jahr gewählt, damit ein repräsentatives Kollektiv entsteht. Dieses Kollektiv soll eine zufällige repräsentative Kohorte darstellen, die in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie im Universitätsklinikum Münster behandelt wird. Die Patientenzahl wurde auf 50 festgelegt. Im Universitätsklinikum Münster werden in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie im Durchschnitt 100 Patienten pro Jahr behandelt. Durch die Auswertung von 50 Patienten wäre es möglich, die übrigen 50 Patienten als Vergleichskollektiv zu nutzen. Dies wurde nicht durchgeführt, da es nicht sinnvoll erschien, die Hypothesen erneut an einem Kollektiv retrospektiv zu verifizieren.

Die Einschlusskriterien waren

- das Alter von 0-18 Jahren
- eine Chemotherapiebehandlung im UKM Münster
- das Therapieende in den Jahren 2006 und 2007.

Als Therapieende wurde das Ende der intensiven Chemotherapie gewertet. Die Erhaltungs- und Dauertherapien wurden nicht mehr mit ausgewertet, da in dieser Zeit Übelkeit und Erbrechen nicht mehr mit erfasst wurden. Eine Ausnahme bildet die Dauertherapie bei der ALL-BFM-2000-Studie und der AML-BFM-2004-Studie, da auch in die-

ser Phase noch Daten bezüglich Übelkeit und Erbrechen dokumentiert wurden. Auch der Tod eines Patienten oder ein Umzug und somit eine Weiterbehandlung in einem anderen Zentrum wurde als Therapieende gewertet. Insgesamt wurden Patienten mit folgenden Therapieschemata bearbeitet: ALL-BFM-2000, ALL-REZ-BFM-2002, AML-BFM-2004, AML-Relapse-2001, Euramos-1/COSS, EURO-EWING 99, HIT-2002, SIOP-2001-GPOH, NB 2004, CWS-2002-P und auch individuelle Therapieversuche.

ALL-BFM-2000/ALL-REZ-BFM 2002	22 Patienten
AML-BFM-2004/ AML-Relapse 2001	4 Patienten
Euramos-1/COSS	4 Patienten
Euro-EWING 99	8 Patienten
HIT-2000	1 Patient
SIOP-2001-GPOH	4 Patienten
NB 2004/NB-2003-REZ-T-C-E	4 Patienten
Individuelle Therapieversuche	2 Patienten
CWS-2002-P	1 Patient

Tab. 2-1 Anzahl der Patienten aufgeteilt nach Therapieschema

Die Patienten wurden über das Studienbüro identifiziert. Das Studienbüro ist eine Einrichtung der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Dort werden alle Daten, die für die Therapiestudien wichtig sind, gesammelt und an die Studienzentren weitergeleitet. Neben Aufklärungen, Einverständniserklärungen und Dokumentationsbögen, werden dort auch aus den Patientenakten, im Rahmen der Studiendokumentation, die Toxizitäten der Chemotherapeutika erfasst und an die Studienzentrale der jeweiligen Studie gemeldet. Im Studienbüro konnte eine Tabelle erstellt werden, in der alle Patienten aufgeführt waren, die in einem bestimmten Jahr in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des UKM behandelt wurden. In dieser Tabelle wurden neben den Namen der Patienten auch das Diagnosedatum, das Geburtsdatum und das Therapieschema verzeichnet. Anhand der durchschnittlichen Therapiedauer der einzelnen Therapieschemata konnte mit Hilfe der Diagnosedaten das ungefähre Therapieende errechnet und die Patienten ausgewählt werden, die in den Jahren 2006 und 2007 ihre Chemotherapie beendeten. Bei den ausgewählten Patienten wurde in der Patientenakte das tatsächliche Therapieende ermittelt. Fiel dieses Datum in den Zeitraum der Jahre 2006 und 2007 wurden die

Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Die Patientenakten wurden nach Verfügbarkeit ausgewählt, ohne vorher zu wissen, ob diese Patienten Übelkeit und Erbrechen zeigten. Die Daten bezüglich Übelkeit und Erbrechen wurden aus den Patientenakten erhoben. Für diese Untersuchung wurde ein Datenerhebungsbogen entwickelt. Mit Hilfe dieses Erhebungsbogens wurden die Patientenakten untersucht und die Daten extrahiert.

### **2.1.2 Erhebungszeitraum**

Die Daten wurden in der Zeit von September 2007 bis April 2008 erhoben.

### **2.1.3 Datenerhebungsbogen**

Der Datenerhebungsbogen wurde zur Erfassung der definierten Items aus den Akten entwickelt. Der Bogen ist für alle Therapieschemata anwendbar. Zur Anonymisierung der Daten wurde auf dem Datenerfassungsbogen nur eine Patientenummer vergeben und in einem separaten Datenbogen die Nummer dem entsprechenden Patienten mit den personenbezogenen Daten, wie Geburtsdatum, Diagnose, Therapieschema und Erhebungsdatum zugeordnet. Ein kurzer allgemeiner Block gibt einen Überblick über den Patienten. Dort wurden das Therapieschema, der Therapiezeit/die Subgruppe, das Alter bei Erstdiagnose, der Therapiebeginn und das Therapieende sowie Nebendiagnosen festgehalten. (Abb. 2-1)

Im Weiteren wurden die einzelnen Blöcke der Chemotherapie untersucht. Jedes Therapieschema ist in einzelne Therapieblöcke unterteilt und wurde auch dementsprechend blockweise ausgewertet. So wurde z.B. das ALL-BFM-2000-Schema Zweig MR 2 in 9 Blöcke unterteilt:

- Protokoll I Phase I
- Protokoll I Phase II
- 1. M-Block
- 2. M-Block
- 3. M-Block
- 4. M-Block
- Protokoll III Phase I



- Protokoll III Phase II
- Dauertherapie.

Der Datenerhebungsbogen wurde so konzipiert, dass jede Anzahl von Blöcken auswertbar war. Zuerst wurde jeder Block mit Beginn- und Enddatum notiert. Als nächstes wurden die Zytostatika, die in diesem Block verabreicht wurden vermerkt. Die Durchsicht der Krankenblätter ergab die angeordneten Antiemetika. Auch die Bedarfsmedikamente wurden erfasst und die Häufigkeit der Gabe mit Datum notiert. Nach Durchsicht der Krankenblätter, des ärztlichen Verlaufes und der Pflegeberichte wurden der Grad des Erbrechens und der Grad der Übelkeit nach den NCI-Kriterien für diesen Block eingestuft. Im ärztlichen Verlauf wurden auch die ambulanten Phasen miterfasst. Die stationären Aufenthalte wurden aus allen drei Dokumentationen gemeinsam erfasst. Falls es Abweichungen zwischen der ärztlichen Dokumentation und der Einstufung nach NCI gab, wurde dies vermerkt. Zusätzlich wurde Größe und Gewicht der Patienten im jeweiligen Block notiert.

Nach Dokumentation aller Blöcke wurde am Ende des Erhebungsbogens der pathologischste NCI-Grad in der gesamten Therapie vermerkt und notiert, ob die Dokumentation in der Patientenakte schlüssig und vollständig war.

<b><u>Erhebungsbogen – Ist Zustand</u></b>		<b><u>Datum der Auswertung:</u></b>
Patientennummer	Therapieschema	
Geburtsdatum	Therapiebeginn (Gesamttherapie)	
Alter bei ED	Therapieende (Gesamttherapie)	
Diagnosedatum	Zweig/Subgruppe	
Erstdiagnose	Nebendiagnosen	
<p>1. Block:</p> <p>Medikamente:</p> <p>Präemptivmedikation: 1.:</p> <p style="padding-left: 100px;">2.:</p> <p style="padding-left: 100px;">3.:</p> <p>Bedarfsmedikamente:</p> <p>Bedarf erhalten:</p> <p>Häufigkeit Erbrechen/Tag:</p> <p>NCI Erbrechen im Block:</p> <p>Stärke Übelkeit/Tag:</p> <p>NCI Übelkeit im Block:</p> <p>Bemerkungen:</p>		

Abb. 2-1 Datenerhebungsbogen zur Datensammlung für diese Untersuchung

### 2.1.4 „Klassifikationsmatrix“

Bei Durchsicht der Patientenakten fiel auf, dass die Dokumentation nicht immer einheitlich war, oder auch in einigen Bereichen fehlte. Um die Auswertung einheitlicher gestalten zu können, wurde eine „Klassifikationsmatrix“ (Tab. 2-2, Tab. 2-3) erstellt, die häufige Formulierungen und Einträge in die NCI-Kriterien überführte.

Zum Teil zeigte sich eine inkonsistente Dokumentation. So wurde beispielsweise im Pflegebericht vermerkt, dass der Patient über starke Übelkeit klagte, in der Tageskurve aber keine Bedarfsmedikation eingefordert wurde.

In diesen Fällen wurde mehr der Freitext sowohl im ärztlichen Verlauf, als auch im Pflegebericht berücksichtigt, da dieser meist ausführlicher und genauer auf die Problematik einging.

Toxizitätsgrad	NCI	Krankenblatt	ärztlicher Verlauf	Pflegebericht
0	Kein Erbrechen	Kein Vermerk	Toxizität Grad 0, kein Vermerk im Freitext	Kein Vermerk bezüglich Erbrechen
1	1x/24h	1 Strich/e/E in der Spalte Erbrechen	Toxizität Grad 1 oder im Freitext Pat. hat einmal erbrochen	Vermerk, dass Pat. einmalig erbrochen hat
2	2-5x/24h	2-5 Striche/e/E in der Spalte Erbrechen	Toxizität Grad 2 oder im Freitext Pat. hat 2 - 5x erbrochen	Vermerk, dass Pat. 2-5x erbrochen hat
3	6 und mehr/24h	6 und mehr Striche/e/E in der Spalte Erbrechen	Toxizität Grad 3 oder im Freitext Pat. hat 6 oder mehr mal erbrochen	Vermerk, dass Pat. 6 oder mehr mal erbrochen hat
4	Lebensbedrohlich	Trat nicht auf	Trat nicht auf	Trat nicht auf
5	Tod	Trat nicht auf	Trat nicht auf	Trat nicht auf

Tab. 2-2 „Klassifikationsmatrix“ Erbrechen

Toxizität	NCI	Krankenblatt	ärztlicher Verlauf	Pflegeberichte
0	Keine Übelkeit	Kein Vermerk	Toxizität Grad 0 und kein Vermerk im Freitext bezüglich Übelkeit	Kein Vermerk oder „Pat. fühlt sich gut“
1	Keinen Appetit	Bedarfsmedikation 1x/24h erhalten	Toxizität Grad 1 und/oder Vermerk im Freitext	„Pat. hat leichte Übelkeit“ „Pat. hat keinen Appetit“ „Pat. fühlt sich unwohl“
2	Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr reduziert, i. v. Flüssigkeitssubstitution unter 24h	Bedarfsmedikation 2 und mehr/24h erhalten i. v. Flüssigkeit unter 24h	Toxizität Grad 2 und/oder Vermerk im Freitext bzgl. Flüssigkeitssubstitution	„Pat. hat starke Übelkeit“ „Pat. isst nicht mehr“
3	Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr inadäquat und die Patienten müssen 24h und länger volumensubstituiert und parenteral ernährt werden	Bedarfsmedikation mehr als 2x/24h und parenterale Ernährung länger als 24h	Toxizität Grad 3 und/oder Vermerk im Freitext bzgl. parenteraler Ernährung	„Pat. hat sehr starke Übelkeit“ „Pat. verweigert Nahrung und Trinken vollständig“
4	Lebensbedrohlich	Trat nicht auf	Trat nicht auf	Trat nicht auf
5	Tod	Trat nicht auf	Trat nicht auf	Trat nicht auf

Tab. 2-3 „Klassifikationsmatrix“ Übelkeit

### 2.1.5 Datenauswertung

Jede Akte wurde nach dem gleichen Prinzip ausgewertet. Zuerst konnte anhand des Therapieübersichtsplans eine erste Übersicht gewonnen werden. Die Daten der einzelnen Therapieblöcke wurden verzeichnet.

Eine Durchsicht der Krankenblätter ergab einen ersten Anhalt für die Problematik des Erbrechens während der stationären Aufenthalte. In den Krankenblättern vermerkt das

Pflegepersonal in der Zeile „Erbrechen“ wie oft der Patient an den einzelnen Tagen erbricht. Es existiert jedoch keine einheitliche Dokumentationsweise. Einige Pflegekräfte dokumentieren einmaliges Erbrechen mit einem Strich, andere mit einem e oder E, oder ein kleines e für wenig Erbrechen und ein großes E für starkes Erbrechen. Daher war es nicht ausreichend, die Erbrechenereignisse in den Krankenblättern zu zählen. Aus den Krankenblättern wurden zusätzlich die fest angesetzten Antiemetika dokumentiert und die Anordnung einer Bedarfsmedikation erfasst. Die Anzahl der Bedarfsmedikationsgaben konnte aus dem Krankenblatt extrahiert werden. Alle Items wurden in dem Datenerhebungsbogen dokumentiert.

Zusätzlich zu den Krankenblättern wurde der ärztliche Bericht gelesen und auf Hinweise auf Übelkeit und Erbrechen überprüft. Die Ärzte des Universitätsklinikums Münster richten sich bei der Einstufung der Toxizitäten nach den Richtlinien der GPOH. Diese stimmen mit den Toxizitätskriterien des NCI, die für die Auswertung dieser Untersuchung als Standard galten, überein. Bei der Durchsicht des ärztlichen Verlaufs ergaben sich teilweise Widersprüche zwischen dem dokumentierten Toxizitätsgrad und dem frei formulierten Text. So kam es vor, dass in der Tabelle der Toxizitäten bei Erbrechen Grad 0 angekreuzt wurde, im Textfeld aber vermerkt wurde, dass der Patient 5 Mal in der Ambulanz erbrochen hat. Fiel dies auf, wurde der Grad zugunsten des frei formulierten Textes geändert und die Änderung auf dem Datenerhebungsbogen notiert.

Zuletzt wurde die Pflegedokumentation auf Episoden von Übelkeit und Erbrechen untersucht. Da es keine standardisierten Formulierungen des Pflegepersonals gibt, wurde eine „Klassifikationsmatrix“ entwickelt, die häufig verwendete Formulierungen in die Toxizitätsgrade „übersetzt“.

Aus diesen drei Komponenten, den Krankenblättern, dem ärztlichen Verlauf und den Pflegeberichten, wurde das endgültige Ergebnis für den jeweiligen Block ermittelt.

### 2.1.6 Definition der Untersuchungsmerkmale

Die Variablen in der Exceltabelle wurden genau definiert. Zur Anonymisierung der Patienten wurde jedem Patienten eine Patientenummer zugeteilt, mit der im weiteren Verlauf gearbeitet wurde.

Als Therapieschema wurden die festgelegten Therapieprotokolle definiert, nach denen die Kinder in Deutschland standardmäßig therapiert werden. Die Therapieschemata, die untersucht wurden, sind in Tabelle 2-1 aufgeführt.

In den verschiedenen Therapieschemata werden die Kinder nach unterschiedlichen Kriterien randomisiert und demnach in unterschiedlichen Zweigen bzw. Subgruppen therapiert. Zum Beispiel bei der ALL-BFM-2000-Studie werden die Subgruppen SR-1, SR-2, MR-1, MR-2, HR- und HR-2 unterschieden.

Das Alter der Kinder wurde für die Auswertung auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose festgelegt.

Das Geschlecht wurde in männlich oder weiblich festgelegt.

Das Datum der einzelnen Protokollabschnitte wurde miterfasst. Es wurde jeweils das Datum des ersten und letzten Tages des jeweiligen Protokollabschnittes notiert.

Die Therapieprotokolle wurden in einzelne Protokollabschnitte unterteilt. Bei der ALL wurde das Protokoll 1 in zwei Protokollabschnitte unterteilt, die Phase 1 und die Phase 2. Der Schnitt erfolgte zu dem Zeitpunkt, an denen sich die Medikamente ändern. Die MTX- Blöcke wurden einzeln ausgewertet und das Protokoll 2 und 3 wurden parallel zum Protokoll 1 jeweils in Phase 1 und Phase 2 unterteilt. Die Dauertherapie wurde separat ausgewertet. Die Unterteilung der anderen Therapieprotokolle in die einzelnen Protokollabschnitte ist dem Anhang zu entnehmen.

Die Medikamente der einzelnen Protokollabschnitte wurden zusammengefasst und kodiert. So werden in der ALL-BFM-2000-Studie im Protokoll 1 Phase 1 Prednisolon,

Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin und L-Asparaginase verabreicht. Die Kombination aus diesen Medikamenten wurde mit der Zahl 1 kodiert.

In einigen Fällen kommt es aufgrund von Toxizitäten der einzelnen Chemotherapeutika vor, dass die Dosierung geändert werden muss, oder ein Zytostatikum durch ein anderes ersetzt wird. Da diese Änderung die Emetogenität beeinflussen kann, wurde eine solche Änderung miterfasst. Es wurde teils nur die  $\frac{1}{2}$  Dosis,  $\frac{1}{3}$  der Dosis,  $\frac{2}{3}$  der Dosis oder ein oder mehrere Chemotherapeutika gar nicht verabreicht. Beispielsweise wurde im Therapieschema Euro-EWING 99 in einigen Fällen in den VAI-Blöcken Actinomycin D gegen Etoposid ausgetauscht. In wenigen Fällen wurde zusätzlich die Dosis des Etoposid auf  $\frac{2}{3}$  der eigentlichen Dosis reduziert.

Fast alle Patienten die mit Chemotherapeutika behandelt werden, erhalten ein fest angesetztes Antiemetikum. Dieses fest angesetzte Medikament wurde als Präemptivantiemetikum erfasst. Im Datenerhebungsbogen wurde dokumentiert, in welcher Reihenfolge die Antiemetika verordnet wurden. Wenn ein Patient zunächst nur ein Antiemetikum erhielt und nach zwei Tagen ein oder mehrere weitere Antiemetika verordnet wurden, wurde die Reihenfolge der Anordnungen miterfasst und mit Datum der Verordnung dokumentiert. Die verordneten Antiemetika waren Ondansetron, Dexamethason, Metoclopramid und Aprepitant.

Zusätzlich konnten die meisten Patienten auf eine Bedarfsmedikation zurückgreifen, falls sich trotz Präemptivantiemetikum Übelkeit und Erbrechen entwickelten. Diese Medikation wurde vom behandelnden Arzt im Krankenblatt verordnet. Im Unterschied zur Präemptivmedikation wird dieses Medikament nur verabreicht, wenn sich trotz fest angeordneter Antiemetikatherapie Übelkeit und/oder Erbrechen entwickelt. Als Bedarfsantiemetika wurden Dimenhydrinat, Metoclopramid und Domperidon verabreicht.

Bei allen Patienten wurde im Datenerhebungsbogen dokumentiert, wie häufig die Bedarfsmedikation pro Tag eingefordert wurde. Es wurde unterteilt in kein Bedarf, 1 Mal/24h und 2 Mal und mehr/24h.

Die Einstufung des Toxizitätsgrades des Erbrechen wurde nach den NCI-Kriterien vorgenommen:

- Grad 0: kein Erbrechen
- Grad 1: 1 Episode Erbrechen pro 24 Stunden  
Eine Episode ist definiert als einmaliges Erbrechen oder mehrfaches Erbrechen innerhalb von 5 Minuten.
- Grad 2: 2 - 5 Episoden pro 24 Stunden
- Grad 3: 6 und mehr Episoden pro 24 Stunden
- Grad 4: lebensbedrohlicher Zustand durch Erbrechen
- Grad 5: Tod durch Erbrechen

Die Erhebung der Toxizitäten erfolgte nach Therapieblöcken. Dabei wird ein Therapieblock als jeweils ein Protokollabschnitt definiert.

Die Übelkeit wurde ebenfalls nach den Kriterien des NCI eingestuft:

- Grad 0: keine Übelkeit
- Grad 1: kein Appetit, aber Nahrungsaufnahme ausreichend
- Grad 2: Nahrungsaufnahme unzureichend, i. v. - Flüssigkeit weniger als 24 h
- Grad 3: Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr inadäquat i. v. - Flüssigkeit länger als 24 h und / oder parenterale Ernährung
- Grad 4: lebensbedrohlicher Zustand durch Übelkeit
- Grad 5: Tod durch Übelkeit.

In einigen Fällen lag eine Diskrepanz zwischen dokumentierter Toxizität und freitextlicher Notiz in der ärztlichen Dokumentation vor. In den Datenerhebungsbögen wurde die Gradeinteilung nach Maßgabe des Freitextes unter Zuhilfenahme der Klassifikationsmatrix korrigiert und die Änderung in der Tabelle dokumentiert.

Am Ende wurde der höchste NCI Grad aller Therapieblöcke erfasst. Dies erfolgte sowohl für das Erbrechen, als auch für die Übelkeit.

Das Therapieende wurde in der Tabelle festgehalten. Außerdem wurde das Therapieende als der Zeitpunkt festgelegt, an dem die Therapie vollständig abgeschlossen war. Bei



der ALL beispielsweise ist das Therapieende der letzte Tag der Dauertherapie. Bei den Therapieprotokollen, in denen keine Dauertherapie erfolgte, wurde der letzte Tag des letzten Chemotherapiezyklus als Therapieende gesetzt.

### **2.1.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte mittels des Statistikprogrammes SPSS Version 16.0 und des Datenverarbeitungsprogrammes Microsoft Office Excel 2003. Mittels SPSS wurden vor allem Häufigkeiten berechnet und Daten in Kreuztabellen in Beziehung gesetzt. Die hier aufgeführten Diagramme wurden mit Excel erstellt. In dieser Studie wurden die Daten von 50 Kindern erfasst. Aufgrund der verschiedenen Krankheitsentitäten ist die Anzahl der Kinder mit den unterschiedlichen Erkrankungen sehr gering. Daher erwies sich eine vergleichende biometrische Auswertung als wenig sinnvoll. Es wurde daher eine rein deskriptive Analyse der Daten durchgeführt, auf eine komparative Analyse mit Signifikanzberechnung jedoch verzichtet. Die hier durchgeführten Untersuchungen geben somit eine Abschätzung der quantitativen Dimension des Problems. Dies müsste in größer angelegten Studien verifiziert oder widerlegt werden.

### 3 Ergebnis

#### 3.1 Alle Ergebnisse bezogen auf das Gesamtkollektiv

Es wurden die Daten von 50 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren retrospektiv anhand ihrer Patientenakten untersucht. Das Patientenkollektiv umfasst 22 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, 4 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, 4 Patienten mit Osteosarkomen, 8 Patienten mit EWING-Sarkomen, 4 Patienten mit Wilms-Tumoren und 4 Patienten mit Neuroblastomen. Zudem wurde je ein Patient mit myeloproliferativem Syndrom, mit einem atypischen, teratoiden, rhabdoiden Tumor, mit Weichteilsarkom und mit einem anaplastischen Oligoastrocytom erfasst. Diese 4 Patienten wurden individuell behandelt. Die anderen Patienten wurden nach den der Grundkrankheit entsprechenden Therapieschemata behandelt. (Tab. 3-1)

Erkrankung/Therapieschema	Anzahl (n)
ALL/ALL-BFM-2000	22
AML/ AML-BFM-2004	4
Osteosarkom/Euramos 1	4
Ewingsarkom/Euro-E.W.I.N.G. 99	8
Wilmstumor/ SIOP-2001/GPOH	4
Neuroblastom/ NB 2004	4
Sonstige/individuell	4

Tab. 3-1 Anzahl der ausgewerteten Patienten bezogen auf die jeweiligen Erkrankungen und das dazugehörige Therapieschema

Die Geschlechterverteilung liegt bei 60% Jungen (n=30) und 40% Mädchen (n=20). Der Altersmedian der Kinder beträgt 9 Jahre (Mittelwert 8 Jahre; range 6 Monate – 16 Jahre). Diese 50 Kinder erhielten insgesamt 574 Blöcke Chemotherapie. Die einzelnen Kinder erhielten während ihrer gesamten Therapie zwischen 1 und 33 Blöcken (Median 7,0; Mittelwert 8,21). Die Patientencharakteristika werden in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Patientennummer	Anzahl Blöcke	Geschlecht	Alter bei Erstdiagnose in Jahren	Therapieschema	höchster NCI-Grad Erbrechen	höchster NCI-Grad Übelkeit
1	11	w	12	ALL-BFM-2000	2	2
2	12	m	4	ALL-BFM-2000	2	0
3	9	w	11	ALL-BFM-2000	2	3
4	9	w	11	ALL-BFM-2000	1	1
5	9	m	16	ALL-BFM-2000	1	1
6	9	m	1	ALL-BFM-2000	1	0
7	9	m	10	ALL-BFM-2000	2	1
8	11	m	13	ALL-BFM-2000	3	3
9	9	w	2	ALL-BFM-2000	2	0
10	14	m	< 1	ALL-BFM-2000/ALL-REZ-BFM-2002	2	1
11	9	m	4	ALL-BFM-2000	2	1
12	3	m	< 1	NB 2004	1	1
13	1	m	< 1	NB 2004	1	0
14	13	m	11	NB 2004	2	2
15	5	m	5	NB 2004	2	2
16	19	m	4	SIOP-2001/GPOH	2	2
17	8	w	3	SIOP-2001/GPOH	2	0
18	5	w	5	SIOP-2001/GPOH	0	0
19	33	m	1	SIOP-2001/GPOH	2	2
20	18	w	15	EURAMOS 1	2	3
21	18	m	15	EURAMOS 1	2	2
22	28	m	< 1	Individuell in Anlehnung an IRS III	2	2
23	27	m	< 1	HIT 2002/ Individuell	2	2
24	1	m	< 1	ARA-C bei myeloproliferativem Syndrom	0	0
25	10	m	1	CWS-2002-P	2	1
26	11	w	1	AML-BFM-2004/AML-relapsed	2	2
27	19	m	12	EURAMOS 1	2	3
28	20	w	12	Euro-EWING 99	2	2

29	14	w	13	Euro-EWING 99	2	2
30	2	w	15	Euro-EWING 99	2	2
31	9	m	2	ALL-BFM-2000	1	0
32	9	m	8	ALL-BFM-2000	3	2
33	4	m	11	AML-BFM-2004/	2	3
34	6	w	7	AML-BFM-2004/	3	2
35	6	m	15	AML-BFM-2004/	1	2
36	12	m	11	ALL-BFM-2000	2	2
37	9	w	16	ALL-BFM-2000	2	3
38	9	w	11	ALL-BFM-2000	1	2
39	9	w	2	ALL-BFM-2000	2	2
40	9	m	12	ALL-BFM-2000	2	2
41	9	m	3	ALL-BFM-2000	2	1
42	14	w	15	Euro-EWING 99	2	2
43	9	m	2	ALL-BFM-2000	2	0
44	15	m	10	Euro-EWING 99	3	2
45	20	w	14	EURAMOS 1	2	2
46	9	w	10	Euro-EWING 99	2	2
47	18	w	16	Euro-EWING 99	2	3
48	9	w	5	ALL-BFM-2000	2	2
49	15	m	3	Euro-EWING 99	0	1
50	9	m	5	ALL-BFM-2000	2	2

Tab. 3-2 Patientencharakteristika

Das am häufigsten eingesetzte Antiemetikum war Ondansetron (Zofran®). Es wurde in 454 Blöcken (79%) verabreicht. Am zweithäufigsten wurde Dexamethason (Fortecortin®) in 102 Blöcken (18%) eingesetzt. Alle 50 Kinder wurden mindestens einmal in ihrem Therapieverlauf antiemetisch behandelt. 19 Kinder (38%) wurden mindestens einmal während ihres Therapieverlaufes mit einer Kombination aus zwei Antiemetika behandelt. 14 Kinder (28%) wurden mindestens einmal während ihrer Therapie mit einer Kombination aus drei Antiemetika behandelt. Zwei Kinder (4 %) wurden während eines Blockes mit vier Antiemetika behandelt. In 113 von 574 Blöcken (20%) wurden keine Antiemetika fest verordnet, in 6 Blöcken fehlte die Dokumentation. Die fehlende Dokumentation betraf ausschließlich die Dauertherapie. Der Therapieblock, in dem am seltensten Antiemetika fest verordnet wurden, war der V-Block im Therapieschema SIOP-2001/GPOH. Im Therapieschema ALL-BFM-2000 wurden ebenfalls in einigen Therapieabschnitten nur selten Antiemetika fest angeordnet. Dazu gehörten die Dauertherapie, das Protokoll 1 Phase 1 und das Protokoll 3 Phase 2. In den 113 Blöcken, die nicht antiemetisch behandelt wurden, wurden in 95 Blöcken (84%) kein Erbrechen und keine Übelkeit dokumentiert. Erbrechen Grad 1 trat in 10 Blöcken (9%) auf, in 5 Blö-

cken (4%) Erbrechen Grad 2. In 8 Blöcken (7%) trat Übelkeit Grad 1 auf, in 7 Blöcken Übelkeit Grad 2.

Insgesamt trat in 89 von 574 Blöcken (16%) Erbrechen Grad 1 nach NCI auf. In 104 von 574 Blöcken (18%) litten die Kinder an Grad 2 Erbrechen und in 7 von 574 Blöcken (1%) an Erbrechen Grad 3. (Abb. 3-1)

Übelkeit Grad 1 nach NCI trat in 98 Blöcken (17%) auf, Grad 2 in 117 Blöcken (20%) und Grad 3 in 10 Blöcken (2%). Grad 4 und 5 war weder bei Übelkeit noch bei Erbrechen dokumentiert. (Abb. 3-2)

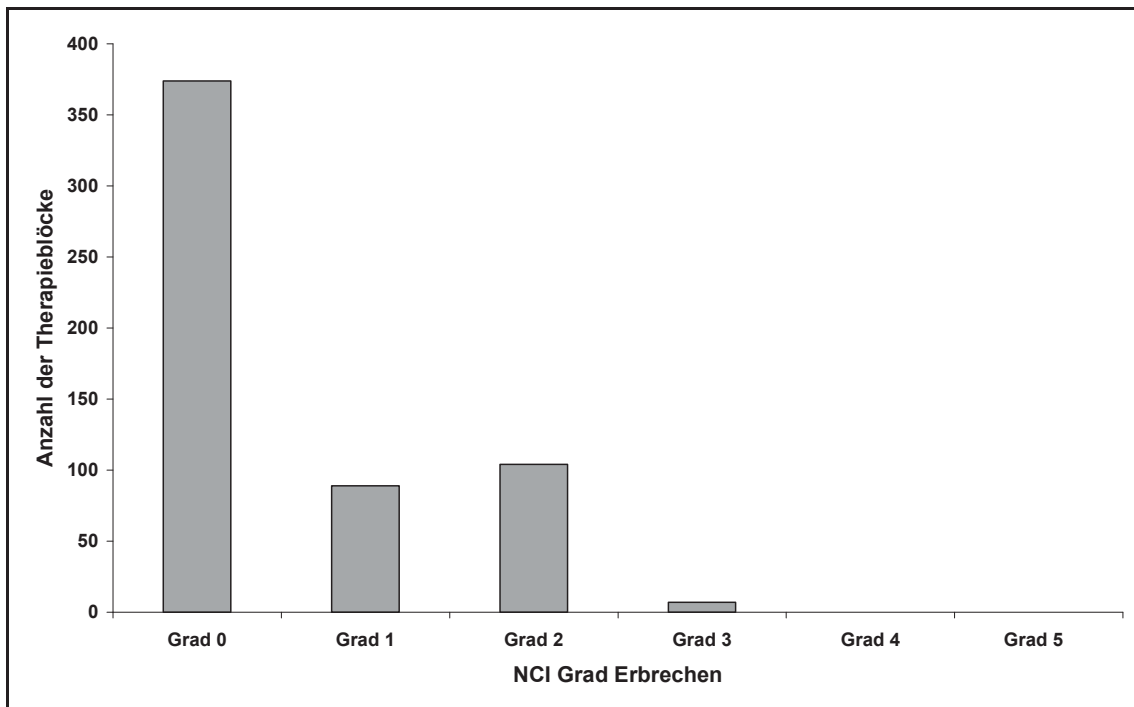


Abb. 3-1 Häufigkeitsverteilung der NCI Grade für den Parameter Erbrechen bezogen auf das Gesamtkollektiv

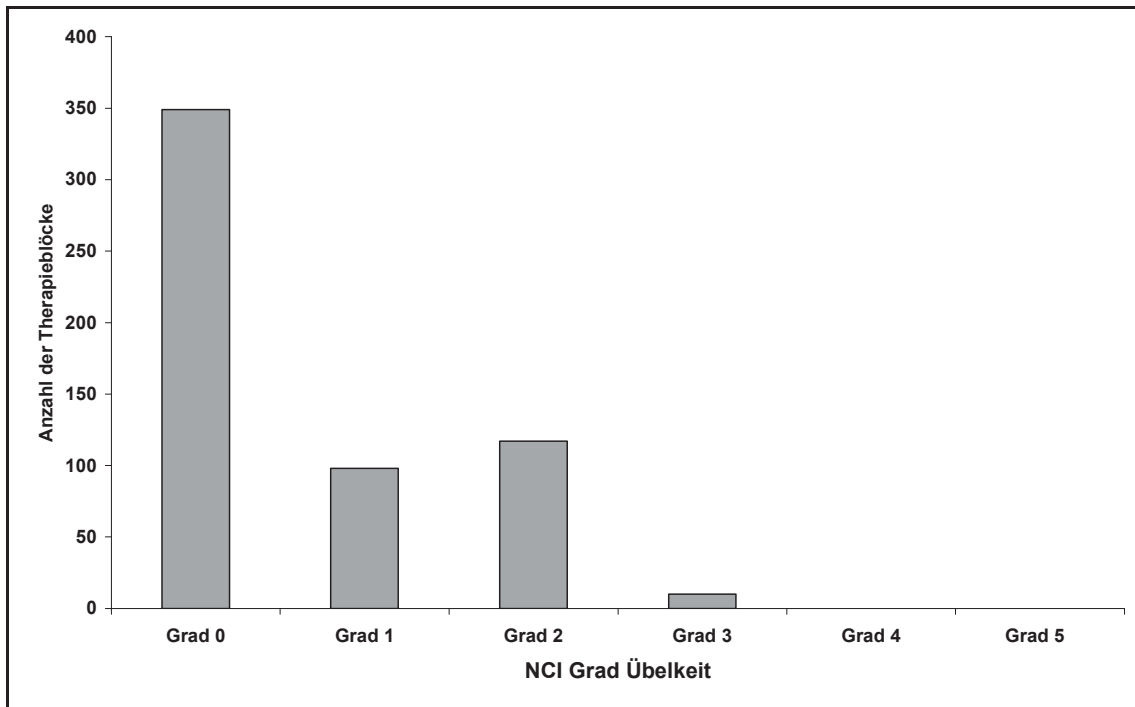


Abb. 3-2 Häufigkeitsverteilung der NCI Grade für den Parameter Übelkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv

### 3.1.1.1 Erbrechen

Bezogen auf die Gesamttherapie gab es 2 Kinder (4%), die nie unter Erbrechen litten. Bei 8 Kindern (16%) trat im Verlauf der gesamten Therapie mindestens einmal Erbrechen Grad 1 auf, aber nicht höher. Bei 36 Kindern (72%) wurde mindestens einmal Erbrechen Grad 2 während ihrer Therapie dokumentiert und bei 4 Kindern (8%) trat mindestens einmal pro Therapie Erbrechen Grad 3 auf. (Abb. 3-3)

### 3.1.1.2 Übelkeit

9 Kinder (18%) litten während der gesamten Therapie nie unter Übelkeit. 9 Kinder (18%) hatten mindestens einmal Übelkeit Grad 1. 25 Kinder (50%) litten unter Übelkeit Grad 2 und bei 7 Kindern (14%) wurde mindestens einmal im Verlauf der gesamten Therapie Übelkeit Grad 3 dokumentiert. (Abb. 3-4)

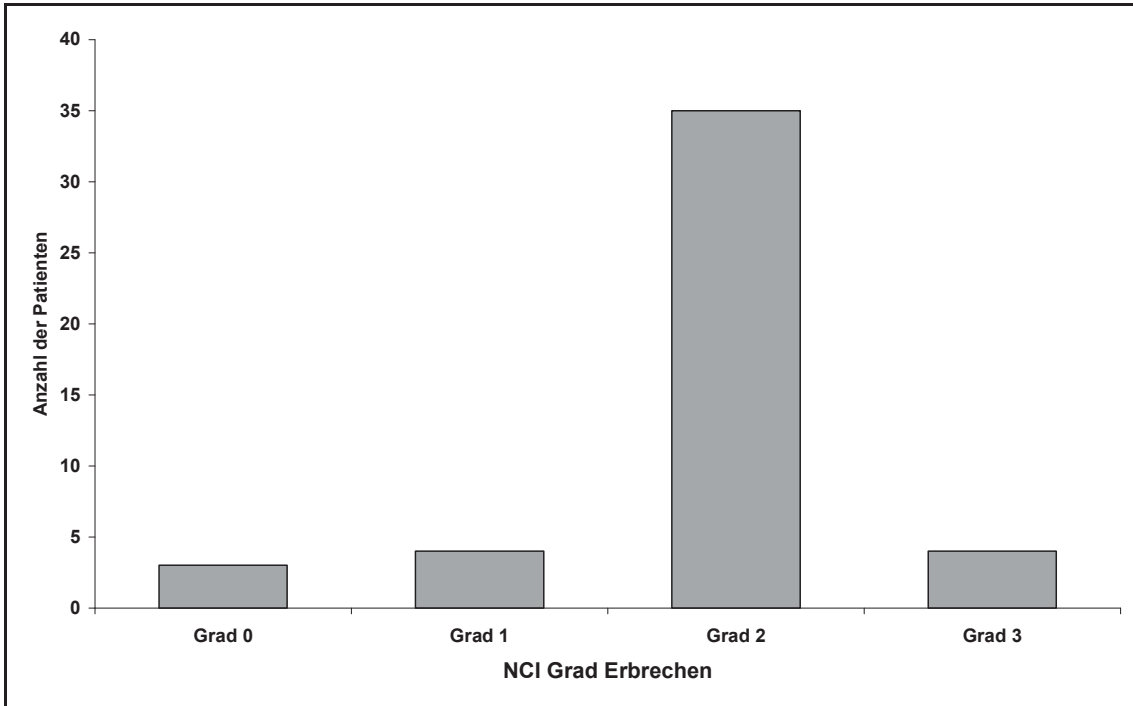


Abb. 3-3 Anzahl der Patienten bezogen auf den höchsten NCI-Grad für den Parameter Erbrechen während der gesamten Therapie

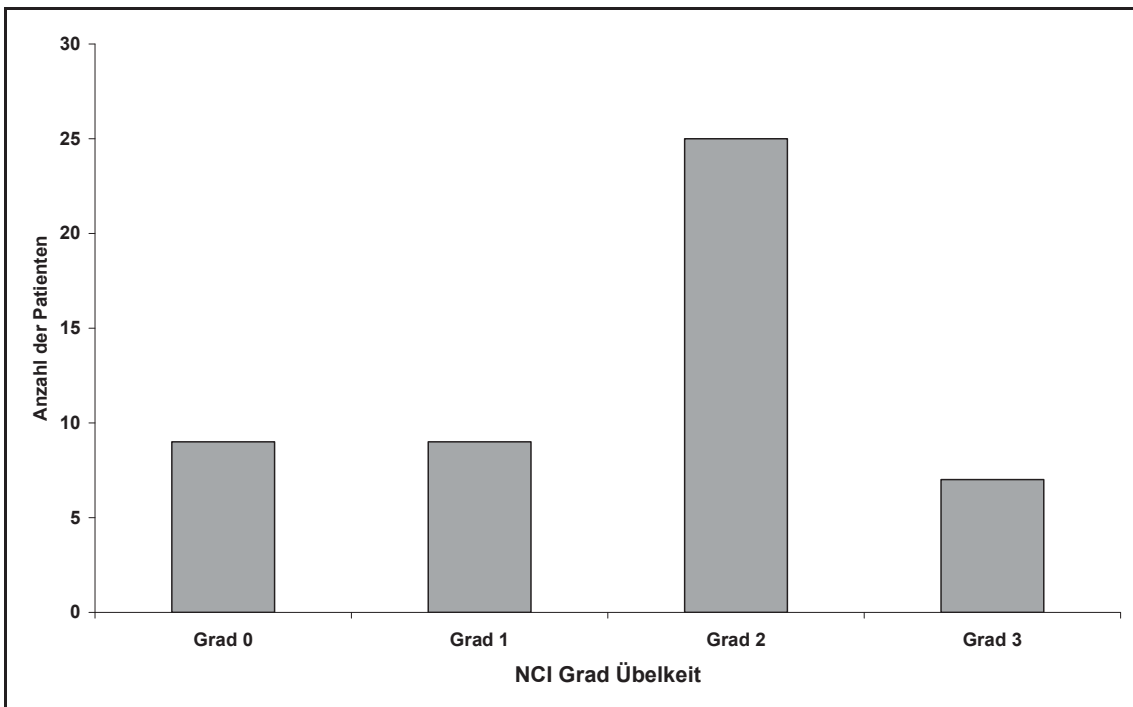


Abb. 3-4 Anzahl der Patienten bezogen auf den höchsten NCI-Grad für den Parameter Übelkeit während der gesamten Therapie

### 3.1.2 Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen

Mädchen zeigten mehr Probleme mit CINV als Jungen. In 70% der Blöcke litten Jungen gar nicht unter Erbrechen, wohingegen dies bei den Mädchen in 55% der Blöcke der Fall war. In 2% der Blöcke ereignete sich bei Jungen Erbrechen Grad 3, bei den Mädchen in 0,5%. Erbrechen Grad 2 wurde bei den Mädchen in 26% der Blöcke und bei den Jungen in 14% der Blöcke dokumentiert.

Bezogen auf den Parameter Übelkeit wird dieser Unterschied deutlicher. In 69% der Blöcke litten die Jungen gar nicht an Übelkeit, bei den Mädchen in 45% der Blöcke. Übelkeit Grad 1 wiesen Jungen in 17% und Mädchen in 19% auf. Übelkeit Grad 2 zeigte sich in 32% der Blöcke bei den Mädchen und in 14% der Blöcke bei den Jungen. Auch Übelkeit Grad 3 trat bei den Mädchen häufiger auf als bei den Jungen (4% vs. 1%).

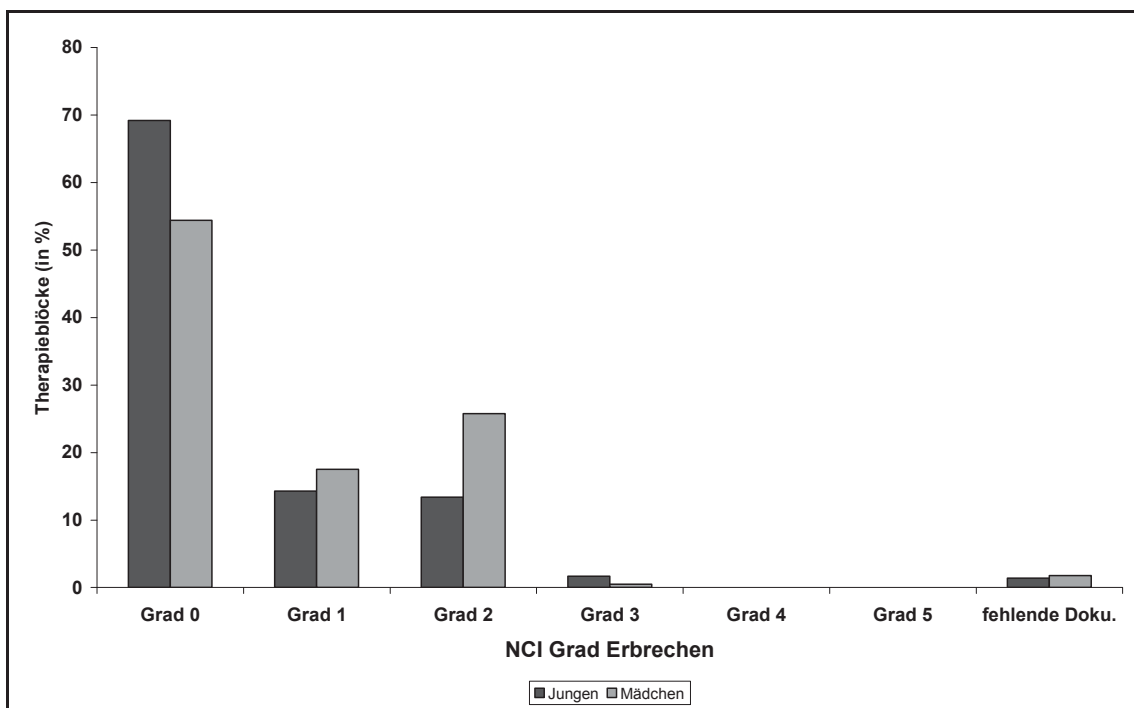


Abb.3-5 Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Geschlecht



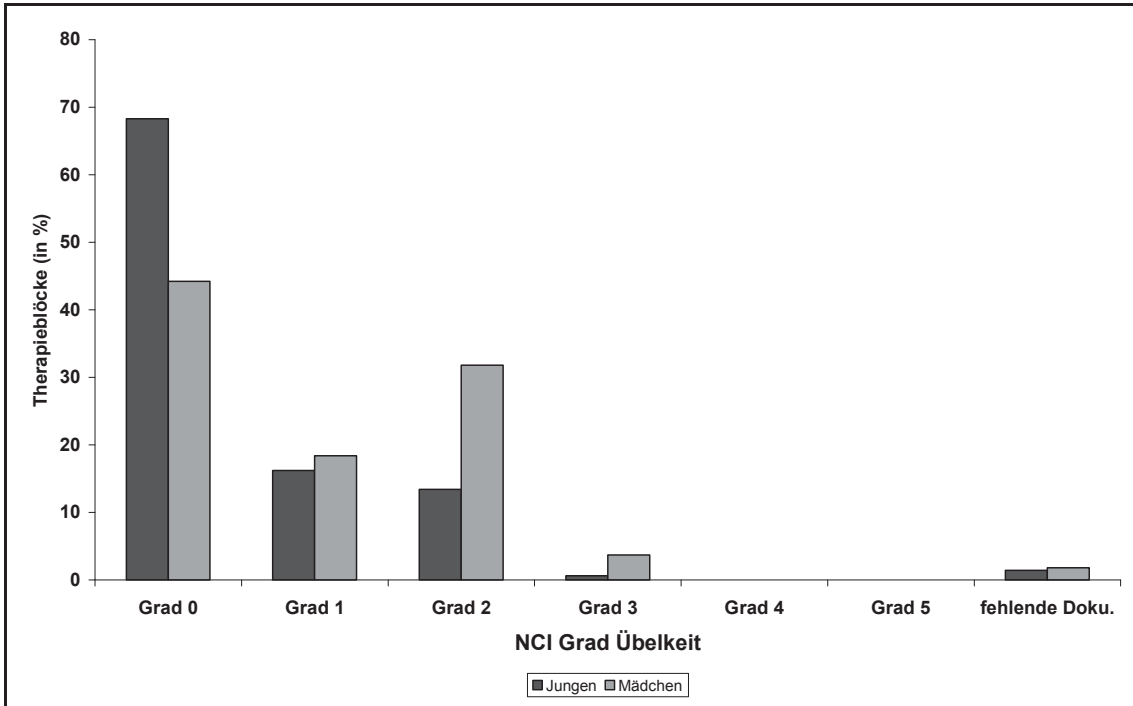


Abb.3-6 Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Geschlecht

Die Bedarfsmedikation wurde den Mädchen in höherem Maße verabreicht. In 11% der gesamten Blöcke erhielten die Jungen ihre Bedarfsmedikation. Bei den Mädchen wurde in 32% der Blöcke eine Bedarfsmedikation verabreicht. In 9% der Blöcke forderten die Mädchen 2 oder mehr Mal /24 Stunden ihre Bedarfsmedikamente ein. Bei den Jungen war es 1% der Blöcke. (Abb. 3-7)

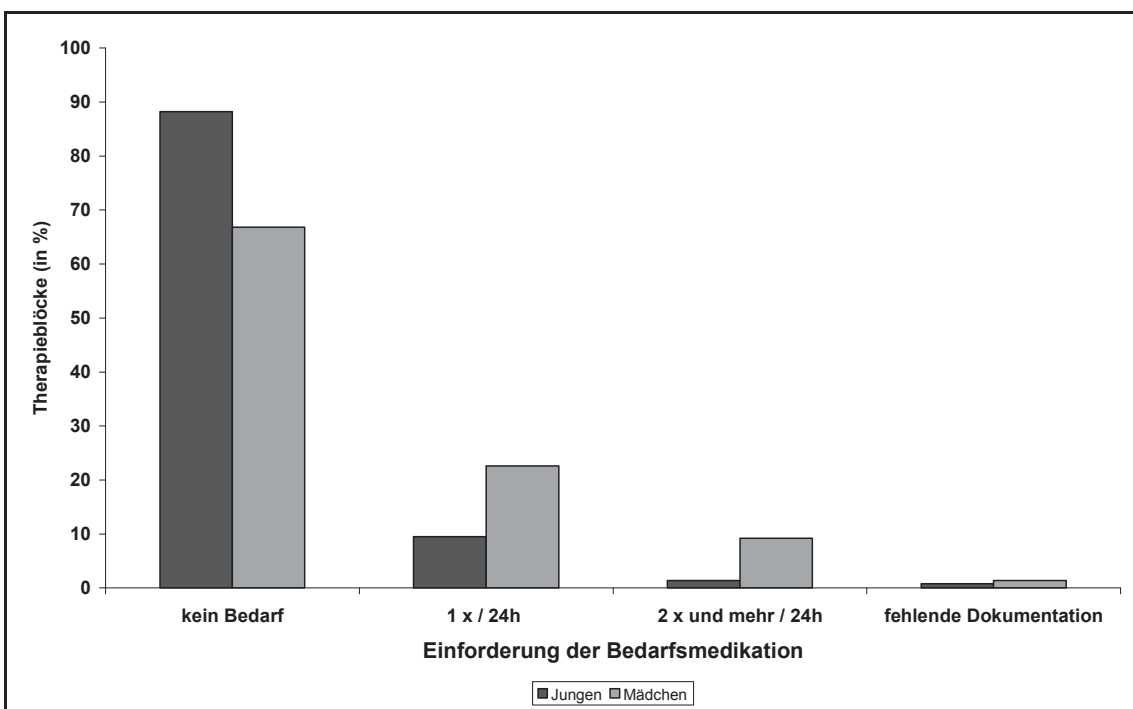


Abb. 3-7: Häufigkeit der Einforderung der Bedarfsmedikation bei Mädchen und Jungen

### 3.1.3 Besonderheiten bei der Altersverteilung

Die älteren Kinder zeigten größere Probleme mit CINV, als die jüngeren. Es zeichnete sich eine Altersmarke bei 7 Jahren ab. Jüngere Kinder erbrachen seltener, Grad 3 Erbrechen kam in dieser Altersklasse nicht vor.

Bei der Übelkeit zeigte sich ebenfalls ein Unterschied in der Altersverteilung. Bis zum Alter von 7 Jahren überwog Übelkeit Grad 0. Ab dem 7. Lebensjahr kam es zu einem Anstieg der Episoden von Übelkeit.

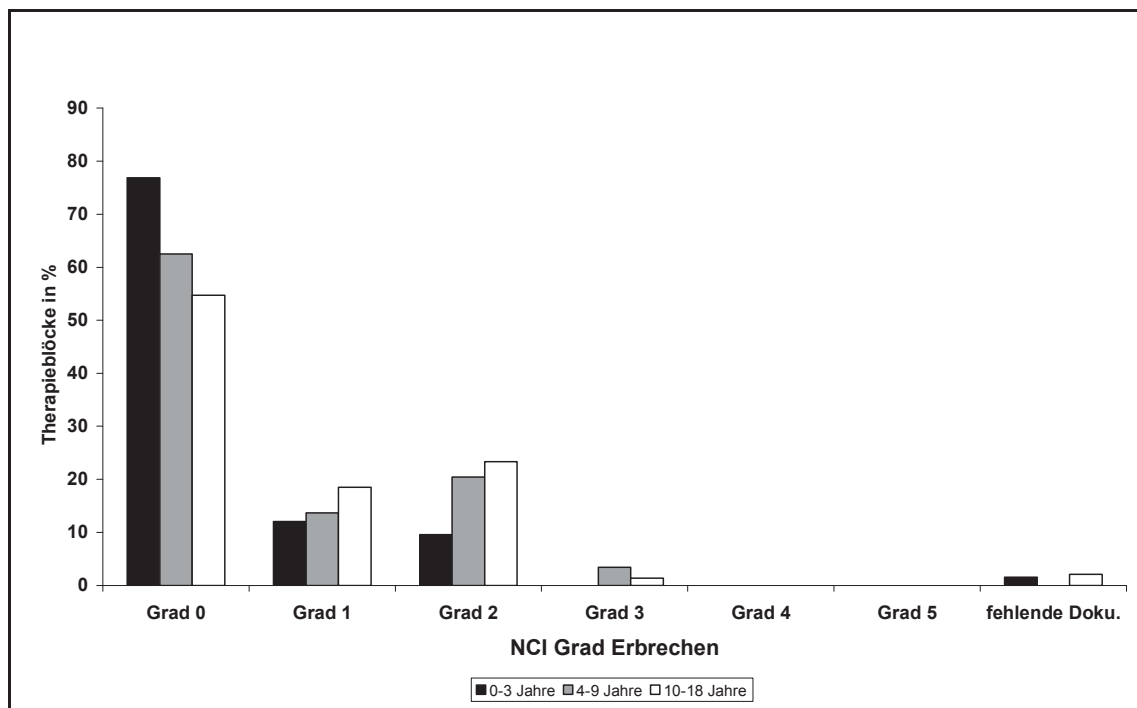


Abb. 3-8 Altersverteilung 0 – 3 Jahre (schwarz), 4 – 9 Jahre (grau) und 10 – 18 Jahre (weiß), NCI Erbrechen bezogen auf das Gesamtkollektiv

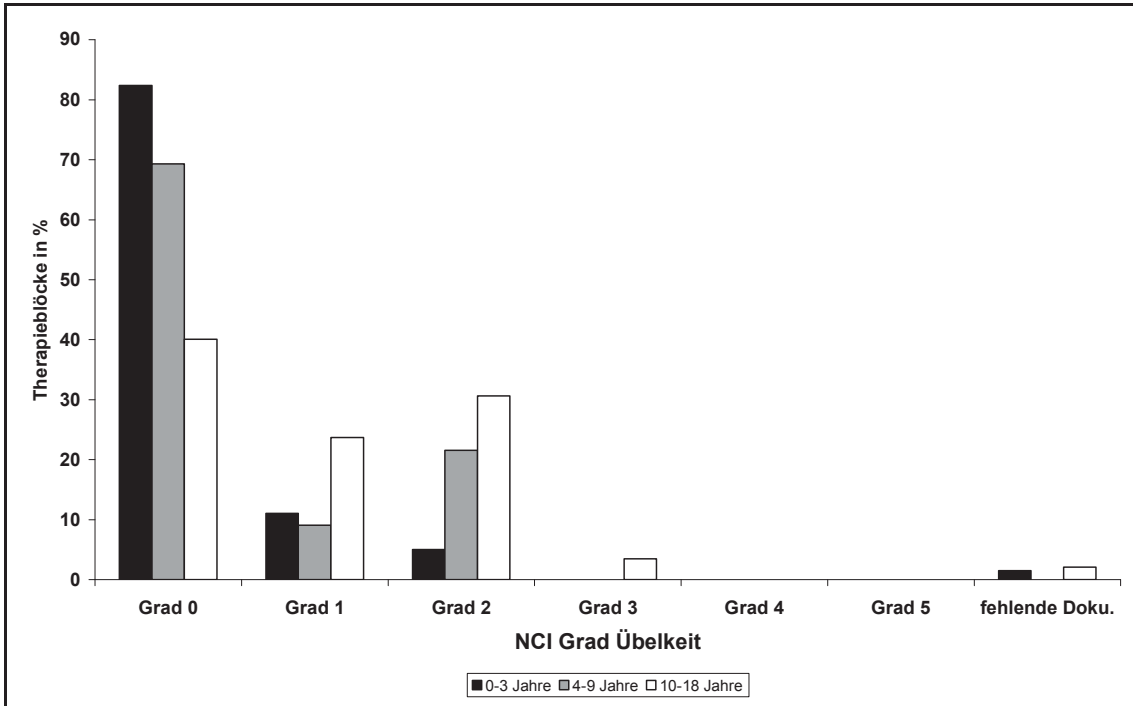


Abb. 3-9 Altersverteilung 0 – 3 Jahre (schwarz), 4 – 9 Jahre (grau) und 10 – 18 Jahre (weiß), NCI Übelkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv

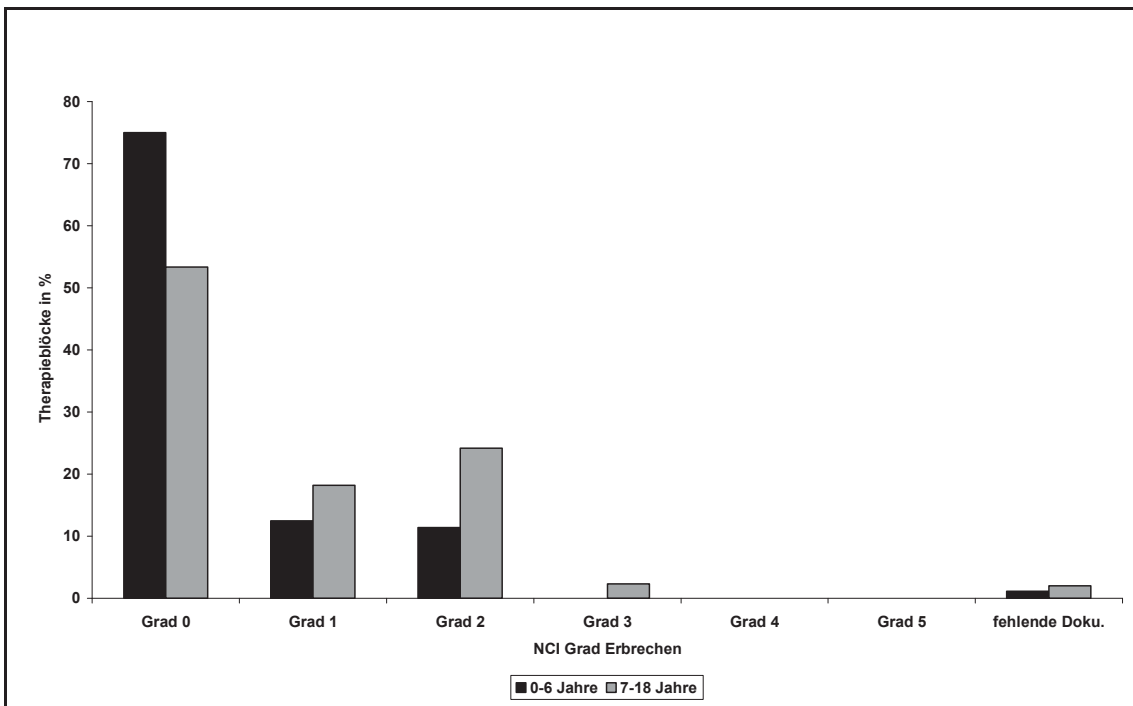


Abb. 3-10 Altersverteilung 0 – 6 Jahre (schwarz) und 7 – 18 Jahre (grau), NCI Erbrechen bezogen auf das Gesamtkollektiv

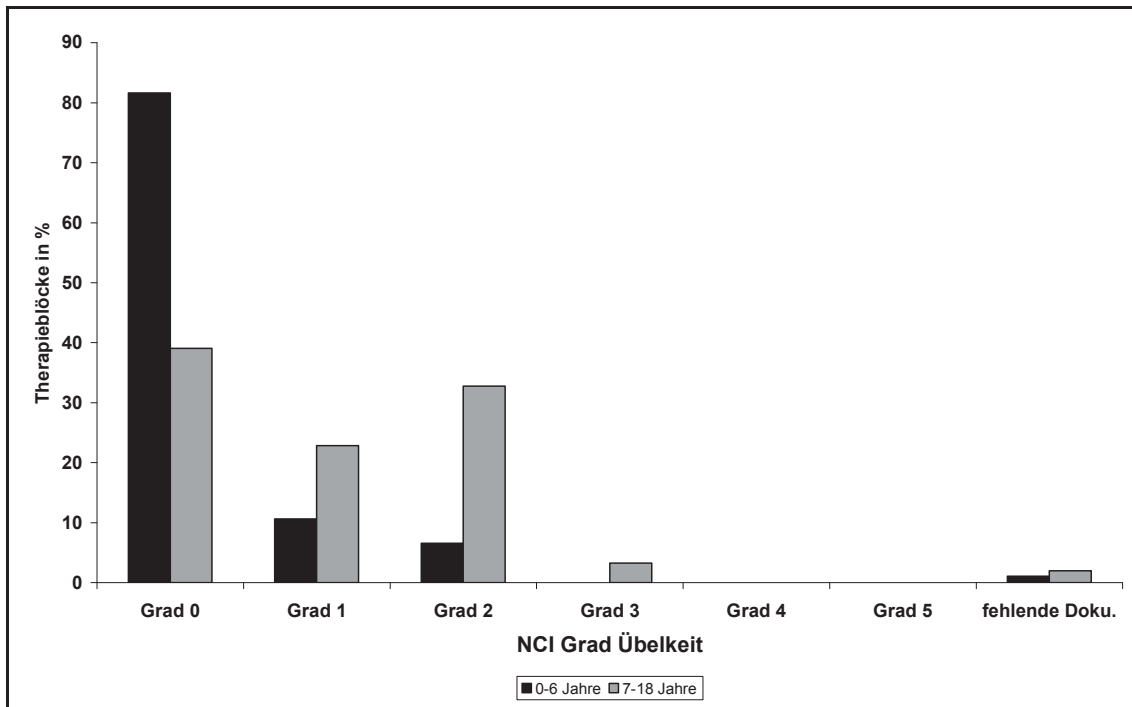


Abb. 3-11 Altersverteilung 0 – 6 Jahre (schwarz) und 7 – 18 Jahre (grau), NCI Übelkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv

In den unterschiedlichen Altersklassen traten verschiedene Tumorentitäten gehäuft auf. Bei der ALL ist die Verteilung sehr homogen, elf Kinder waren jünger als sieben Jahre und elf Kinder waren sieben Jahre und älter. Bei der AML war die Altersverteilung ebenfalls mit jeweils zwei Kindern unter sieben Jahren und zwei Kindern älter als sieben Jahren ausgeglichen. Bei den Knochentumoren lag die Verteilung anders. Von den 12 Kindern mit Knochentumoren waren 11 Kinder älter als sieben Jahre. Ein Kind mit einem Ewing-Tumor war jünger als sieben Jahre. Im Gegensatz dazu waren die Kinder mit Wilmstumoren und Neuroblastomen jünger. Ein Kind mit einem Neuroblastom war älter als sieben Jahre. Die in dieser Untersuchung eingeschlossenen Kinder mit Wilmstumoren waren alle jünger als sieben Jahre.

In der Therapie des Neuroblastoms wird im Therapieblock N5 Cisplatin in Kombination mit Etoposid und Vindesin eingesetzt, im Therapieblock N6 eine Kombination aus Vincristin, Dacarbazin, Ifosfamid und Doxorubicin. Diese zwei Therapieblöcke waren die in dieser Untersuchung am häufigsten erfassten Therapieblöcke im Therapieschema NB 2004. In der Therapie der Wilmstumoren wurden ebenfalls zwei Therapieblöcke am häufigsten untersucht, zum einen der AV-Block, in dem Actinomycin D mit Vincristin

kombiniert wird, zum anderen der V-Block, in dem Vincristin als Monotherapie zum Einsatz kommt.

Die Therapie des Ewing-Sarkoms besteht vor allem aus drei unterschiedlichen Kombinationen. Die VIDE-Blöcke, in denen Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid kombiniert wird, die VAI-Blöcke, in denen Vincristin mit Actinomycin D und Ifosfamid kombiniert wird und die VAC-Blöcke, in denen Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid zum Einsatz kommen. Das Osteosarkom wird nach dem Therapieschema Euramos-1 behandelt. Dabei wiederholen sich vor allem drei unterschiedliche Therapieblöcke. Zum einen der AP-Block, der Cisplatin und Doxorubicin beinhaltet, zum anderen der M-Block, bestehend aus Methotrexat, und der A-Block, in dem Doxorubicin verabreicht wird.

Sowohl bei den Therapieschemata, die eher bei den jüngeren Kindern unter sieben Jahren zum Einsatz kommen, als auch bei den Therapieschemata, mit denen die älteren Kinder behandelt werden, sind hoch emetogene Substanzen enthalten.

Unter der Behandlung mit vier Therapieschemata zeigten die Kinder verstärkt Übelkeit und Erbrechen. Dabei handelte es sich um die Therapieschemata Euro EWING 99, EURAMOS1, ALL-BFM 2000 und AML-BFM 2004. Diese werden im Weiteren genauer behandelt.

## **3.2 Ergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieschemata**

### **3.2.1 ALL-BFM 2000**

Es wurde die vollständige Behandlungsphase von 22 Kindern ausgewertet, die im Zeitraum August 2006 bis September 2007 ihre Therapie beendeten. Ein Patient wurde zwei Blöcke nach dem Therapieschema ALL-BFM-2000 behandelt, danach wurde die Diagnose revidiert und die weitere Behandlung erfolgte nach dem Therapieprotokoll NB 2004. Da dieser Patient nur zwei Therapieblöcke erhielt, wurde er in der Auswertung der ALL nicht berücksichtigt. Die Patienten erhielten insgesamt 208 Blöcke Chemotherapie (Mittelwert 9,45; Median 9,0; range 9 – 12). Der Altersmedian liegt bei 6,5 Jahren (Mittelwert 7,45 Jahre; range 1 10/12 – 16 6/12). Das Kollektiv umfasst 14 Jungen (64%) und 8 Mädchen (36%).

Das am häufigsten eingesetzte Antiemetikum war Ondansetron (Zofran<sup>®</sup>). Es wurde in 141 von 208 Blöcken (68%) verabreicht. Ein Patient bekam zusätzlich in 4 Blöcken Dexamethason (Fortecortin<sup>®</sup>), in einem Block als drittes Antiemetikum Metoclopramid. Dieser Patient wurde nach dem High risk Protokoll behandelt. Zwei weitere Kinder wurden zusätzlich zum Ondansetron in je zwei Blöcken mit Metoclopramid behandelt. Zwei dieser Kinder waren männlich, eines weiblich. In 61 Blöcken wurden die Kinder nicht antiemetisch behandelt. In 6 Blöcken wurde die Antiemese nicht dokumentiert. Dies betraf ausschließlich die Dauertherapie.

#### **3.2.1.1 Erbrechen**

In 131 von 208 Blöcken (63%) waren die Kinder frei von Erbrechen. Zu Erbrechen Grad 1 kam es in 32 von 208 Blöcken (15%). In 34 von 208 Blöcken (16%) litten die Kinder unter Grad 2 Erbrechen. In 3 von 208 Blöcken (1%) erbrachen die Kinder 6 Mal und häufiger/24 Stunden. In 8 Blöcken war das Erbrechen nicht dokumentiert. Auch hierbei handelte es sich ausschließlich um Daten während der Dauertherapie.

### 3.2.1.2 Übelkeit

In 134 von 208 Blöcken (65%) hatten die Kinder keine Übelkeit. In 32 Blöcken (15%) gaben die Kinder leichte Übelkeit (entsprechend Grad 1) an. Übelkeit Grad 2 gaben die Kinder in 30 von 208 Blöcken (14%) an. In 3 von 208 Blöcken (1%) litten die Kinder unter Grad 3 Übelkeit. Bei der Dokumentation der Übelkeit fehlten 8 Blöcke im Rahmen der Dauertherapie.

Bei dem Vergleich zwischen Jungen und Mädchen zeigte sich, dass die Mädchen mehr unter Erbrechen litten, als die Jungen. Die Jungen gaben in 12% der Blöcke Grad 2 Erbrechen an, Mädchen in 26%.

Für 73% der Blöcke gaben die Jungen keine Übelkeit an. Bei den Mädchen waren es 57% der Blöcke. Unter leichter Übelkeit litten sowohl Jungen als auch Mädchen in etwa gleich häufig: 16% (Jungen) und 16% (Mädchen). Bei Übelkeit Grad 2 ist der Unterschied deutlich. Jungen äußerten in 10% der Blöcke starke Übelkeit und Mädchen in 24%. Grad 3 Übelkeit trat bei Mädchen mit 3% häufiger auf als bei Jungen (1%).

Das am häufigsten eingesetzte Bedarfsmedikament war Dimenhydrinat (Vomex<sup>®</sup>). Es wurde in 19 Blöcken als Bedarfsmedikament angeordnet. Weiter wurde Ondansetron in 7 Blöcken und Metoclopramid in 4 Blöcken als Bedarfsmedikament eingesetzt. In 18 Blöcken forderten die Kinder ihre Bedarfsmedikation 1 Mal /24 Stunden ein, in 7 Blöcken 2 Mal und mehr/24 Stunden.

Die Kinder ab 7 Jahren erbrachen häufiger, als die jüngeren Kinder. Die Kinder im Alter von 1 bis 6 Jahren erbrachen in 26% der Blöcke, davon 15% Grad 1 und 11% Grad 2. Die kleineren Kinder waren somit in 74% der Blöcke nicht von Erbrechen betroffen. In 57% der Blöcke waren die Kinder von 7 Jahren und älter frei von Erbrechen. In 18% erbrachen die Kinder 1 Mal /24 Stunden und in 22% der Blöcke 2 bis 5 Mal/24 Stunden. In 3% der Blöcke litten sie unter Grad 3 Erbrechen.

Bei den Kindern bis 7 Jahren tritt Übelkeit nur selten auf. In 6% der Blöcke gaben die Kinder leichte Übelkeit und in 5% der Blöcke starke Übelkeit an. Bei den Kindern ab 7

Jahren und älter wurde in 54% der Blöcke Übelkeit angegeben. Somit waren die Kinder in weniger als der Hälfte der Blöcke (46%) frei von Übelkeit. In 26% der Blöcke wurde leichte Übelkeit angegeben, in 25% der Blöcke starke Übelkeit und in 3% der Blöcke litten die Kinder unter Grad 3 Übelkeit.

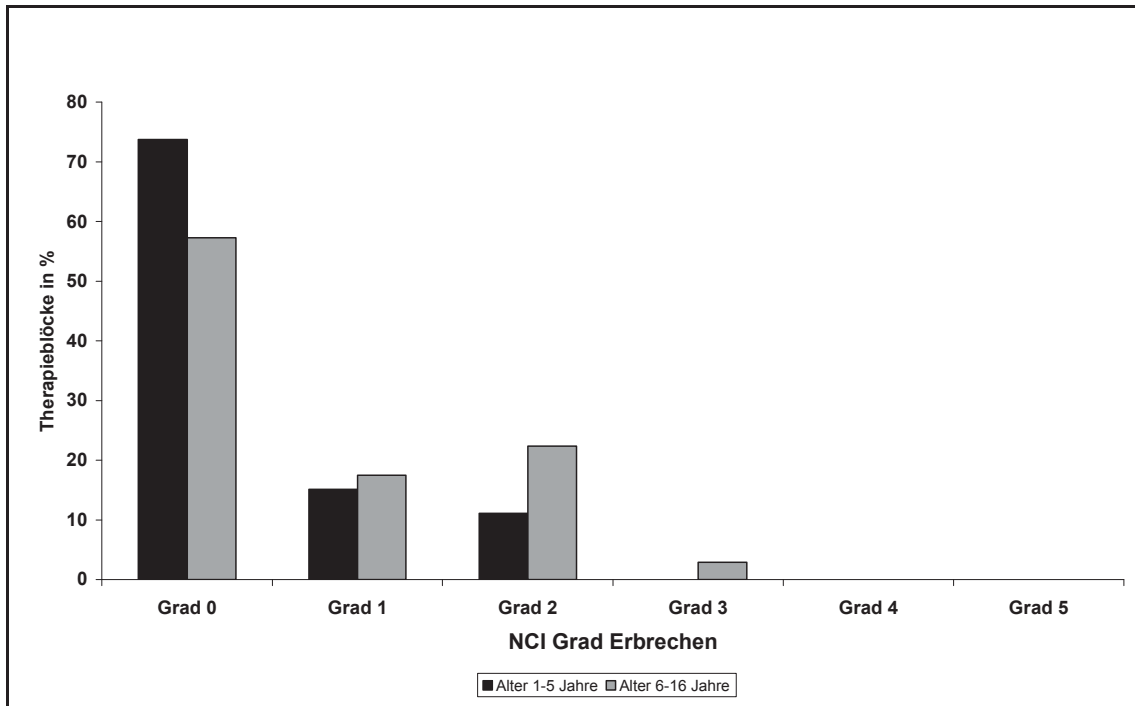


Abb. 3-12 Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Alter, im Vergleich die 1 - 6 Jährigen (schwarz) und die 7 - 16 Jährigen (grau) im Therapieschema ALL-BFM 2000



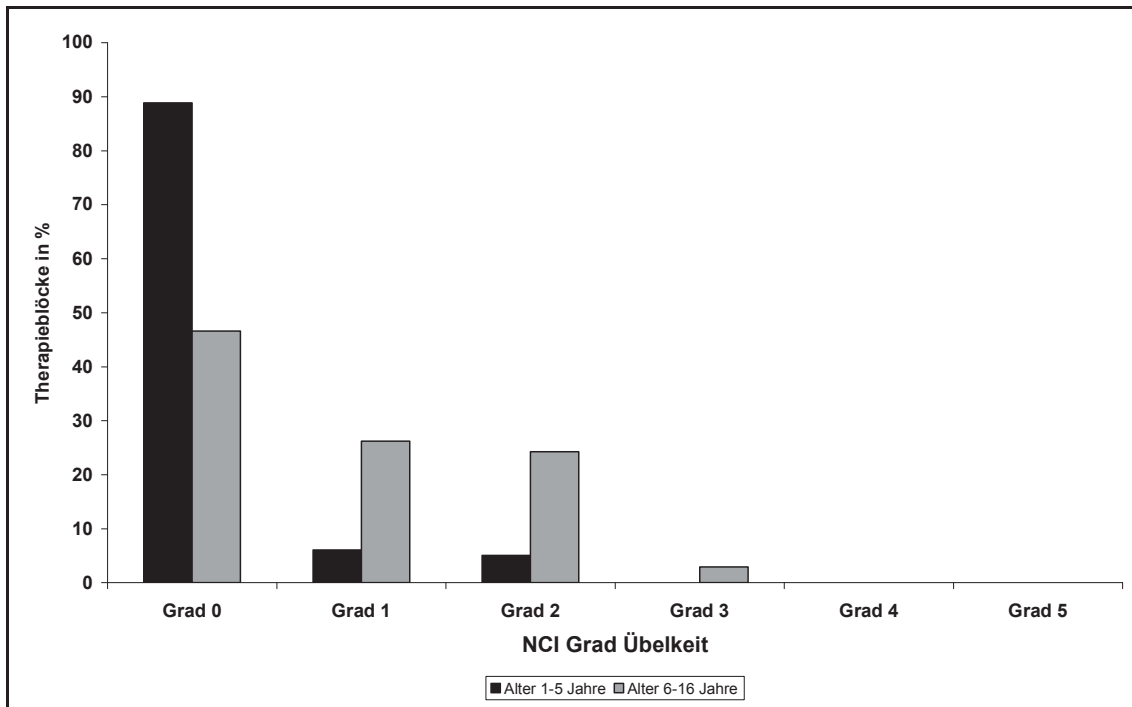


Abb. 3-13 Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Alter, im Vergleich die 1 - 6 Jährigen (schwarz) und die 7 - 16 Jährigen (grau) im Therapieschema ALL-BFM 2000

Die Verteilung der Übelkeit über alle Protokollabschnitte, bezogen auf alle Kinder im Therapieschema ALL, war in etwa gleich. In etwa 70% der Blöcke waren die Kinder frei von Übelkeit. Eine Ausnahme bildeten die HR-Blöcke, in denen die Kinder eine sehr intensive Chemotherapie erhielten. In diesem Therapieabschnitt wurde in 100% Übelkeit angegeben. Etwas vermehrt wurde die Übelkeit im Protokoll 1 angegeben. In Phase 1 wurde in 18 % sowohl leichte als auch starke Übelkeit angegeben. In der Phase 2 wurden in 23% leichte und starke Übelkeit und in 5% Grad 3 Übelkeit angegeben. In den M-Blöcken waren die Kinder in 70% frei von Übelkeit.

In Bezug auf das Erbrechen zeigte sich eine ähnliche Verteilung. Die Kinder litten im Protokoll 1 und den HR-Blöcken mehr an Erbrechen. In Phase 1 und 2 des Protokoll 1 waren die Kinder in 44% der Blöcke frei von Erbrechen. Im Protokoll 2 waren in Phase 1 die Kinder in 83% der Blöcke frei von Erbrechen, in Phase 2 gaben sie in 75% der Blöcke kein Erbrechen an. Im Protokoll 3 waren die Kinder in beiden Phasen in 69% der Blöcke erbrechensfrei. Auch in den M-Blöcken waren die Kinder in 69% der Blöcke frei von Erbrechen. In den HR-Blöcken wurde in einem von insgesamt 6 Blöcken (17%) kein Erbrechen angegeben.

Die Kinder wurden in den unterschiedlichen Therapieblöcken auch unterschiedlich antiemetisch behandelt. In Protokoll 1 Phase 1, in der Übelkeit und Erbrechen vermehrt vorlagen, wurden die Kinder in 55% der Blöcke mit einem Antiemetikum behandelt. In den Protokollen 1 und 2 erfolgte jeweils in der 2. Phase eine intensivere antiemetische Behandlung als in der 1. Phase. Im Protokoll 1 war der Unterschied 55% in Phase 1 zu 96% in Phase 2 Behandlung mit Ondansetron. Im Protokoll 2 zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied mit 42% in Phase 1 zu 83% in Phase 2. In den M-Blöcken wurden die Kinder in 94% der Blöcke mit einem Antiemetikum behandelt. Im Protokoll 3 war der Unterschied gering. In Phase 1 wurden die Kinder in 39% und in Phase 2 in 23% der Blöcke mit Ondansetron behandelt. In den HR-Blöcken wurden alle Kinder antiemetisch behandelt.

Auch die Bedarfsmedikamente wurden in den Protokollabschnitten unterschiedlich häufig eingefordert. So zeigte sich, dass im Protokoll 1 Phase 1 die Kinder in 46% der Blöcke ihre Bedarfsmedikamente einforderten, in 9% sogar 2 Mal und mehr /24 Stunden. In den anderen Therapieabschnitten erfolgte dies deutlich seltener.

Unter Berücksichtigung dieser Umstände fiel auf, dass das Protokoll 1 mehr Übelkeit und Erbrechen hervorruft als die anderen Protokollabschnitte.

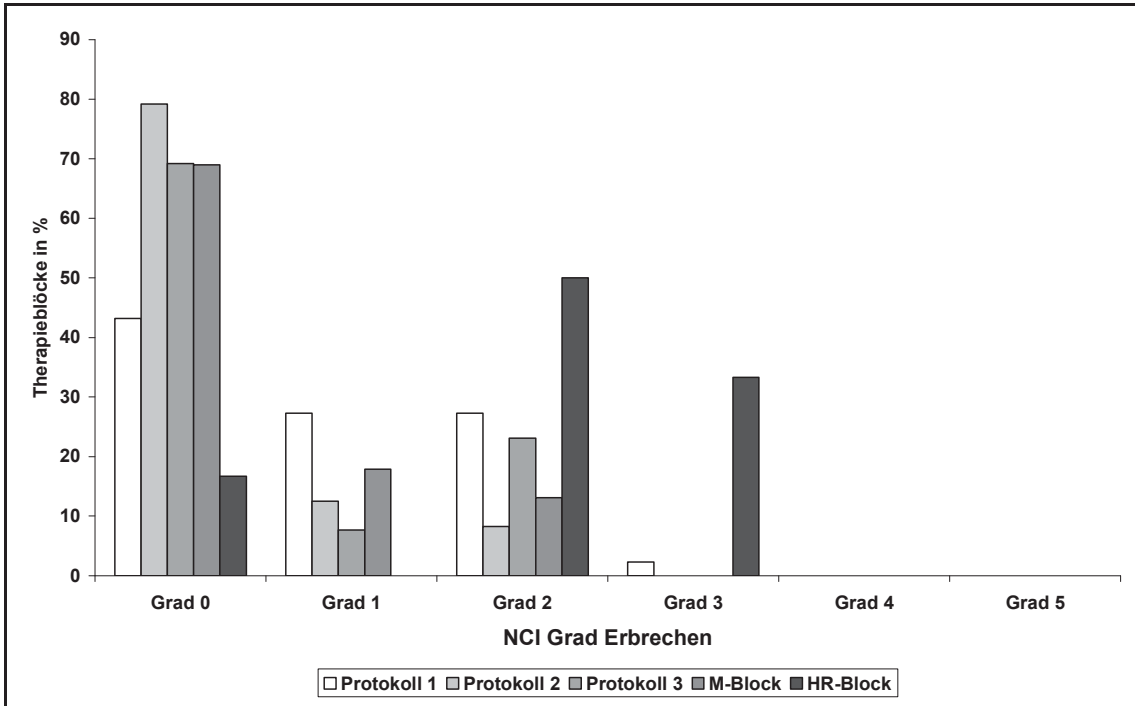


Abb. 3-14 Verteilung des Erbrechens bezogen auf die einzelnen Therapieblöcke im Therapieschema ALL-BFM 2000

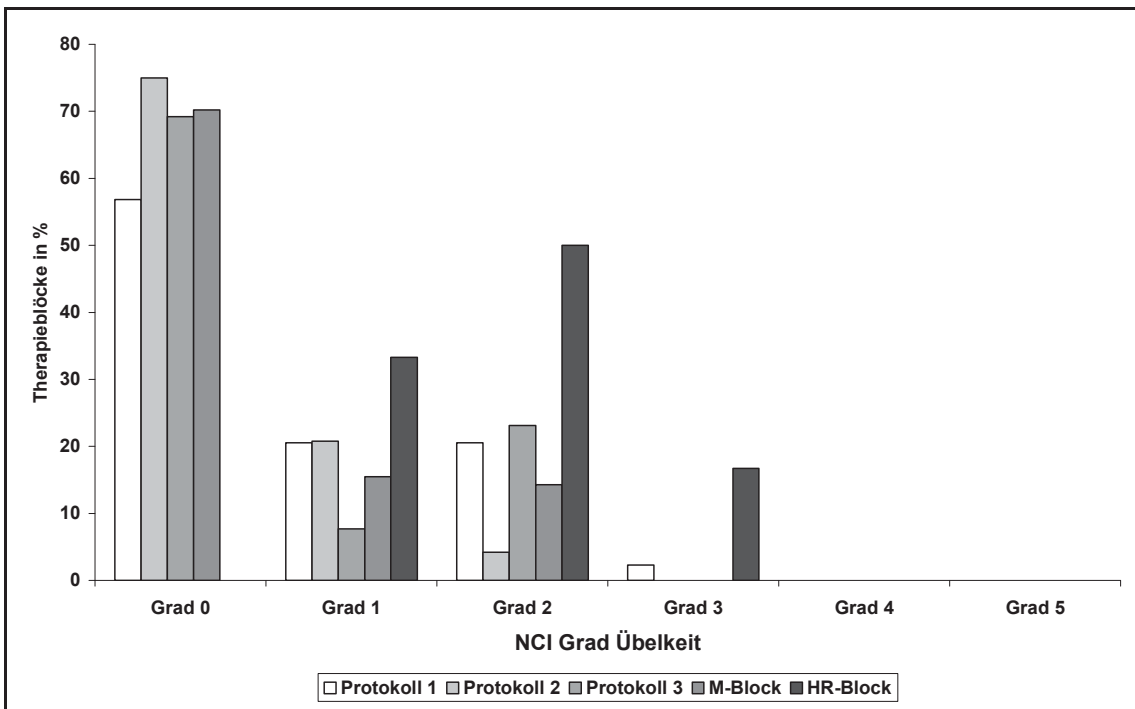


Abb. 3-15 Verteilung der Übelkeit bezogen auf die einzelnen Therapieblöcke im Therapieschema ALL-BFM 2000

### **3.2.2 AML-BFM 2004**

Das Kollektiv umfasst 4 Patienten, die nach dem Therapieschema AML-BFM 2004 behandelt wurden. Diese 4 Patienten erhielten insgesamt 23 Therapieblöcke (Mittelwert 5,75, Median 6, range 4-7). Der Altersmedian liegt bei 7 Jahren (Mittelwert 8,5 Jahre, range 1-15 Jahre). Es wurden 2 Jungen und 2 Mädchen erfasst.

Das am häufigsten eingesetzte Antiemetikum war Ondansetron. Es wurde in 19 von 23 Blöcken eingesetzt. In vier Blöcken erfolgte keine antiemetische Behandlung. In sieben Blöcken erhielten die Kinder eine antiemetische Therapie bestehend aus Ondansetron und Metoclopramid. In einem Therapieblock bestand die fest angesetzte Antiemetikatherapie aus Ondansetron und Dexamethason und in zwei Therapieblöcken aus Ondansetron, Dexamethason und Metoclopramid.

Das am häufigsten eingesetzte Bedarfsantiemetikum ist Dimenhydrinat. Es wurde in elf Blöcken als Bedarfsantiemetikum eingesetzt. In zwei Blöcken wurde Ondansetron und in einem Block Metoclopramid als Bedarfsmedikation verordnet. In insgesamt elf Blöcken forderten die Kinder zusätzlich zu ihren fest angesetzten Antiemetika ihre Bedarfsmedikation ein. In einem Block 2 Mal und mehr /24 Stunden.

#### **3.2.2.1 Erbrechen**

In den insgesamt 23 Blöcken kam es in 17% zu Grad 1 Erbrechen, in 35% zu Grad 2 Erbrechen und in 9% zu Grad 3 Erbrechen. In 35% der Blöcke waren die Kinder frei von Erbrechen. In einem Block wurden Erbrechen und Übelkeit nicht dokumentiert. Bei diesem Block handelte es sich um die Erhaltungstherapie.

#### **3.2.2.2 Übelkeit**

In 22% der Blöcke waren die Kinder frei von Übelkeit. In 17% gaben die Kinder leichte Übelkeit an, in 52% starke Übelkeit und in 4% litten sie unter Grad 3 Übelkeit. Auch hier fehlte in dem einen Block während der Erhaltungstherapie die Dokumentation. In diesem Therapieprotokoll litten die Jungen stärker an Übelkeit und Erbrechen. Die Jungen waren in 27% der Blöcke frei von Erbrechen, die Mädchen in 46%. Sowohl

Jungen als auch Mädchen litten in 18% der Blöcke an Grad 1 und in 36% der Blöcke an Grad 2 Erbrechen. Die Jungen litten in 18% der Blöcke an Grad 3 Erbrechen, die Mädchen überhaupt nicht.

Die Jungen waren in 9% der Blöcke frei von Übelkeit, die Mädchen in 36%. Die Jungen gaben in 9% leichte Übelkeit an, die Mädchen in 27%. Die Jungen gaben in 82% der Blöcke starke Übelkeit an und die Mädchen in 27%. In 9% litten die Mädchen unter Grad 3 Übelkeit, die Jungen überhaupt nicht.

In den Abschnitten AIE (Cytarabin, Idarubicin, Etoposid), HAM (hochdosiertes Cytarabin, Mitoxantron) und haM (mittelhochdosiertes Cytarabin, Mitoxantron) trat besonders häufig Übelkeit und Erbrechen auf. In den AIE-Blöcken trat zu 100% Grad 2 Erbrechen auf. In den HAM-Blöcken war Grad 2 Erbrechen zu 40% vertreten, in weiteren 40% der Blöcke Erbrechen Grad 1 und in 20% der Therapieblöcke waren die Kinder frei von Erbrechen. In den haM-Blöcken kam es in 50% zu Grad 1 und in 50% zu Grad 2 Erbrechen.

In den AIE-Blöcken trat zu 100% starke Übelkeit auf. In den HAM-Blöcken gaben die Kinder in 60% leichte Übelkeit, in 20% starke Übelkeit und in 20% Grad 3 Übelkeit an. In den haM-Blöcken gaben die Kinder in 100% der Blöcke starke Übelkeit an.

Es gab keine Therapieabschnitte, die besonders stark antiemetisch behandelt wurden. Alle Abschnitte, mit Ausnahme der Erhaltungstherapie, wurden mit Ondansetron behandelt. In einigen Blöcken, wie oben aufgeführt, wurde zusätzlich ein zweites Antiemetikum verabreicht.

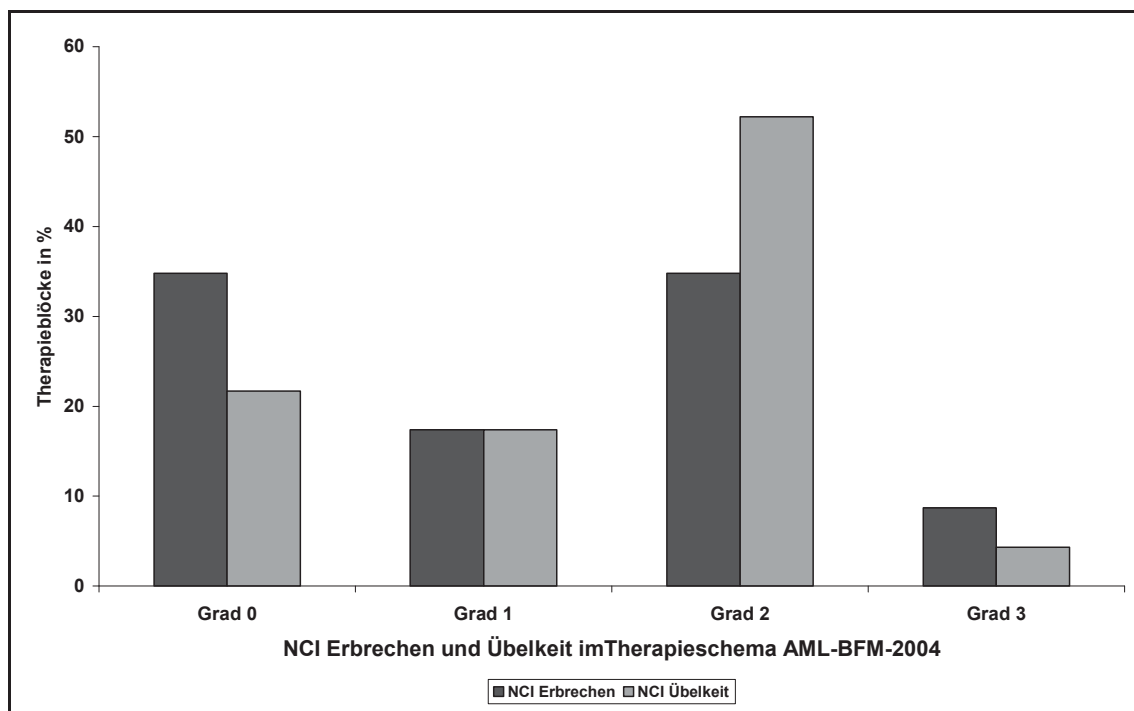


Abb. 3-16 Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit bezogen auf das Therapieschema AML-BFM 2004

### 3.2.3 Euro-EWING 99

Das Kollektiv umfasst 8 Patienten, die nach dem Therapieprotokoll Euro-EWING 99 behandelt wurden. Ein Patient erhielt im UKM Münster nur zwei Therapieblöcke und wurde dann in einem anderen Krankenhaus weiterbehandelt. Diese zwei Blöcke sind in die Auswertung mit eingegangen. Insgesamt erhielten die 8 Patienten 101 Blöcke Chemotherapie (Median 14; Mittelwert 12,6; range 2-20). Der Altersmedian liegt bei 12 Jahren (Mittelwert 8,6 Jahre; range 3-16 Jahre). Es wurden 2 Jungen und 6 Mädchen erfasst.

Das am häufigsten eingesetzte Antiemetikum ist Ondansetron. Es wurde in 97 Blöcken eingesetzt. Das zweithäufigste fest angesetzte Antiemetikum ist Dexamethason. Es wurde in 55 Blöcken verabreicht. In 33 Blöcken kam Metoclopramid, in 6 Blöcken Domperidon, in einem Block Dimenhydrinat und in 6 Blöcken Aprepitant zum Einsatz. Die Kinder wurden in insgesamt 98 Blöcken antiemetisch behandelt. In 66 Blöcken erhielten sie eine Kombination aus zwei Antiemetika und in 33 Blöcken eine Kombination aus drei Antiemetika. In einem Block wurde eine Vierfach-Kombination verabreicht.

Das am häufigsten eingesetzte Bedarfsantiemetikum ist Dimenhydrinat. Es wurde in 43 Blöcken als Bedarfsmedikament angeordnet. Auch Metoclopramid und Domperidon kamen als Bedarfsmedikamente zum Einsatz. In 47 Blöcken wurden den Kindern Bedarfsmedikamente zur Verfügung gestellt, in vier Blöcken eine Zweifach-Kombination. In 61 Blöcken benötigten die Kinder keine Bedarfsmedikamente. In 31 Blöcken forderten sie Ihre Medikamente 1 Mal/24h ein, in 9 Blöcken 2 Mal und mehr /24 Stunden.

### **3.2.3.1 Erbrechen**

In 53 Blöcken waren die Kinder frei von Erbrechen. In 24 Blöcken erbrachen die Kinder 1 Mal/24h, in 22 Blöcken 2-5 Mal /24 Stunden und in zwei Blöcken litten die Kinder an Grad 3 Erbrechen.

### **3.2.3.2 Übelkeit**

In 31 Blöcken waren die Kinder frei von Übelkeit. In 27 Blöcken gaben die Kinder leichte Übelkeit an, in 39 Blöcken starke Übelkeit und in vier Blöcken Übelkeit Grad 3.

Mädchen zeigten sowohl mit Übelkeit als auch mit Erbrechen mehr Probleme als Jungen. In 64 % der Blöcke waren die Jungen frei von Erbrechen, die Mädchen in 48%. An Grad 1 Erbrechen litten die Jungen in 21%, die Mädchen in 24% der Blöcke. Beim Grad 2 Erbrechen wird es besonders deutlich, die Jungen litten in 11% der Blöcke an Grad 2 Erbrechen und die Mädchen in 26%. Grad 3 Erbrechen trat sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen in einem Block auf.

In 50% der Blöcke gaben die Jungen keine Übelkeit an. In 25% der Blöcke gaben die Jungen leichte Übelkeit und in 25% starke Übelkeit an. An Übelkeit Grad 3 litten die Jungen nicht. Die Mädchen gaben in 23% der Blöcke keine Übelkeit an. In 27% litten sie an leichter Übelkeit, in 44% an starker Übelkeit und in 6% gaben sie Übelkeit Grad 3 an.

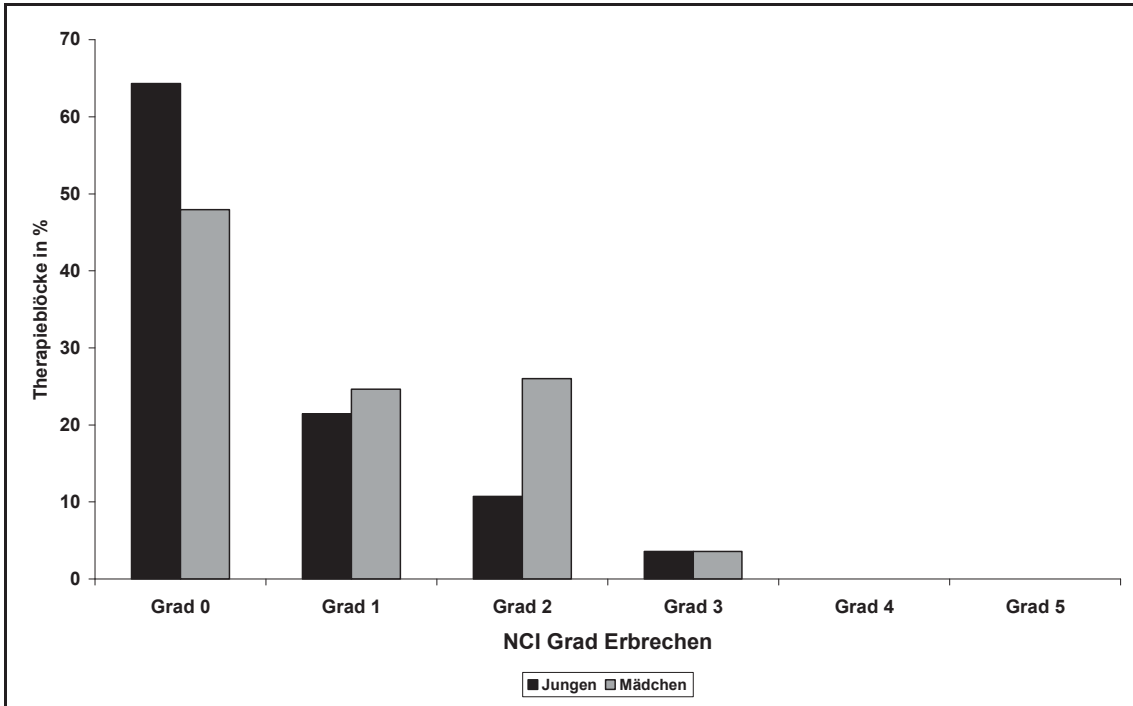


Abb. 3-17 Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema Euro-EWING 99

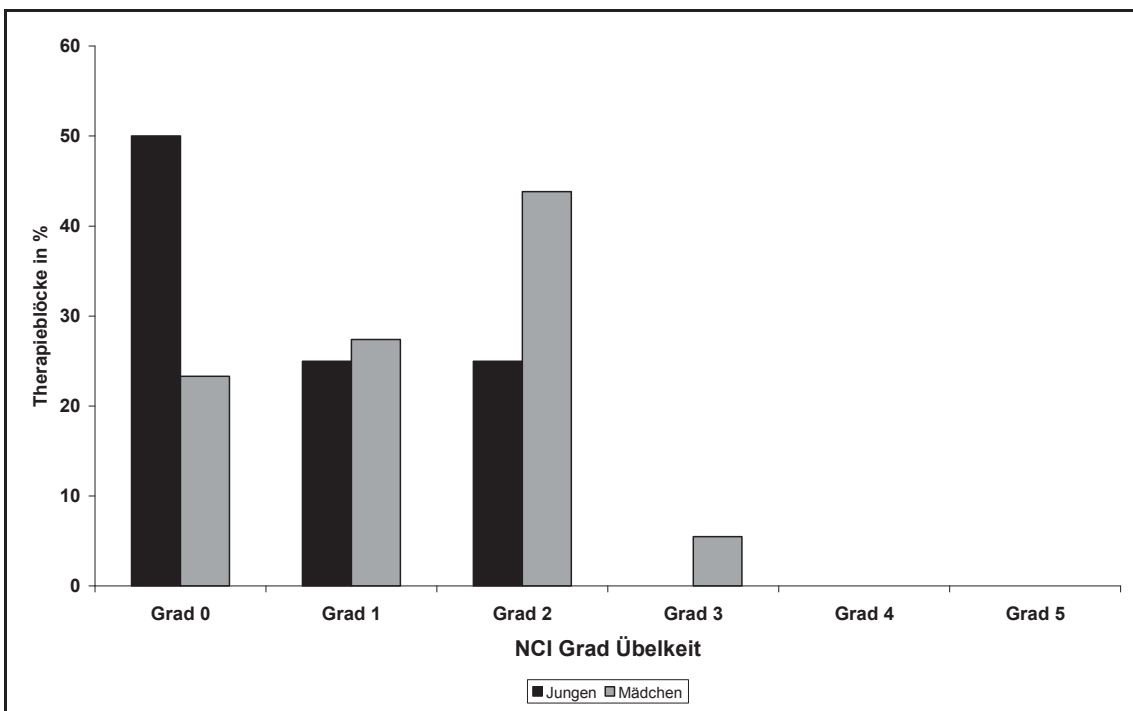


Abb. 3-18 Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema Euro-EWING 99

Erbrechen trat in den VIDE-Blöcken (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid) vermehrt auf. In 41% der Blöcke waren die Kinder frei von Erbrechen. In je 29% der Blöcke litten sie an Grad 1 und 2 Erbrechen und in 2% an Grad 3. In den VAC-Blöcken (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid) waren die Kinder in 50% frei von Erb-



rechen. In 21% der Blöcke gaben sie Grad 1 und in 29% Grad 2 Erbrechen an. In den VAI-Blöcken (Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid) trat in 62% kein Erbrechen auf. In 21% erbrachen die Kinder 1 Mal/24 Stunden, in 15% 2-5 Mal/24 Stunden und in 3% der Blöcke litten sie an Grad 3 Erbrechen.

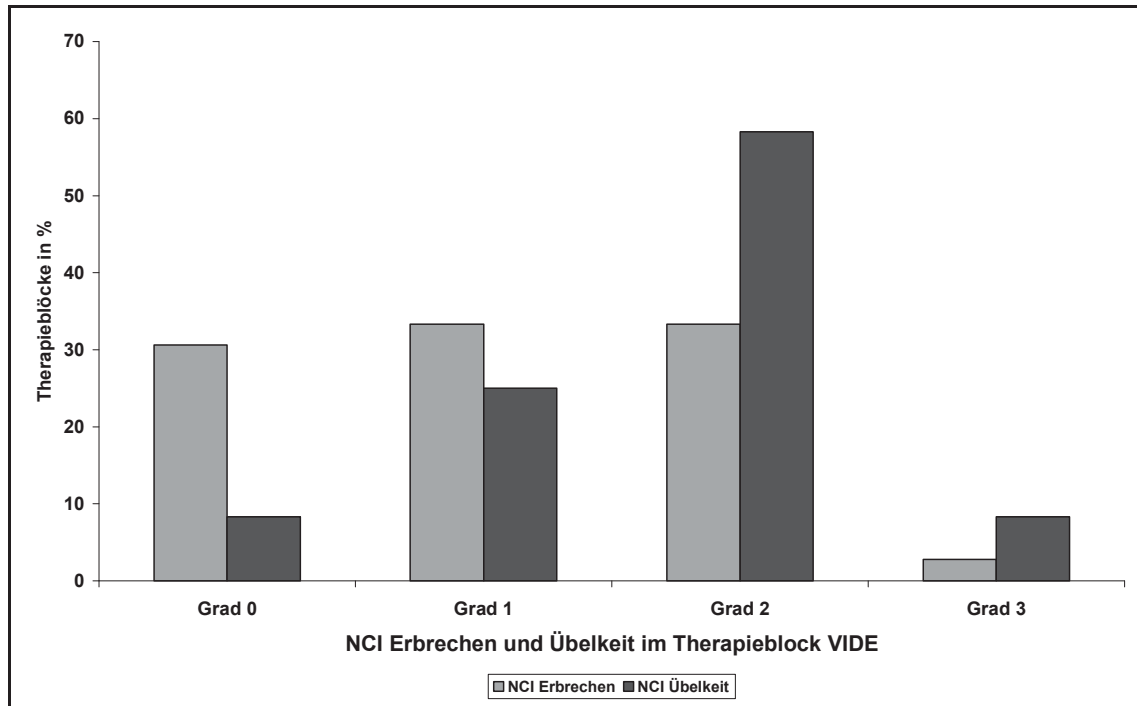


Abb. 3-19 Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euro-EWING 99 bezogen auf den Protokollabschnitt VIDE

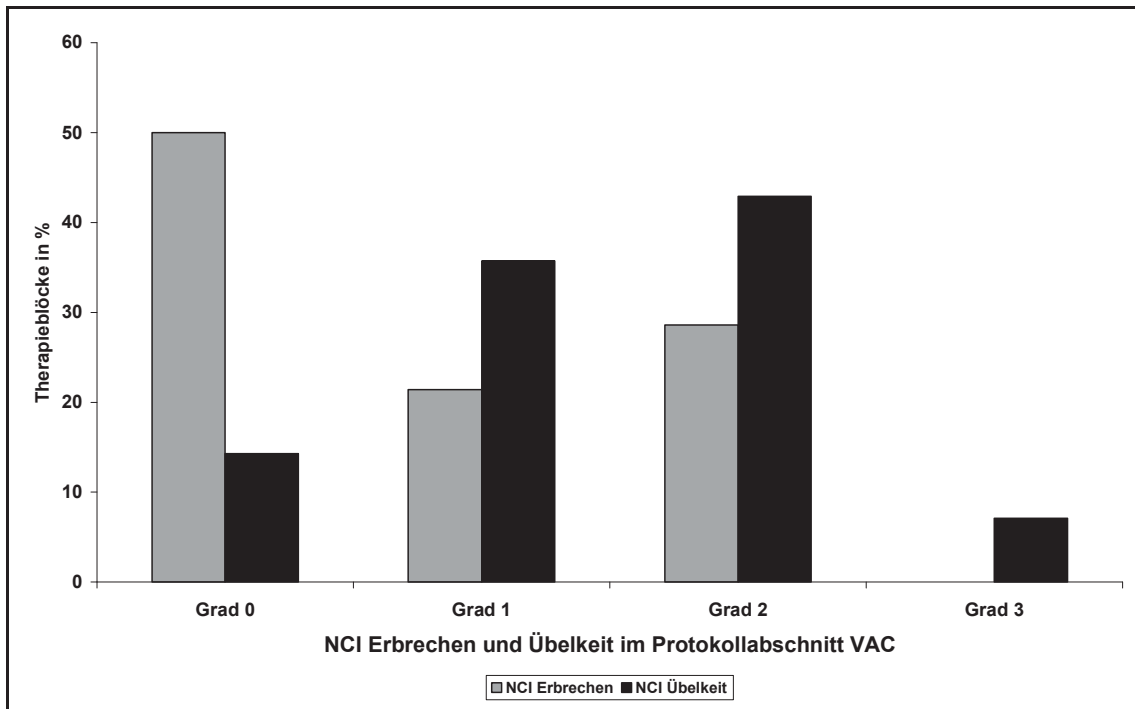


Abb. 3-20 Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euro-EWING 99 bezogen auf den Protokollabschnitt VAC

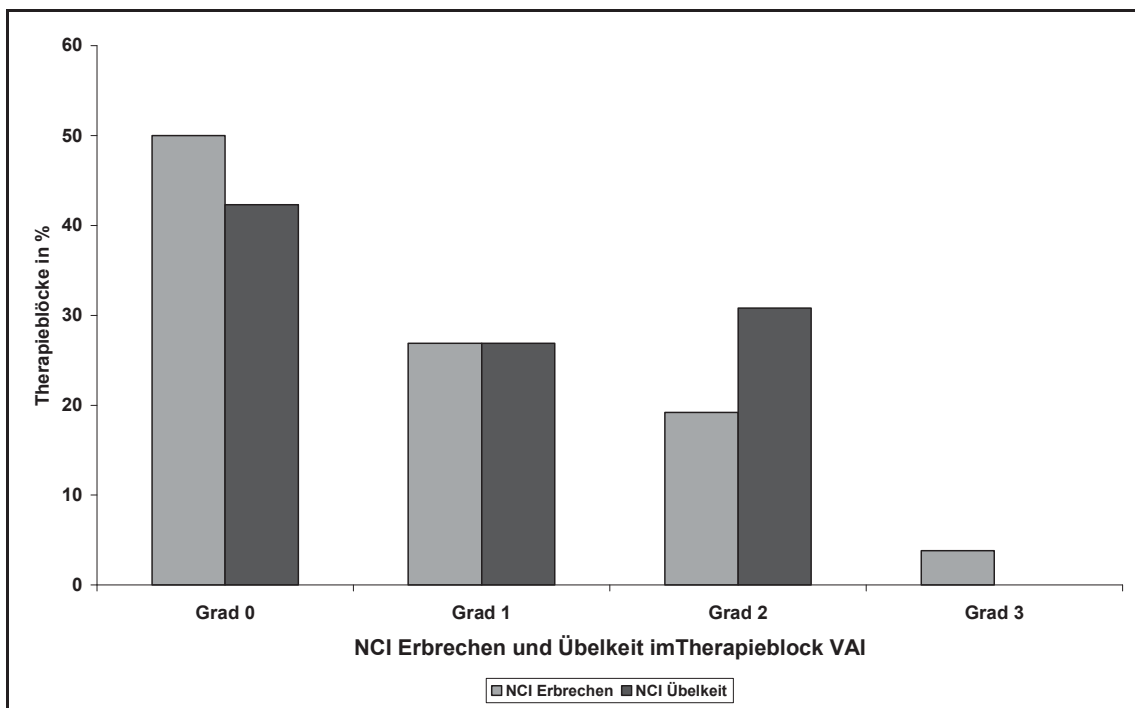


Abb. 3-21 Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema Euro-EWING 99 bezogen auf den Protokollabschnitt VAI

Zwei Protokollabschnitte waren von Übelkeit besonders betroffen. Zum einen auch hier die VIDE-Blöcke, zum anderen die VAC-Blöcke. In den VIDE-Blöcken waren in 19% der Blöcke die Kinder frei von Übelkeit. In 24% gaben sie leichte Übelkeit an, in 50%

starke Übelkeit und in 7% litten sie unter Übelkeit Grad 3. In den VAC-Blöcken litten die Kinder in 36% der Blöcke unter leichter Übelkeit, in 43% unter starker Übelkeit und in 7% unter Übelkeit Grad 3. In nur 14% der Blöcke waren die Kinder frei von Übelkeit. In den VAI-Blöcken gaben die Kinder in 56% der Blöcke keine Übelkeit an. In 21% gaben sie leichte Übelkeit, in 24% starke Übelkeit an. Grad 3 Übelkeit kam nicht vor.

Auch die antiemetische Therapie gibt einen Hinweis, dass die VIDE-Blöcke besonders emetogen eingeschätzt wurden. In 41 von 42 Blöcken wurden die Kinder antiemetisch behandelt. In 32 Blöcken mit einer Kombination aus zwei Antiemetika und in 25 Blöcken mit einer Kombination aus drei Antiemetika. Also bekamen die Kinder in 60% der Blöcke eine Dreifach-Kombination. In den VAC-Blöcken wurden die Kinder in allen 14 Blöcken antiemetisch behandelt. In 12 Blöcken erhielten sie eine Zweifach-Kombination und in sieben Blöcken erhielten sie eine Dreifach-Kombination. Ein Kind erhielt in einem Block sogar eine Kombination aus vier fest angesetzten Antiemetika. In den VAI-Blöcken wurden die Kinder in allen 34 Blöcken antiemetisch behandelt. In 21 Blöcken erhielten sie eine Kombination aus zwei Antiemetika und in einem Block wurde ein Kind mit drei Antiemetika behandelt.

In den VIDE-Blöcken wurden die Bedarfsmedikamente häufiger eingefordert. In 48% benötigten die Kinder keine Bedarfsmedikamente. In 33% forderten sie ihren Bedarf 1 Mal /24 Stunden ein und in 19% der Fälle 2 Mal und mehr /24 Stunden. In den VAC-Blöcken forderten sie ihren Bedarf in 36% der Blöcke 1 Mal /24 Stunden ein, in 64% der Blöcke benötigten sie ihn nicht. In den VAI-Blöcken benötigten die Kinder in 71% der Blöcke keine Bedarfsmedikation. In 29% der Blöcke forderten sie die Bedarfsmedikation 1 Mal /24 Stunden ein.

### **3.2.4 EURAMOS 1**

Das Kollektiv umfasst 4 Patienten, die nach dem Therapieschema EURAMOS 1 behandelt wurden. Sie erhielten insgesamt 75 Blöcke Chemotherapie (Median 18, Mittelwert 18,75, range 18-20). Der Altersmedian beträgt 14 Jahre (Mittelwert 14 Jahre, range 12-15 Jahre). Es wurden 2 Jungen und 2 Mädchen erfasst.

Das am häufigsten eingesetzte Antiemetikum war Ondansetron. Es wurde in allen 75 Blöcken als Antiemetikum verordnet. Am zweithäufigsten wurde Dexamethason in 31 Blöcken verabreicht. Weiter wurden Metoclopramid, Domperidon und Aprepitant eingesetzt. In 27 Blöcken wurde eine Zweifach-Kombination eingesetzt und in 9 Blöcken eine Dreifach-Kombination.

Das am häufigsten verordnete Bedarfsmedikament war Dimenhydrinat. Es wurde in 22 Blöcken als Bedarfsmedikament eingesetzt. Die Kinder forderten in 19 Blöcken zusätzlich zu ihren fest angeordneten Antiemetika 1 Mal /24 Stunden ihre Bedarfsmedikation ein und in zwei Blöcken 2 Mal und mehr /24 Stunden.

#### **3.2.4.1 Erbrechen**

In 28 von 75 Blöcken (37%) trat Erbrechen auf. In 9 Blöcken (12%) erbrachen die Kinder 1 Mal /24 Stunden, in 19 Blöcken (25%) erbrachen sie 2 - 5 Mal /24 Stunden. In 47 Blöcken (63%) waren die Kinder frei von Erbrechen.

#### **3.2.4.2 Übelkeit**

In 44 von 75 Blöcken (59%) gaben die Kinder keine Übelkeit an. Über leichte Übelkeit klagten die Kinder in 10 Blöcken (13%), über starke Übelkeit in 19 Blöcken (25%) und in zwei Blöcken (3%) gaben die Kinder Übelkeit Grad 3 an.

Das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen zeigte in diesem Therapieschema eine größere Problematik bei den Mädchen. Die Jungen waren in 70% der Blöcke frei von Erbrechen, Mädchen in 55%. Jungen litten in 14% der Blöcke an Grad 1 Erbrechen, Mädchen in 11%. In 16% der Blöcke erbrachen die Jungen 2 – 5 Mal /24 Stunden, die Mädchen in 34%, also mehr als doppelt so häufig.

In 76% der Blöcke gaben die Jungen keine Übelkeit an. Bei den Mädchen waren es 42% der Blöcke. Bei Grad 1 Übelkeit war das Verhältnis ausgeglichen. Jungen gaben in 14% und Mädchen in 13% der Blöcke leichte Übelkeit an. Über starke Übelkeit klagten die Jungen in 8% der Blöcke und die Mädchen in 42%. Auch Übelkeit Grad 3 war ausgeglichen. In 3% der Blöcke gaben die Jungen Übelkeit Grad 3 an, die Mädchen in 3%.

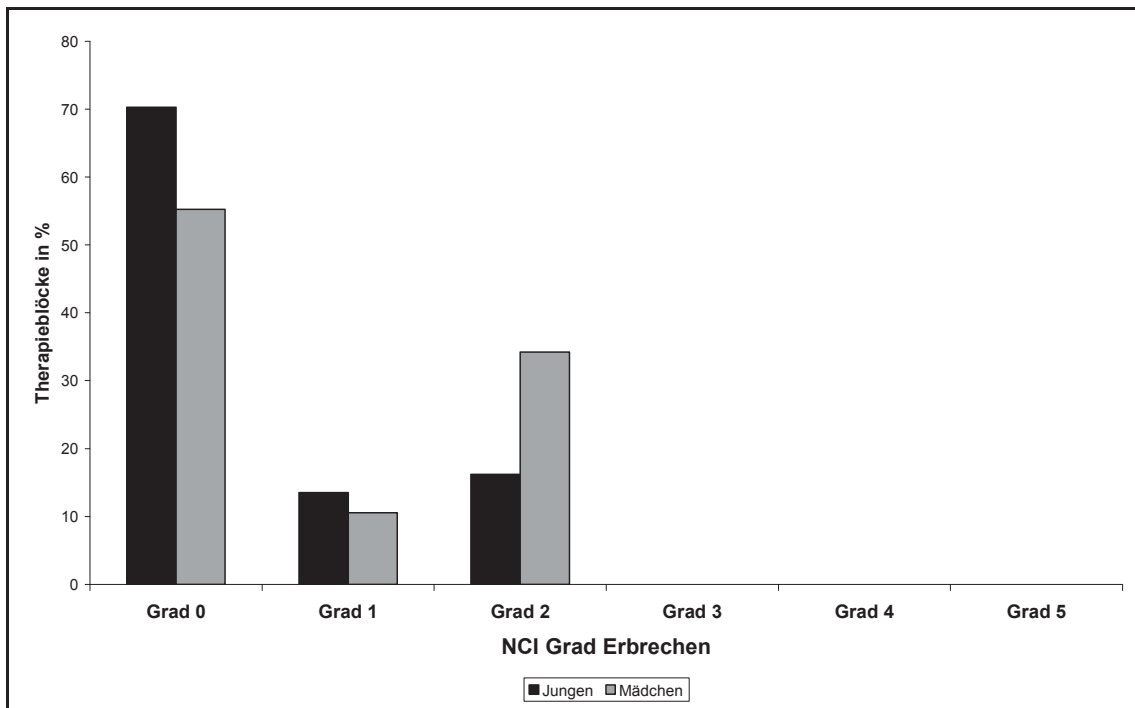


Abb. 3-22 Verteilung des Erbrechens bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema EURAMOS 1

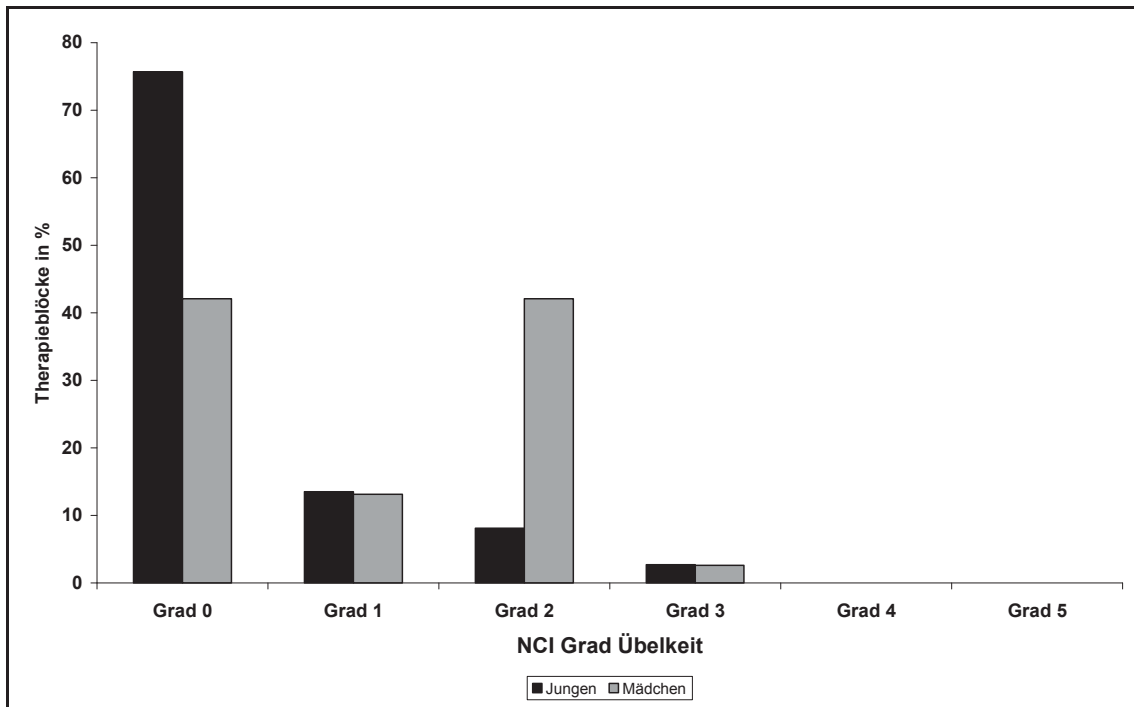


Abb. 3-23 Verteilung der Übelkeit bezogen auf das Geschlecht im Therapieschema EURAMOS 1

Die Blöcke, in denen die Kinder mit Cisplatin behandelt wurden, wiesen deutlich mehr Übelkeit und Erbrechen auf, als die nicht-cisplatinhaltigen Blöcke. In den AP-Blöcken (Doxorubicin, Cisplatin) waren die Kinder in 25% frei von Erbrechen. In 19% der Blöcke litten sie unter Grad 1 Erbrechen und in 56%, also mehr als der Hälfte, unter Grad 2 Erbrechen. In den M-Blöcken (Methotrexat) waren die Kinder in 66% frei von Erbrechen. In 13% litten sie 1 Mal /24 Stunden an Erbrechen und in 21% der Blöcke 2 - 5 Mal /24 Stunden. Diese Daten passen zu den Ergebnissen der M-Blöcke im Therapieprotokoll ALL-BFM-2000. In den A-Blöcken (Doxorubicin) waren alle Kinder frei von Erbrechen. Dies zeigt, dass die hohe Emetogenität in den AP-Blöcken durch Cisplatin verursacht wird.

Bei der Übelkeit war das hohe Emetogenitätspotential des Cisplatins noch besser zu erkennen. In 19% der AP-Blöcke waren die Kinder frei von Übelkeit. In 19% der Blöcke gaben die Kinder leichte Übelkeit an. In 52% klagten sie über starke Übelkeit und in 6% litten die Kinder an Übelkeit Grad 3.

In den M-Blöcken waren die Kinder in 66% der Blöcke frei von Übelkeit. In 11% der Blöcke gaben die Kinder leichte Übelkeit an und in 21% starke Übelkeit. In 2% der

Blöcke litten sie unter Grad 3 Übelkeit. Auch diese Daten passen zu den Ergebnissen der M-Blöcke im ALL-BFM-2000 Protokoll. In den A-Blöcken waren die Kinder in 80% frei von Übelkeit und in 20% gaben sie leichte Übelkeit an.

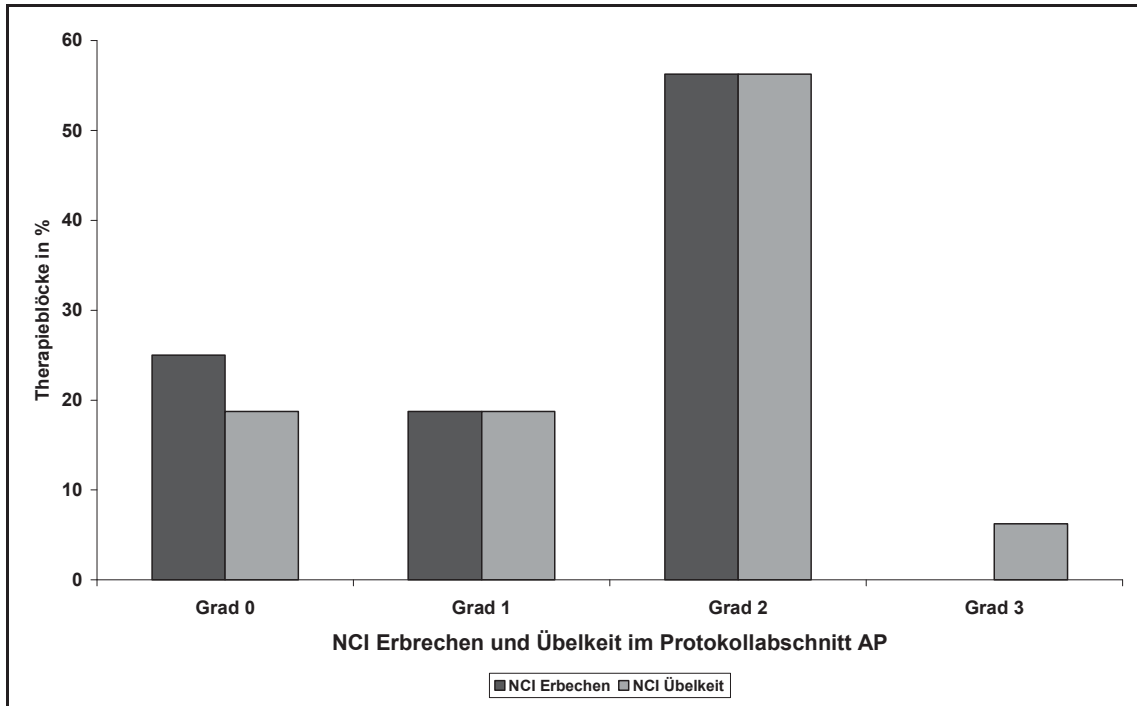


Abb. 3-24 Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema EURAMOS 1 bezogen auf den Protokollabschnitt AP

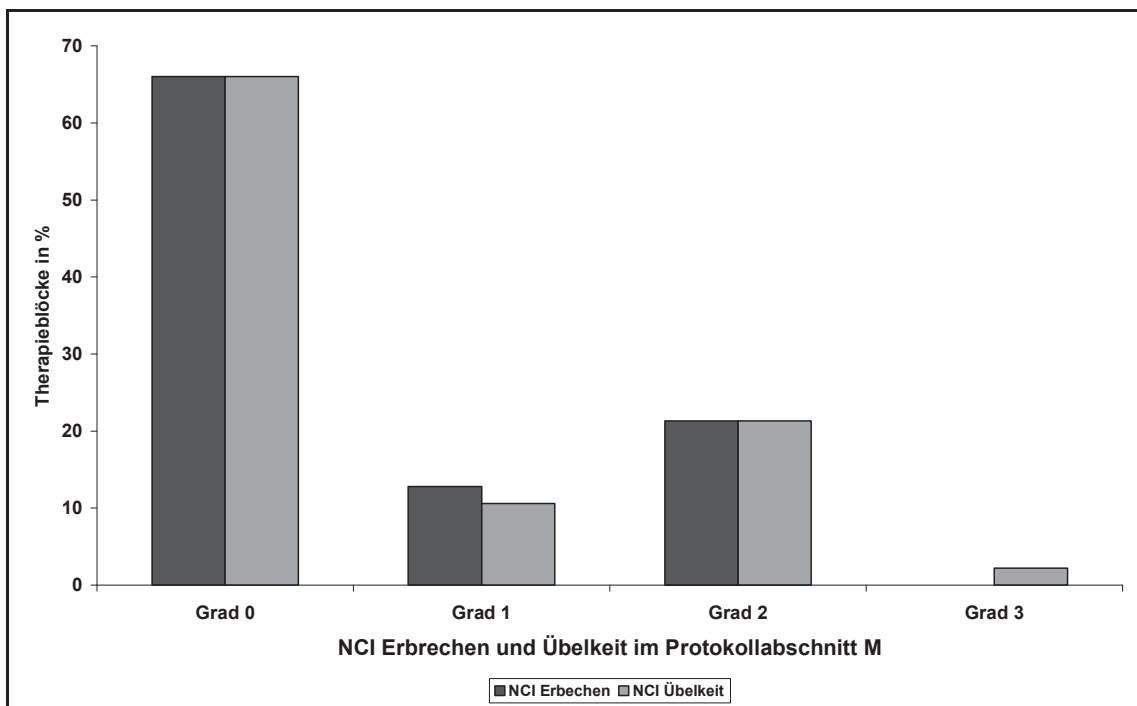


Abb. 3-25 Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema EURAMOS 1 bezogen auf den Protokollabschnitt M

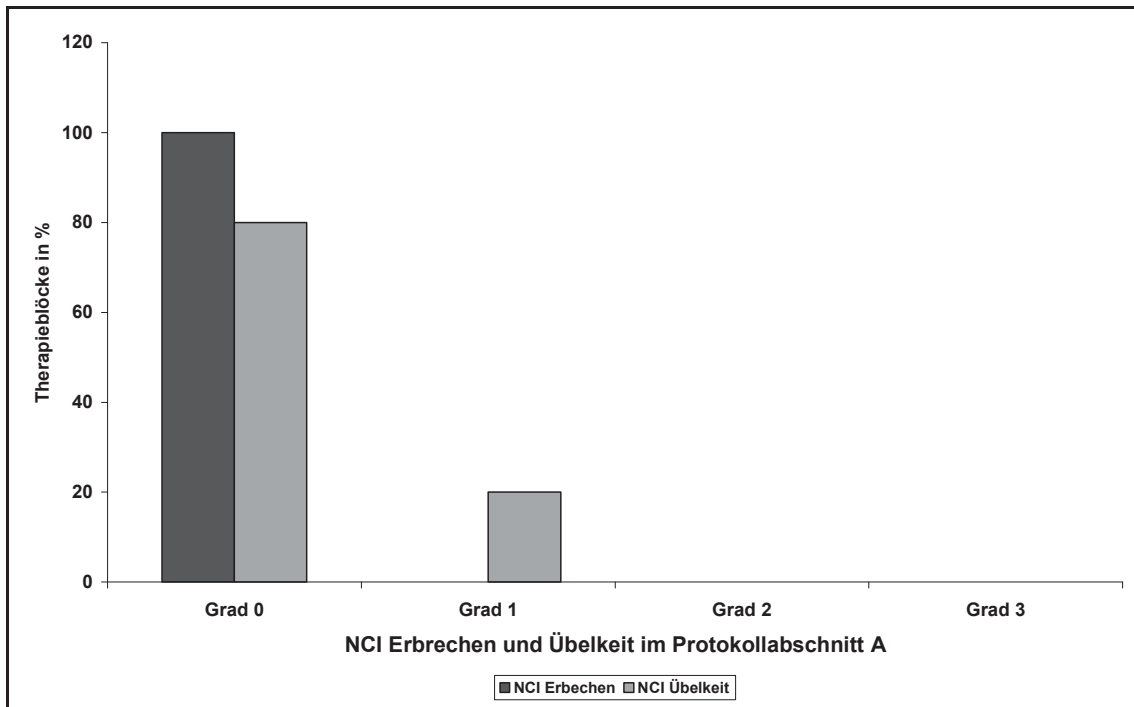


Abb. 3-26 Verteilung des Erbrechens und der Übelkeit im Therapieschema EURAMOS 1 bezogen auf den Protokollabschnitt A

Alle Kinder erhielten in den AP-Blöcken eine Zweifach-Kombination bestehend aus Ondansetron und Dexamethason. In 8 Blöcken wurde ein drittes Antiemetikum fest mit angesetzt. Somit fallen von den 9 Blöcken, die mit einer Dreifach-Kombination antiemetisch behandelt wurden, 8 in die AP-Blöcke. Neben der intensiveren fest verordneten Antiemese wurden die Bedarfsmedikamente in den AP-Blöcken häufiger eingefordert, als in den anderen Protokollabschnitten. In insgesamt 56% der AP-Blöcke wurden zusätzlich die Bedarfsmedikamente eingenommen, in 31% der AP-Blöcke 2 Mal und mehr /24 Stunden. In den M-Blöcken waren es 23% der Blöcke, in denen zusätzlich die Bedarfsmedikamente benötigt wurden. In den A-Blöcken war keine Bedarfsmedikation erforderlich.



### **3.3 Guidelinegerechte Prophylaxe**

Wie viele Kinder wurden über die gesamte Therapiedauer nach den geltenden Guidelines antiemetisch behandelt? Die ASCO war die erste Gesellschaft, die in ihrem Update von 2006 auch eine Empfehlung für Kinder publiziert hat. Daher bezieht sich die Untersuchung auf die Empfehlung der ASCO Guideline von 2006. Es zeigte sich, dass die Kinder in 324 von 574 Blöcken (56%) leitliniengerecht behandelt wurden. Als leitliniengerechte Behandlung wurde die Empfehlung der ASCO von 2006 zugrunde gelegt. Die Emetogenitätspotentiale wurden ebenfalls anhand dieser Guideline bemessen. In 250 von 574 Blöcken (44%) wurden die Kinder nicht leitliniengerecht behandelt. In diesem Fall bedeutet „nicht leitliniengerecht“, dass sie bei moderat und hoch emetogenen Chemotherapeutika nur mit einem Serotoninrezeptorantagonisten ohne Zugabe von Dexamethason therapiert wurden. In einigen Fällen wurde der Serotoninrezeptorantagonist mit Metoclopramid kombiniert. Davon wurde in den Guidelines aufgrund der erhöhten Nebenwirkungen bei Kindern abgeraten. Dies wurde ebenfalls als nicht leitliniengerecht eingestuft. Somit wurden die Kinder in fast der Hälfte der Blöcke nicht leitliniengerecht antiemetisch therapiert.

### 3.4 Erbrechen und Übelkeit mit und ohne Standardantiemese

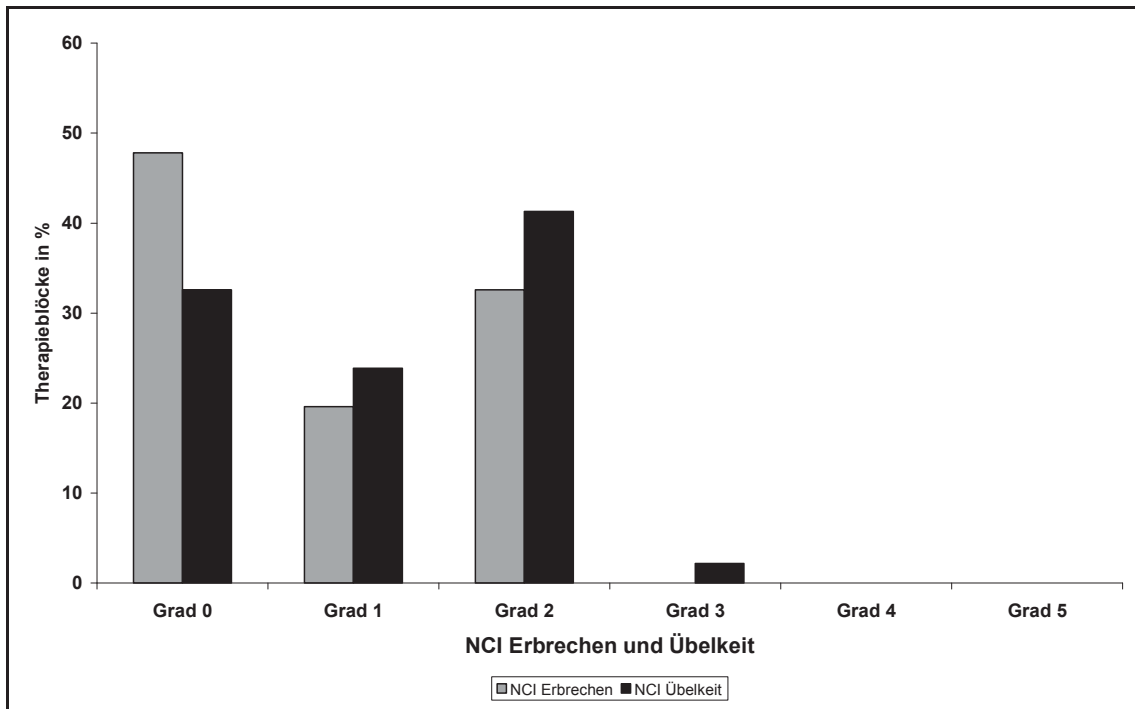


Abb. 3-27 NCI Übelkeit und Erbrechen mit Standardantiemese unter hoch emetogener Chemotherapie

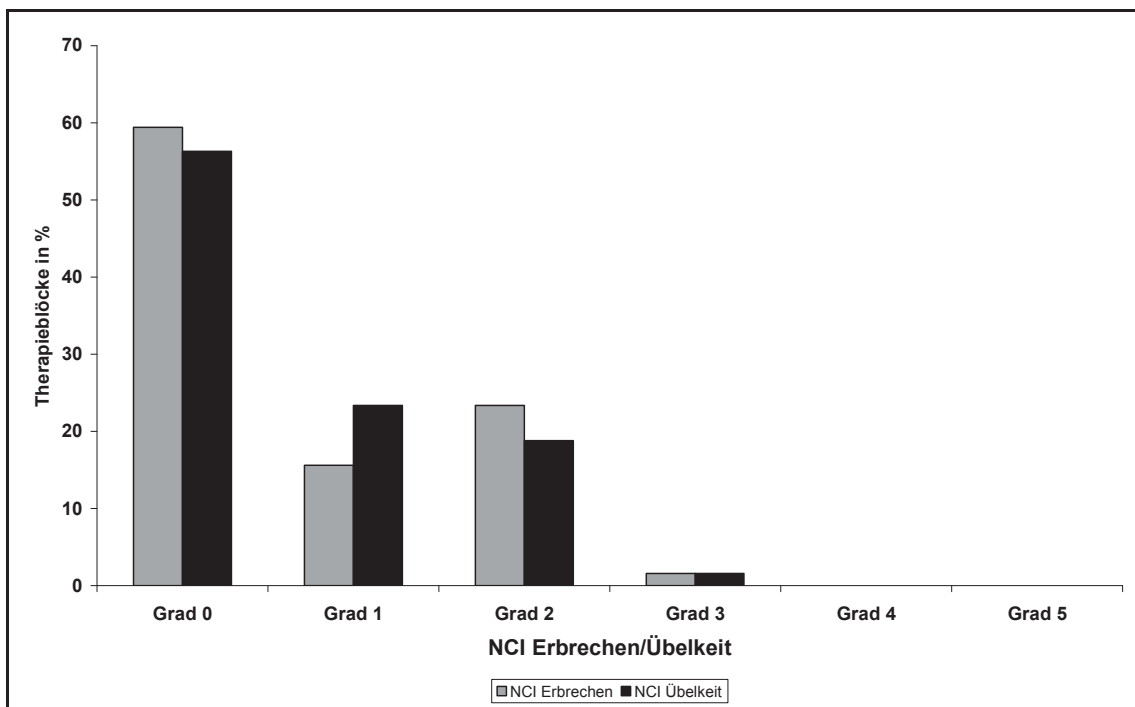


Abb. 3-28 NCI Übelkeit und Erbrechen ohne Standardantiemese unter hoch emetogener Chemotherapie

### **3.4.1 Hoch emetogene Chemotherapie**

#### **3.4.1.1 Erbrechen**

Standardantiemese wurde in dieser Untersuchung als Antiemetikatherapie nach den Empfehlungen der ASCO Guideline definiert. In insgesamt 110 von 574 Blöcken (19%) wurden Chemotherapeutika verabreicht, die nach der ASCO-Guideline als hochemetogen eingestuft wurden. Von den 110 Blöcken wurden die Kinder in 46 Blöcken (42%) guidelinegerecht antiemetisch behandelt. In 64 Blöcken (58%) erhielten sie keine guidelinegerechte Antiemetikatherapie. Die nicht guidelinegerechte Therapie bestand entweder in einer Monotherapie, bestehend aus einem Serotoninantagonisten oder aus einer Kombination aus einem Serotoninantagonisten und Metoclopramid. Dies wurde als nicht guidelinegerecht eingestuft, da Metoclopramid bei Kindern in der Guideline nicht als Primärtherapie empfohlen wurde. Die Kinder, die nach den Empfehlungen der Guideline therapiert wurden, erbrachen in 52% der Blöcke. Somit erbrachen mehr als die Hälfte der Kinder trotz Antiemetika. In 32% erbrachen die Kinder 2 - 5 Mal / 24 Stunden. In 20% trat Erbrechen Grad 1 auf. Die Kinder, die nicht leitliniengerecht therapiert wurden, gaben in 41% der Blöcke Erbrechen an. In 16% trat Erbrechen Grad 1, in 23% Erbrechen Grad 2 und in 2% Erbrechen Grad 3 auf. In 59% waren die Kinder frei von Erbrechen.

#### **3.4.1.2 Übelkeit**

Bei den Kindern, die guidelinegerecht behandelt wurden, gaben 33% keine Übelkeit an. In 24% gaben sie Übelkeit Grad 1 und in 41% Übelkeit Grad 2 an. In 2% trat Übelkeit Grad 3 auf. Bei den Kindern, die nicht guidelinegerecht therapiert wurden, trat Übelkeit in 44% auf, von denen 23% Grad 1, 19% Grad 2 und 2% Grad 3 war.

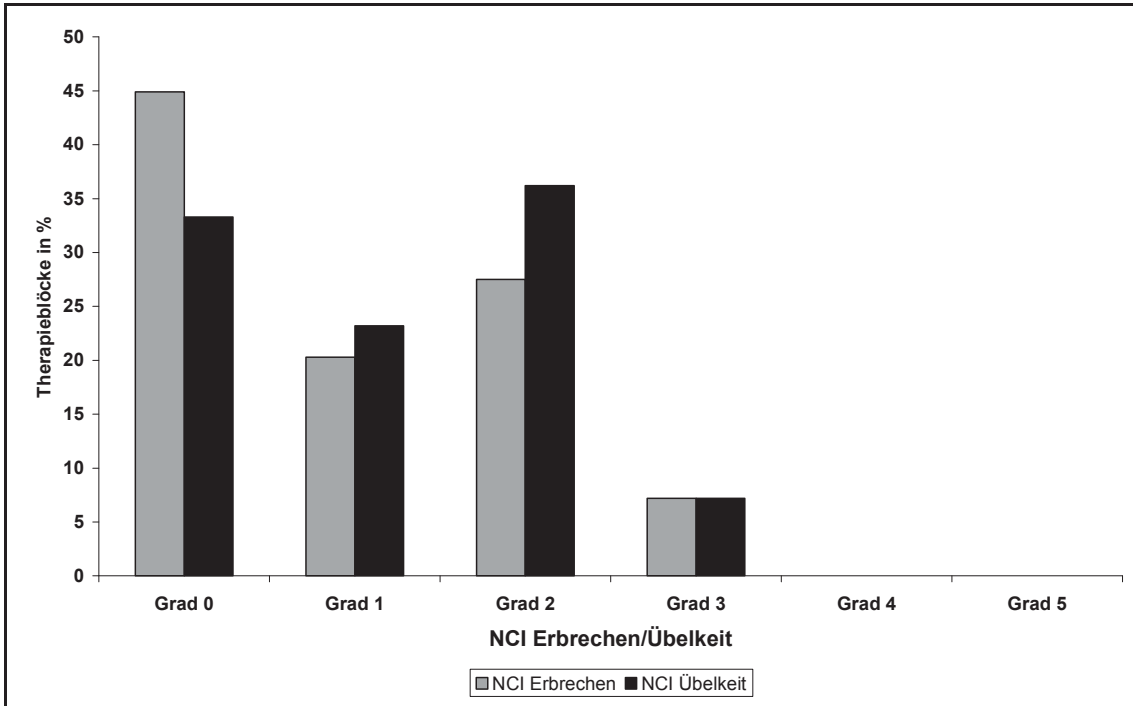


Abb. 3-29 NCI Übelkeit und Erbrechen mit Standardantiemese unter moderat emetogener Chemotherapie

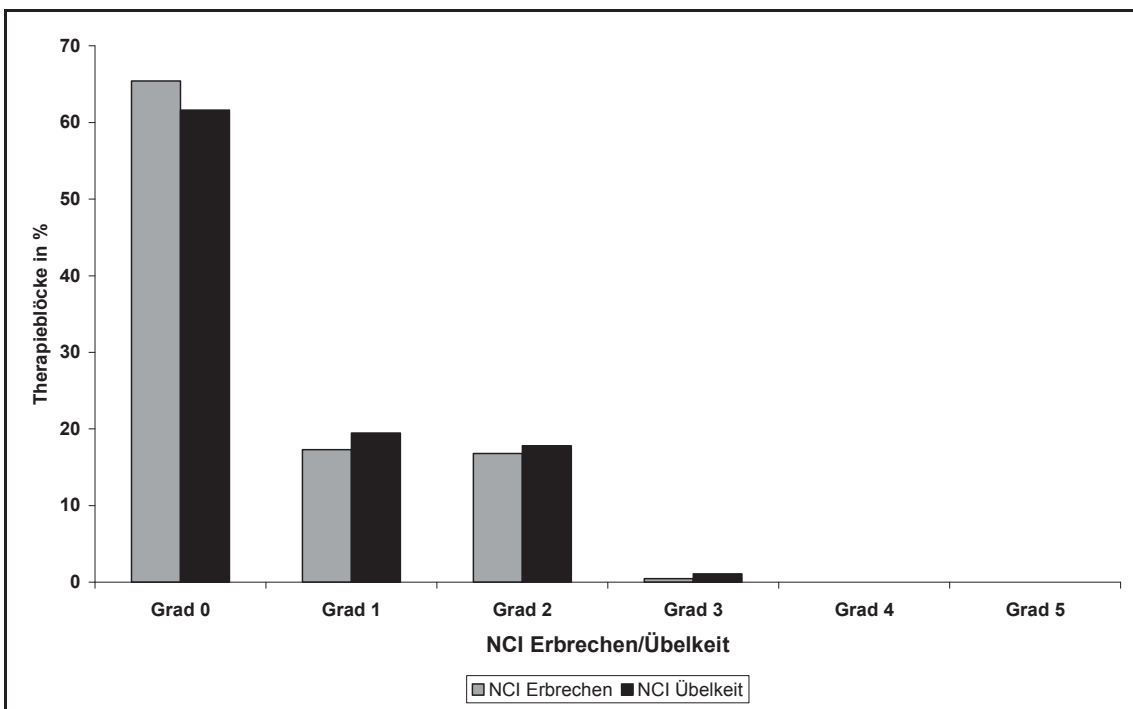


Abb. 3-30 NCI Übelkeit und Erbrechen ohne Standardantiemese unter moderat emetogener Chemotherapie

### 3.4.2 Moderat emetogene Chemotherapie

#### 3.4.2.1 Erbrechen

In 254 von 574 Blöcken (44%) wurden die Kinder mit moderat emetogener Chemotherapie behandelt. Davon wurden die Kinder in 69 von 254 Blöcken (27%) nach den Guidelines behandelt. In den Blöcken, in denen die Kinder nach den Guidelines behandelt wurden, trat in 55% der Blöcke Erbrechen auf. In 20% trat Erbrechen Grad 1, in 28% Erbrechen Grad 2 und in 7% Erbrechen Grad 3 auf. Bei den nicht guidelinegerecht behandelten Kindern erbrachen die Kinder in 35%. Dabei erbrachen die Kinder in 17% 1 Mal / 24 Stunden, in 17% 2 - 5 Mal / 24 Stunden und in 1% 6 Mal und mehr / 24 Stunden. In 65% der Blöcke waren die Kinder frei von Erbrechen.

#### 3.4.2.2 Übelkeit

Übelkeit trat bei den Kindern die nach den Guidelines therapiert wurden in 67% auf, davon 24% Grad 1, 36% Grad 2 und 7% Grad 3. In 33% gaben die Kinder keine Übelkeit an. Die Kinder, die nicht guidelinegerecht antiemetisch behandelt wurden, gaben in 38% der Blöcke Übelkeit an. In 19% wurde leichte Übelkeit angegeben, in 18% starke Übelkeit und in 1% Übelkeit Grad 3.

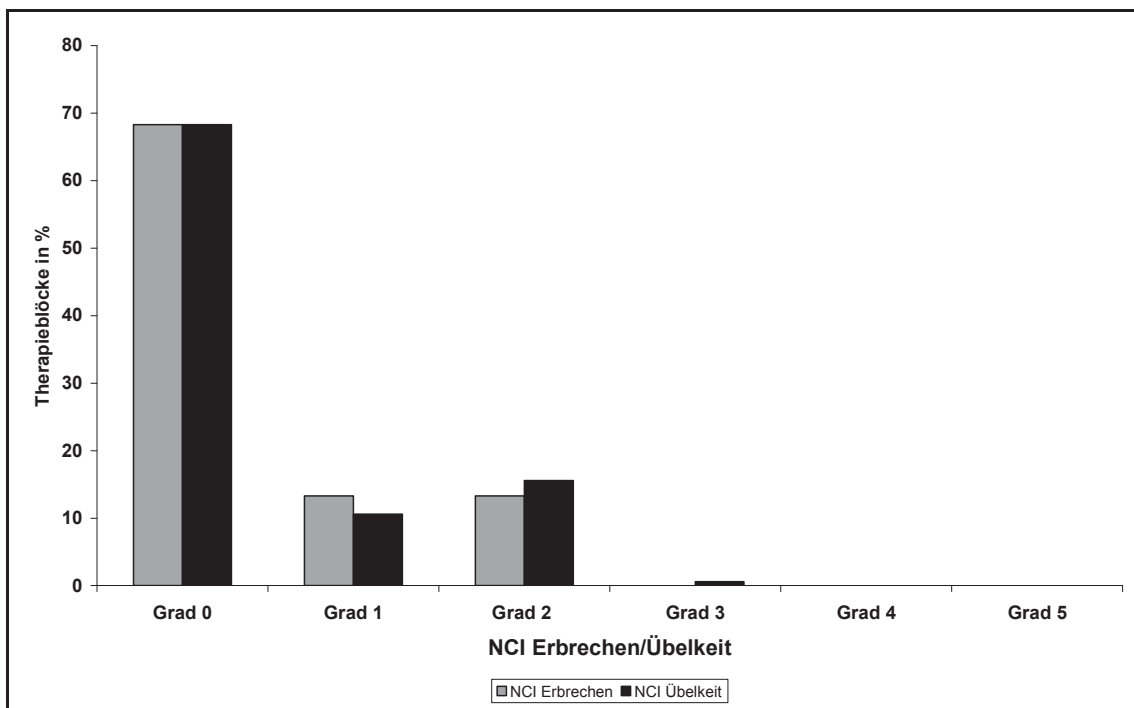


Abb. 3-31 NCI Übelkeit und Erbrechen mit Standardantiemetese unter niedrig emetogener Chemotherapie

### **3.4.3 Niedrig und minimal emetogene Chemotherapie**

In 180 von 574 Blöcken (31%) wurden die Kinder mit niedrig emetogener Chemotherapie behandelt. In dieser Kategorie wurden alle Kinder nach den geltenden Guidelines antiemetisch behandelt. Sowohl Übelkeit, als auch Erbrechen wurden in 27% der Blöcke angegeben. In 9 Blöcken (5%) fehlte die Dokumentation.

In 30 von 574 Blöcken (5%) wurden die Kinder mit minimal emetogener Chemotherapie behandelt. In dieser Kategorie trat in einem Block Erbrechen Grad 1 auf.

## 4 Diskussion

Eine wichtige Voraussetzung für eine adäquate Therapie des chemotherapie-induzierten Erbrechen und der Übelkeit ist das Verständnis der pathophysiologischen Entstehungsmechanismen. In den letzten 20 Jahren konnten auf diesem Gebiet deutliche Fortschritte verzeichnet werden. Die Weiterentwicklung der Antiemetika, besonders die Einführung der Serotoninrezeptorantagonisten und der Neurokininrezeptorantagonisten, haben zu einer deutlichen Reduktion des chemotherapie-induzierten Erbrechens geführt.

Bei Patientenbefragungen werden diese Nebenwirkungen immer noch als die mit am meisten gefürchteten Begleiterscheinungen der Chemotherapie genannt. In einer Studie von Griffin et al. im Jahr 1993 „wählten“ die Patienten Übelkeit auf Platz 1 und Erbrechen auf Platz 5, der am meisten belastenden Nebenwirkungen der Chemotherapie. (34) In einer Studie von Carelle et al., die in den Jahren 1998 bis 2000 durchgeführt wurde, wurden Übelkeit und Erbrechen nicht mehr auf die vorderen Plätze der belastenden Nebenwirkungen gewählt. In einer Gruppe von Patienten, die mit Cisplatin behandelt wurden, „wählten“ die Patienten Übelkeit auf Platz 8 und Erbrechen auf Platz 10. In den anderen Gruppen wurden Übelkeit und Erbrechen seltener angegeben. Dabei wurden deutlich häufiger psychosoziale Faktoren als sehr belastend angegeben. (11) In einer Untersuchung von Dupuis et al. wurden Eltern von Kindern zwischen 4 und 18 Jahren, die eine Chemotherapie erhielten, befragt, welche Nebenwirkungen der Chemotherapie ihre Kinder am meisten belasten. Dabei wurde Übelkeit von den Eltern an fünfter Position genannt. Am häufigsten wurden Stimmungsschwankungen von den Eltern angegeben. (19)

In einer Studie von Hedström et al. wurden 50 Kinder von 0 – 19 Jahren, 65 Eltern und 118 Pflegekräfte befragt, welche Symptome der Chemotherapie für die Kinder am belastenden sind. Dabei wurden drei Symptome am häufigsten genannt:

1. Schmerz durch die therapiebedingte Diagnostik
2. Übelkeit
3. Müdigkeit

Eine Analyse der Subgruppen ergab, dass die Kinder im Alter von 13 bis 19 Jahren Übelkeit als die am meisten belastende Nebenwirkung benannt haben. In dieser Studie wurde unter dem Symptom „Übelkeit“ auch Erbrechen erfasst. (40) Dieses Ergebnis zeigt, dass bei Kindern und vor allem bei Jugendlichen Übelkeit und Erbrechen auch heute noch als unangenehme Nebenwirkungen einer Chemotherapie empfunden werden.

Die hier durchgeführte Untersuchung zeigt das Problem des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der Übelkeit auf einer pädiatrisch hämatologisch/onkologischen Station. Bei der Datenerhebung wurde am Ende erhoben, welcher Block den pathologischsten NCI Grad Erbrechen und Übelkeit aufwies. Dieser wurde als „höchster NCI Grad Erbrechen“ und „höchster NCI Grad Übelkeit“ für jedes Kind notiert. Bezogen auf diese Daten zeigten 94% der Kinder in dieser Untersuchung Erbrechen und 82% der Kinder Übelkeit. Das bedeutet, dass bei 94% der Kinder in mindestens einem Block mindestens einmal Erbrechen und bei 82% der Kinder mindestens in einem Block mindestens einmal Übelkeit auftrat. In 35% der Blöcke wurde Erbrechen und in 40% der Blöcke Übelkeit beobachtet. Bei genauerer Untersuchung der Ergebnisse zeichnet sich ab, dass unter den untersuchten Therapieschemata einige vertreten sind, die nur wenig CINV auslösten, die jedoch viele Blöcke umfassten. Andere wiederum lösten starkes CINV aus und umfassten weniger Blöcke. Daher kann die Belastung durch CINV, bezogen auf die Blöcke, einen Bias beinhalten. Die Tatsache, dass 94% der untersuchten Kinder mindestens einmal während ihrer Therapie erbrochen haben und 82% der Kinder mindestens einmal unter Übelkeit litten, zeigt, dass das Thema immer noch aktuell ist und die Therapiemöglichkeiten noch weiter verbessert werden müssen. Dies gilt vor allem für die hoch emetogenen Chemotherapien.



#### **4.1 Einfluss des Alters auf CINV**

Fredrikson et al. berichtete in einer Studie aus dem Jahr 1992, der Kortisolspiegel im Urin zeige einen Zusammenhang zu chemotherapie-induzierter Übelkeit. In dieser Studie wurden 20 erwachsene Patienten mit Tumorerkrankungen chemotherapeutisch behandelt. Keine dieser Therapien war als hoch emetogen eingestuft. Die Kortisolkonzentration im Urin wurde über Nacht gemessen und mit der von den Patienten beschriebenen Übelkeit korreliert. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einer hohen Kortisolkonzentration im Urin signifikant weniger Übelkeit angaben, als die Patienten mit einer geringen Kortisolkonzentration im Urin. Die Patienten, die eine höhere Urinkortisolkonzentration aufwiesen, waren im Durchschnitt älter. Daher wurde vermutet, dass die stärkere Problematik mit chemotherapie-induzierter Übelkeit in jungem Alter durch eine erniedrigte Kortisolkonzentration zu erklären sei. (29)

Auch Holdsworth et al. berichtete in einer Studie bei 224 Kindern im Alter von 0-20 Jahren, dass die Kinder im Alter von 0-3 Jahren geringere Probleme mit CINV aufwiesen. 70 Kinder in dieser Studie waren im Alter 0 - 3 Jahren, 93 Kinder im Alter von 4 - 11 Jahren und 61 Kinder im Alter von 12 - 20 Jahren. Die Kinder im Alter von 0 - 3 Jahren zeigten nach Aussage der Autoren signifikant weniger Probleme mit Übelkeit und Erbrechen, als die älteren Kinder in dieser Studie. Dabei wurden zwei Punkte als mögliche Ursache diskutiert. Zum einen, dass in dieser Altersgruppe Angst vor CINV noch keine Rolle spielt und dies vor Antizipation schützt. Zum anderen, dass die Kortisolaktivität bei Kleinkindern eine andere Tagesrhythmik aufweist als bei Jugendlichen. Somit liegt nach Ansicht der Autoren der Verdacht nahe, dass die endogene Kortisolproduktion sowohl in sehr jungem Alter, als auch in höherem Alter einen gewissen Schutz vor CINV bietet. (48)

In der hier vorliegenden Untersuchung konnte ebenfalls beobachtet werden, dass kleinere Kinder weniger Probleme mit CINV haben. Es gibt verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für dieses Phänomen. Ein möglicher Grund dafür ist die noch nicht ausreichende sprachliche Fähigkeit der kleinen Kinder. Diese können keine gezielte Angabe zur Übelkeit machen, so dass die Auswertung auf die Mutmaßung der betreuenden Per-

sonen angewiesen ist. Ein weiteres Problem besteht in der Dokumentation, die ebenfalls durch die sprachliche Problematik der kleinen Kinder eventuell unterrepräsentiert ist. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die Kinder in jungen Jahren meist an Tumoren erkranken, die einer weniger emetogenen chemotherapeutischen Behandlung bedürfen. Es wurde jedoch beobachtet, dass ein dreijähriges Kind mit einem EWING-Sarkom deutlich weniger unter CINV gelitten hat, als die älteren Kinder mit dieser Erkrankung und gleicher Chemotherapie.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Kinder in drei Altersklassen unterteilt. Die eine Gruppe besteht aus den Kindern zwischen 0 und 3 Jahren, die nächste Altersgruppe schließt die Kinder zwischen 4 und 9 Jahren ein und die dritte Gruppe die Kinder von 10 bis 18 Jahren. Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass innerhalb der Gruppe der 4 bis 9 jährigen eine Veränderung auftrat. Ab dem 7. Lebensjahr zeigten die Kinder vermehrt Probleme mit CINV. Da dieses Kollektiv klein ist und unterschiedliche Tumorentitäten einschließt, kann hier nur eine Tendenz gezeigt werden. Aber auch hier gibt es einen Hinweis darauf, dass „junges Alter“ im Sinne der Guidelines für Erwachsene so auf Kinder nicht übertragen werden kann. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung liegt der Verdacht nahe, dass junges Alter, in Bezug auf das Kindesalter, ein protektiver Faktor für CINV bedeutet. Somit wäre das jugendliche Alter ein Risikofaktor für CINV, was darin begründet liegen könnte, dass die Physiologie eines Jugendlichen bereits in Richtung eines jungen Erwachsenen tendiert. Möglicherweise gibt es noch andere Substanzen und Hormone im Körper, die einen Hinweis auf die Tendenz zu CINV geben. Diese konnten jedoch bisher noch nicht identifiziert werden.

Kinder unter 6 Jahren waren in 75% der Blöcke frei von Erbrechen. In 13% der Blöcke erbrachen die Kinder 1 Mal /24 Stunden, in 11% der Blöcke erbrachen die Kinder 2 - 5 Mal /24 Stunden. Übelkeit wird nur in 17% der Blöcke angegeben. Somit sind die Kinder in 82 % der Blöcke frei von Übelkeit. In drei Blöcken wurde Übelkeit und Erbrechen nicht dokumentiert. In Bezug auf das Gesamtkollektiv wurde eine deutlich niedrigere Rate an Übelkeit besonders bei den kleineren Kindern beobachtet. Auffällig ist jedoch, dass 18 von den 24 unter sechsjährigen Kindern Jungen sind. Da Jungen weniger Probleme mit CINV zeigten, könnte dies zu einer falsch niedrigen Rate führen. Zudem be-

steht die Möglichkeit, dass gerade die Übelkeit bei den kleinen Kindern unterrepräsentiert ist, da diese noch keine adäquate Angabe zur Übelkeit machen können.

## **4.2 Wahrnehmung der Mitarbeiter**

Übelkeit und Erbrechen traten von Beginn der Chemotherapie als Nebenwirkungen auf. Auch wenn heute unter verbesserter Antiemese diese Nebenwirkungen nur noch selten zu Therapieabbrüchen führen, sind sie immer noch präsent und werden auch weiterhin als unangenehm beschrieben. Auch heute werden diese Nebenwirkungen noch häufig als die unangenehmsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie genannt. Für die Pflegekräfte und Ärzte gehören diese Nebenwirkungen durch die langen Jahre in diesem Beruf zum Alltag. Trotz aller Bemühungen werden sie täglich mit Übelkeit und Erbrechen konfrontiert. Dabei besteht die Gefahr, dass in der Routine des Alltags diese Nebenwirkungen und damit die Einschränkung der Lebensqualität für die Patienten unterschätzt werden. (36)

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Grunberg et al. konnte gezeigt werden, dass die Einschätzung von Mitarbeitern und Patienten bezüglich Übelkeit und Erbrechen differieren. In dieser Studie wurden 298 erwachsene Patienten aufgefordert täglich Übelkeit und Erbrechen in einem Patiententagebuch zu dokumentieren. Vorher wurden die Onkologen und onkologischen Pflegekräfte zu diesen Patienten befragt, wie groß deren Probleme mit CINV während des Chemotherapiezyklus sein werden. In 75% schätzten die Mitarbeiter die Problematik in der verzögerten Phase deutlich geringer ein, als es in den Patiententagebüchern dokumentiert wurde. (36)

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Majem et al. wurden 95 erwachsene Patienten, die hoch und moderat emetogene Chemotherapie erhielten, untersucht. Die Patienten erhielten eine leitliniengerechte Antiemetikaprophylaxe. Für hoch emetogene Chemotherapie wurde eine Kombination aus Aprepitant, einem Serotoninrezeptorantagonisten und Dexamethason eingesetzt, für moderat emetogene Chemotherapie eine Kombination aus einem Serotoninrezeptorantagonisten und Dexamethason. Die Patienten wurden aufgefordert täglich zu dokumentieren, wie häufig Erbrechen und in wel-

chem Maß Übelkeit auftrat. Diese Dokumentation wurde von Tag 1 bis Tag 5 der Chemotherapie durchgeführt. Ebenso wurden 13 Onkologen und 16 onkologische Pflegekräfte aufgefordert, die Häufigkeit und das Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen für die akute und verzögerte Phase ihrer Patienten einzuschätzen. Es zeigte sich, dass die Einschätzung der Ärzte und Pflegekräfte bei den Patienten mit hoch emetogener cisplatinbasierender Chemotherapie zutreffend waren, wohingegen die Einschätzung bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie besonders in der verzögerten Phase von der Realität abwich. Besonders in der verzögerten Phase überschätzten die Mitarbeiter die Kontrolle des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der Übelkeit deutlich. (56)

### **4.3 Antizipatorisches Erbrechen und Übelkeit (ANV)**

Die Daten zur Inzidenz des antizipatorischen Erbrechens variieren in der Literatur stark. Laut Stockhorst et al. existieren Angaben zwischen < 10% bis 63%. In einer Kohortenstudie wurde an 19 pädiatrischen Patienten geprüft, ob es sich beim antizipatorischen Erbrechen um eine Form der klassischen Konditionierung handelt. Den Patienten wurde zwei Tage vor einem neuen Zyklus und direkt vor Beginn der Chemotherapie Blut abgenommen und auf verschiedene Immunzellen getestet. Dabei konnte beobachtet werden, dass ein Anstieg der natürlichen Killerzellen und Interferon  $\gamma$  in der Blutprobe direkt vor Beginn der Chemotherapie zu verzeichnen war. (81) Bereits im Jahr 1975 konnte in einer Studie von Ader et al. in Tierversuchen ein Zusammenhang zwischen Konditionierung und der Immunmodulation beobachtet werden. (4) Somit gibt dies einen Hinweis darauf, dass es sich beim antizipatorischen Erbrechen um eine klassische Konditionierung handelt. Ob dies zu neuen Therapieansätzen führen wird, bleibt zunächst noch unklar. In der Studie von Stockhorst et al. konnte auch beobachtet werden, dass die Kinder vermehrt antizipatorisches Erbrechen zeigten, wenn ein Zyklus mit hoch emetogener Chemotherapie bevorstand. Mit 32% antizipatorischem Erbrechen und Übelkeit lag das Ergebnis im Rahmen der oben angegebenen Inzidenz. (81)

Tyc et al. beobachtete in einer Studie an 50 Kindern, dass Stress und die Erwartung starke Übelkeit und Erbrechen zu erleben, vermehrt zu ANV führten. Es wurde auch beobachtet, dass die verschiedenen Krankheitsverarbeitungsstrategien (Coping) keinen Einfluss auf das Auftreten und die Stärke des ANV haben. (87)

Dass ANV auch in der heutigen Zeit noch ein großes Problem darstellt, ist bekannt. Die Angabe zur Inzidenz schwankt in der Literatur. Es ist schwierig genaue Zahlen zu ermitteln, da die Problematik oft bereits vor dem Eintreffen im Krankenhaus beginnt und möglicherweise nicht als ANV erkannt wird. Möglicherweise wird Übelkeit vor einem bevorstehenden Zyklus von den Kindern und den Eltern als normal angesehen. Die Dunkelziffer liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit über der angenommenen Inzidenz des ANV. Die Behandlung gestaltet sich schwierig, da eine bereits vorhandene Konditionierung schwer zu durchbrechen ist. Zum einen ist es wichtig, bereits im ersten Zyklus

Übelkeit und Erbrechen zu verhindern, um einer möglichen Konditionierung vorzubeugen. (6,23) Zusätzlich sind offene Gespräche und eine gute Aufklärung unverzichtbar, um mögliche bereits vorhandene Ängste und Erwartungen abzubauen und dem Aufbau neuer Ängste entgegenzuwirken.

In der vorliegenden Untersuchung konnte die Inzidenz von ANV nicht ermittelt werden, da in den Patientenakten keine Daten vor dem Klinikaufenthalt erhoben wurden. Da aber Übelkeit und Erbrechen in den meisten Fällen auftrat, werden auch die Kinder dieser Untersuchung zu einem Teil an ANV gelitten haben. Es ergab sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf antizipationsbezogene Interventionen. So wurde nicht dokumentiert, dass beispielsweise die Therapie mit Ondansetron im ambulanten Bereich bereits vor der Chemotherapie begonnen wurde. Auch Reisekaugummi mit Dimenhydrinat wurden nicht eingesetzt. Diese könnten zum Beispiel auf der Fahrt zum Krankenhaus genutzt werden. In der Dokumentation fand sich weder im Pflegebericht noch in der ärztlichen Dokumentation ein Hinweis auf Gespräche über Übelkeit oder Erbrechen. Ob dies im ersten Aufklärungsgespräch erwähnt wurde, aber nicht dokumentiert, ist retrospektiv nicht zu eruieren. Insgesamt wurde das Thema antizipatorisches Erbrechen und Übelkeit in der Dokumentation nicht erwähnt.

#### 4.4 Emetogenitätspotentiale

In den Guidelines werden die Empfehlungen zur Antiemetikaprophylaxe in Abhängigkeit vom Emetogenitätspotential des verabreichten Chemotherapeutikums unterteilt. Die „Pediatric Oncology Group of Ontario“ publizierte im August 2010 eine Guideline zur Einstufung des akuten emetogenen Potentials der Chemotherapeutika bei Kindern. (17) Ein Review erschien im September 2011 von Dupuis et al. (20) Diese Guideline gilt nicht als evidenzbasiert, sondern soll eine Hilfestellung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie darstellen. Sie soll die Entscheidung der antiemetischen Therapie erleichtern. Dabei bezieht sich die Guideline auf die akute Phase des CINV. Für die antizipatorische und die verzögerte Phase, sowie das Durchbrucherbrechen wird keine Empfehlung ausgesprochen. Die Guideline gilt vor allem für die Behandlung von chemotherapie-naiven Kindern. Zur Erstellung dieser Guideline erfolgte eine gezielte Literaturrecherche zum Thema Emetogenitätspotentiale von Chemotherapeutika bei Kindern. (20) Die folgende Tabelle zeigt die Einstufung der Emetogenitätspotentiale der unterschiedlichen Chemotherapeutika bei Kindern nach Dupuis et al. (20):

Emetogenitätspotential	Chemotherapeutikum
Hoch emetogen	Altretamine, Dactinomycin, Carboplatin, Mechlorethamine, Carmustine >250 mg/m <sup>2</sup> , Methotrexate 12 g/m <sup>2</sup> , Cisplatin, Procarbazine (oral), Cyclophosphamide 1 g/m <sup>2</sup> , Streptozocin, Cytarabine 3 g/m <sup>2</sup> /dose, Thiotepa 300 mg/m <sup>2</sup> , Dacarbazine
Moderat emetogen	Aldesleukin >12 bis 15 mio U/m <sup>2</sup> , Etoposide (oral), Amifostine >300 mg/m <sup>2</sup> , Idarubicin, Arsenic trioxide, Ifosfamide, Azacitidine, Imatinib (oral), Bendamustine, aIntrathecal therapy (methotrexate, hydrocortisone, and cytarabine), Busulfan, Irinotecan, Carmustine 250 mg/m <sup>2</sup> , Lomustine, Clofarabine, Melphalan >50 mg/m <sup>2</sup> , Cyclophosphamide <1 g/m <sup>2</sup> , Methotrexate 250 mg bis <12 g/m <sup>2</sup> , Cyclophosphamide (oral), Oxaliplatin >75 mg/m <sup>2</sup> , Cytarabine >200 mg bis <3 g/m <sup>2</sup> , Temozolomide (oral), Daunorubicin, Vinorelbine (oral), Doxorubicin, Epirubicin
Niedrig emetogen	Amifostine 300 mg/m <sup>2</sup> , Amsacrine, Methotrexate >50 bis <250 mg/m <sup>2</sup> , Bexarotene, Mitomycin, Busulfan (oral), Mitoxantrone, Capecitabine, Cytarabine 200 mg/m <sup>2</sup> , Paclitaxel, Docetaxel, Paclitaxel-albumin, Doxorubicin (liposomal), Pemetrexed, Etoposide, Teniposide, Fludarabine (oral), Thiotepa <300 mg/m <sup>2</sup> , 5-Fluorouracil, Topotecan, Gemcitabine

Minimal emetogen	Alemtuzumab, Lenalidomide, Alpha interferon, Melphalan (oral low-dose), Asparaginase (IM o. IV), Mercaptopurine (oral), Bevacizumab, Methotrexate 50 mg/m <sup>2</sup> , Bleomycin, Nelarabine, Bortezomib, Panitumumab, Busulfan (oral), Pentostatin, Cetuximab, Rituximab, Chlorambucil (oral), Sorafenib, Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), Sunitinib, Dasatinib, Temsirolimus, Decitabine, Thalidomide, Denileukin, diftiox Thioguanine (oral), Dexrazoxane, Trastuzumab, Erlotinib, Valrubicin, Fludarabine, Vinblastine, Gefitinib, Vincristine, Gemtuzumab, Ozogamicin, Vindesine, Hydroxyurea (oral), Vinorelbine, Lapatinib
------------------	---

Tab. 4-1 Einteilung der Emetogenitätspotentiale nach Dupuis et al. (20)

Da in der Tumorthherapie bei Kindern häufig Multi-Chemotherapie-Blöcke eingesetzt werden, wurde zusätzlich eine Einstufung verschiedener Kombinationen von Chemotherapeutika vorgenommen. (20) In der Tabelle 4-2 werden die dort klassifizierten Kombinationen aufgeführt. Dabei erfolgt eine Zuordnung dieser Kombinationen zu den in der hier vorliegenden Untersuchung durchgeführten Therapieblöcken. Die aufgeführten Kombinationen wurden alle als hoch emetogen eingestuft.

Cyclophosphamid + Doxorubicin	N4 (NB 2004)
Cyclophosphamid + Etoposid	N8 (NB 2004)
Doxorubicin + Ifosfamid	VIDE (Euro-EWING)
Etoposid + Ifosfamid	VIDE, VEI (Etoposid als Austausch für Actinomycin D) (Euro-EWING)
Cytarabin + Daunorubicin	ADxE (AML-BFM-2004)
Cytarabin + Etoposid	AIE (AML-BFM-2004)

Tab. 4-2 Kombinationen von Chemotherapeutika, die nach Dupuis et al. als hoch emetogen eingestuft werden (20)

Nach der Einteilung der Emetogenitätspotentiale für Kinder nach Dupuis et al. findet sich eine Erklärung für die Ergebnisse in der hier vorliegenden Untersuchung. Die VIDE-Blöcke werden danach als hoch emetogen eingestuft. Ebenso die Blöcke ADxE und AIE des Therapieprotokolls AML-BFM-2004. Zusätzlich wurde Cytarabin in einer Dosierung von 3 g/m<sup>2</sup> als hoch emetogen eingestuft. Auch Cyclophosphamid wird – im Gegensatz zur Einteilung bei Erwachsenen – in einer Dosierung von 1g/m<sup>2</sup> als hoch emetogen eingestuft. (20) Dies erklärt die verstärkte Problematik mit CINV im Thera-



pieprotokoll ALL-BFM-2000. Insgesamt belegt die neue Einteilung der Emetogenitätspotentiale nach Dupuis et al. die Ergebnisse dieser Untersuchung.

Die Frage, ob die Emetogenitätspotentiale der Erwachsenen mit denen der Kinder übereinstimmen, ist schwer zu beantworten. Die Beantwortung dieser Frage wird durch zwei Sachverhalte erschwert. Zum einen wurde in der vorliegenden Untersuchung das Kollektiv retrospektiv untersucht. Somit wurden die Kinder antiemetisch behandelt, um das Erbrechen so gut wie möglich zu verhindern. Die Emetogenität eines Chemotherapeutikums sagt aus, in wie viel Prozent der Behandlungen diese Substanz ohne antiemetische Therapie Übelkeit und / oder Erbrechen auslöst. Da aktuell in den meisten Fällen eine antiemetische Therapie durchgeführt wurde, ist eine Aussage über das ursprüngliche Emetogenitätspotential des einzelnen Chemotherapeutikums damit ungenau.

Zum anderen erhielten die Kinder häufig eine Therapie, die aus mehr als einer chemotherapeutischen Substanz besteht (Multi-Chemo-Therapie). Diese Art der Chemotherapie erschwert die Aussage über das Emetogenitätspotential eines bestimmten Chemo-therapeutikums aus einem ganzen Block. Zudem ist die verzögerte Emese, die bei Kindern sehr wenig untersucht ist, schwer abzugrenzen. Es ist nicht möglich, zu unterscheiden, ob es sich um das akute Erbrechen des aktuellen Chemotherapeutikums handelt, oder um das verzögerte Erbrechen des am Vortag verabreichten Chemotherapeutikums.

Trotz all dieser Einschränkungen lassen sich einige Aussagen treffen, die eine Einschätzung der Emetogenitätspotentiale zulassen. So lässt sich sagen, dass Cisplatin, das bei Erwachsenen zu den hoch emetogenen Substanzen zählt, auch bei Kindern hoch emetogen wirkt. Es wurde in der hier vorliegenden Untersuchung in zwei Therapieschemata eingesetzt. Im Therapieschema NB 2004 im Abschnitt N5 und im Therapieschema Euramos im Abschnitt AP. Besonders deutlich zeigte sich die hohe Emetogenität bei den Patienten, die nach dem Therapieschema Euramos-1 behandelt wurden. In den Blöcken, in denen Cisplatin verabreicht wurde, litten die Kinder deutlich häufiger an Übelkeit und Erbrechen, als in den Blöcken in denen MTX und Doxorubicin verabreicht wurde. Zusätzlich ist zu bedenken, dass die Kinder in den Cisplatinblöcken intensiver antieme-

tisch behandelt wurden, als in den anderen Blöcken. In allen Cisplatinblöcken im Therapieschema Euramos-1 wurden die Kinder mit einer Zweifach-Kombination therapiert, in 8 Blöcken mit einer Dreifach-Kombination. Zusätzlich wurden in 56,6% der Blöcke die Bedarfsmedikamente eingefordert. Diese Beobachtung bestätigt, das Cisplatin auch bei Kindern hoch emetogen wirkt.

Das Chemotherapeutikum Actinomycin D wird in den Guidelines als hoch emetogen eingestuft. Actinomycin D wird bei Kindern in den Therapieschemata SIOP/GPOH, CWS 2002 und Euro EWING eingesetzt. Beim Therapieschema SIOP/GPOH kommt es in den Abschnitten AV und AVD zum Einsatz. In diesen Therapieblöcken kam es nur in wenigen Fällen zu Übelkeit oder Erbrechen und dann nur mild. Die Übelkeit und das Erbrechen traten sowohl in Blöcken unter Ondansetron, als auch ohne auf. Im Therapieschema CWS 2002 wird Actinomycin D in den Abschnitten VA, I<sub>2</sub>VA und VAI eingesetzt. Auch hier war kein gehäuftes Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zu beobachten. Im Therapieschema Euro-EWING wird das Chemotherapeutikum in den Abschnitten VAC und VAI verabreicht. In diesen Therapieabschnitten trat gehäuft Übelkeit und Erbrechen trotz intensiver antiemetischer Therapie auf. Ob dies am Actinomycin D lag oder am Ifosfamid und Cyclophosphamid, ist schwer zu beurteilen. Die Tatsache, dass Actinomycin D in den anderen Therapieabschnitten wenig emetogene Wirkung gezeigt hat, legt nahe, dass die Emetogenität dieser Blöcke von Ifosfamid und Cyclophosphamid oder der Kombination der einzelnen Chemotherapeutika verursacht wird.

Nach der neuen Guideline nach Dupuis et al. (20) für Kinder wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von  $>1 \text{ g/m}^2$  als hoch emetogen eingestuft. Dies stützt das Ergebnis dieser Untersuchung. Ifosfamid wird nach Dupuis et al. als moderat emetogen eingestuft. Allerdings ist die Dosierung mit  $3 \text{ g/m}^2$  sehr hoch. Daher liegt der Verdacht nahe, dass die hohe Emetogenität durch Ifosfamid und Cyclophosphamid verursacht wird.

In den vier oben vorgestellten Guidelines wird beschrieben, dass in Multichemotherapieblöcken das Emetogenitätspotential der einzelnen Chemotherapeutika bei Erwachsenen sich nicht addiert, sondern die Gesamtemetogenität vom emetogensten Chemotherapeutikum im Block abhängt. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass eines der am

stärksten von Übelkeit und Erbrechen betroffenen Therapieabschnitte die VIDE-Blöcke im Euro-EWING Schema darstellen. Nach den oben beschriebenen Guidelines liegt das Emetogenitätspotential dieses Multichemoblockes im Bereich moderat emetogen. In diesen Blöcken sind die Kinder trotz ausgeprägter Antiemese von CINV stark betroffen. Die Häufigkeit und Stärke ist mit den Cisplatinblöcken vergleichbar. Bei diesen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass bei Kindern eine Kombination verschiedener Chemotherapeutika das Emetogenitätspotential verstärkt oder eines der Chemotherapeutika bei Kindern eine höhere Emetogenität zeigt als bei Erwachsenen. Nach Hesketh et al. (43) wurden die Chemotherapeutika in 5 Kategorien eingeteilt. Die verschiedenen Stufen bedeuteten minimale (<10% CINV), geringe (10%-30% CINV), moderate (30%-60% CINV), hohe (60%-90% CINV) und sehr hohe (>90% CINV) Emetogenität. Wurden nach diesem Schema mehrere Chemotherapeutika kombiniert, errechnete sich die Gesamtemetogenität wie folgt:

Zunächst wurde das emetogenste Chemotherapeutikum ermittelt. Eine Zugabe eines oder mehrerer Chemotherapeutika der Stufe 1 führte zu keiner Erhöhung der Emetogenitätsstufe. Durch Hinzufügen einer oder mehrerer Substanzen der Stufe 2 erhöhte sich die Emetogenität der gesamten Kombination um 1 Stufe. Die Zugabe einer Substanz der Stufe 3 oder 4 erhöhte die Gesamtemetogenität um eine Stufe pro Substanz. (43)

Bezogen auf den VIDE-Block ergäbe sich eine Gesamtemetogenität der Stufe 5. Ifosfamid und Doxorubicin sind nach Hesketh et al. (43) beide in Stufe 3 eingruppiert. Somit liegt die Emetogenität zunächst bei Stufe 3. Da jedoch 2 Substanzen der Gruppe 3 vorliegen, erhöht sich die Gesamtemetogenität bereits um eine Stufe auf Stufe 4. Vincristin, als minimal emetogen eingestuft, verändert die Emetogenität nicht. Etoposid wurde als gering emetogen eingestuft und erhöht die Emetogenität ebenfalls um eine Stufe. Somit liegt die Emetogenität der Kombination bei Stufe 5. Damit liegt die Emetogenität auf einer Stufe mit Cisplatin und ist mit den Ergebnissen dieser Untersuchung vereinbar.

Nach der neuen Guideline von Dupuis et al. werden auch bereits verschiedene Kombinationen eingruppiert. Unter anderem wird sowohl die Kombination aus Ifosfamid und Etoposid als auch die Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid als hoch emetogen eingestuft. (20) Somit liegt das Emetogenitätspotential des VIDE-Blockes eindeutig im hochemetogenen Bereich.

Bei Erwachsenen gilt die Kombination von Cyclophosphamid und Anthrazyklinen als hoch emetogen. Ob dies bei Kindern ebenfalls zutrifft, bleibt in dieser Untersuchung offen, da Kinder diese Kombination in der Form, wie sie bei Erwachsenen eingesetzt wird, nicht erhalten.

Die Tabelle 4-3 zeigt die Emetogenitätspotentiale der Chemotherapieblöcke der Therapieschemata ALL-BFM-2000, ALL-BFM-2004, Euramos 1 und Euro-EWING 99. Die Einstufung erfolgte nach Hesketh et al. (43), ASCO (6) und Dupuis et al. (20). Einige der hier aufgeführten Chemotherapeutika waren in der Tabelle von Hesketh et al. nicht aufgeführt. In diesen Fällen wurde auf eine modifizierte Tabelle von Antonarakis et al. (7) zurückgegriffen, der die Einstufung von Hesketh et al. modifizierte.

Chemotherapieblock	Chemotherapeutika	Einstufung nach Hesketh et al.	Einstufung nach ASCO	Einstufung nach Dupuis et al.
<b><u>ALL-BFM-2000</u></b>				
Protokoll I Phase I	Prednisolon, Vincristin, Daunorubicin, Asparaginase	4	moderat	moderat
Protokoll I Phase II	Cyclophosphamid 1000 mg/m <sup>2</sup> , Cytarabin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat i.th.	5	moderat	hoch
Protokoll II Phase I	Dexamethason, Vincristin, Doxorubicin, Asparaginase	3	moderat	moderat
Protokoll II Phase II	Cyclophosphamid 1000 mg/m <sup>2</sup> , Cytarabin, Thioguanin, Methotrexat i.th.	5	moderat	hoch
Protokoll III Phase I	Dexamethason, Vincristin, Doxorubicin, Asparaginase	3	moderat	moderat
Protokoll III Phase II	Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> , Cytarabin, Thioguanin, Methotrexat i.th.	4	moderat	moderat
M-Block	6-Mercaptopurin, Methotrexat p.i., Methotrexat i.th.	4	wenig	hoch

HR-1	Dexamethason, Vincristin, Hochdosis-Cytarabin, Cyclophosphamid, Asparaginase, Methotrexat/Cytarabin/ Prednisolon i.th.	5	Hoch	hoch
HR-2	Dexamethason, Vindesin, Daunorubicin, Hochdosis-Methotrexat, Ifosfamid, Asparaginase, Methotrexat/ Cytarabin/ Prednisolon i.th.	5	moderat	moderat
HR-3	Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Etoposid, Asparaginase, Methotrexat/ Cytarabin/ Prednisolon i.th.	5	moderat	hoch
<b><u>AML-BFM-2004</u></b>				
ADxE	Cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> , Daunorubicin, Etoposid, Cytarabin i.th.	4	moderat	moderat
AIE	Cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup> , Idarubicin, Etoposid, Cytarabin i.th.	4	moderat	moderat
AI	Cytarabin 500 mg/m <sup>2</sup> , Idarubicin, Cytarabin i.th.	4	moderat	moderat
HAM	Hochdosis-Cytarabin 3g/m <sup>2</sup> , Mitoxantron, Cytarabin i.th.	5	moderat	hoch
haM	Mittelhochdosiertes Cytarabin 1 g/m <sup>2</sup> , Mitoxantron, Cytarabin i.th.	5	wenig	moderat
AI/2-CDA	Cytarabin 500 mg/m <sup>2</sup> , Idarubicin, 2-Chloro-2-desoxyadenosin, Cytarabin i.th.	4	moderat	moderat
HAE	Hochdosis-Cytarabin 3 g/m <sup>2</sup> , Etoposid, Cytarabin i.th.	5	moderat	hoch
<b><u>EURAMOS 1</u></b>				
AP	Doxorubicin, Cisplatin	5	hoch	hoch
A	Doxorubicin	4	moderat	moderat
M	Methotrexat	4	gering	moderat
<b><u>EURO-EWING 99</u></b>				
VIDE	Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid	5	moderat	hoch
VAC	Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid	5	hoch	hoch
VAI	Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid	4	hoch	hoch

Tab. 4-3 Einstufung der Emetogenitätspotentiale nach Hesketh et al. (43), ASCO (6) und Dupuis et al. (20)

#### **4.5 Chemotherapie induziertes Erbrechen und Übelkeit mit und ohne Standardantiemese**

In dieser Untersuchung konnte beobachtet werden, dass die Kinder, die nach der ASCO Guideline therapiert wurden, häufiger Übelkeit und Erbrechen zeigten, als die Kinder, die nicht nach Standard behandelt wurden. Es gibt verschiedene Ansätze, die diesen Umstand erklären könnten.

Einerseits wurden die Kinder, die hoch emetogene Chemotherapeutika erhielten in den meisten Fällen nach den geltenden Guidelines therapiert. Diese beinhalten einen Serotoninantagonisten, hier Ondansetron, und ein Corticosteroid, in dieser Untersuchung meist Dexamethason. In den Guidelines wird bei Erwachsenen standardmäßig die Gabe eines Neurokinin1-Rezeptorantagonisten empfohlen. Dieser wurde bei den Kindern in nur fünf Blöcken als off-label-use eingesetzt, da es aktuell noch keine Zulassung für Kinder gibt. Somit wurden die Kinder nach den Empfehlungen der Guidelines behandelt. Eine Zweifach-Kombination scheint bei hoch emetogener Chemotherapie jedoch nicht ausreichend. Bei den Erwachsenen konnte durch die Einführung des Aprepitant das Auftreten von CINV weiter reduziert werden. Eine konsequente Therapie mit Aprepitant, auch im pädiatrischen Bereich, könnte zu einer Reduktion des CINV führen.

Zum anderen konnte beobachtet werden, dass das bei Erwachsenen als hoch emetogen eingestufte Actinomycin D bei den Kindern in dieser Untersuchung kaum Übelkeit und Erbrechen auslöste. Actinomycin D wurde entsprechend der Einstufung der ASCO Guideline als hoch emetogen bewertet. Zum Beispiel wird Actinomycin D bei der Therapie der Wilmstumoren eingesetzt. In diesen Blöcken wurden die Kinder nur wenig antiemetisch behandelt. Trotz der geringen Antiemese gaben die Kinder nur selten Probleme mit CINV an. Diese Blöcke fallen in der Auswertung in die Gruppe „hoch emetogene Chemotherapie ohne Standardantiemese“. Dabei handelt es sich um ca. 25% der Blöcke, in denen hoch emetogene Chemotherapie verabreicht wurde, wodurch die Auswertung verfälscht werden kann.

Ein weiterer Faktor besteht darin, dass die Kinder, die beispielsweise mit einem Serotoninantagonisten und Metoclopramid therapiert wurden, formal als nicht guidelinegerecht eingestuft wurden. Diese Kombination wirkt stärker antiemetisch als der Serotoninantagonist allein und könnte somit erklären, dass die Kinder, die nicht nach Standardtherapiert wurden, trotzdem ein gutes Ansprechen auf die antiemetische Therapie zeigten. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese Kinder unter der leitliniengerechten Therapie gar nicht erbrochen und keine Übelkeit verspürt hätten.

Die Patienten erhielten vor allem in den Therapieblöcken, die bekanntermaßen stark emetogen wirken, eine leitliniengerechte Therapie. Somit besteht eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass Patienten im ersten Zyklus nicht leitliniengerecht therapiert wurden, und Probleme mit CINV zeigten. In den folgenden Zyklen erfolgte daraufhin möglicherweise eine Eskalation der antiemetischen Therapie. Eine Antizipation kann die Ursache für die weiterbestehende Problematik mit CINV trotz intensivierter antiemetischer Therapie darstellen. Dies konnte in der Form in dieser Untersuchung nicht geprüft werden.

Es ist aktuell schwer zu beurteilen, welche Ursache diesem Ergebnis zugrunde liegt. Es zeigt jedoch, wie wichtig es ist, neue Studien bei Kindern durchzuführen, um die neu festgelegten Emetogenitätspotentiale bei Kindern durch Dupuis et al. zu verifizieren und Guidelines für Kinder zu etablieren, um eine gute Therapie für Kinder zu garantieren. Insgesamt sollte das Ziel darin bestehen, dass alle Kinder leitliniengerecht behandelt werden.

## **4.6 Belastungen durch CINV in den einzelnen Therapieschemata**

### **4.6.1 ALL-BFM 2000**

Die Phase 1 der Protokolle I und II wurde weniger antiemetisch behandelt als die Phase 2. (55% vs 96% im Protokoll I; 42% vs 83% im Protokoll II) Eine mögliche Erklärung könnte die höhere emetogene Wirkung von Cyclophosphamid in der Phase 2 sein. Die in Phase 1 verabreichten Chemotherapeutika (Prednisolon, Vincristin, Daunorubicin und Asparaginase in Protokoll I; Dexamethason, Vincristin, Doxorubicin und Asparaginase in Protokoll II) zeigen eine minimale bis moderate Emetogenität. In der ASCO-Guideline von 1999 wurde Daunorubicin noch als hoch emetogen eingestuft. In der Einstufung der Emetogenitätspotentiale für Kinder von Dupuis et al. wird Daunorubicin als moderat emetogen eingestuft. Möglicherweise besteht die höhere Emetogenität in der Kombination der Chemotherapeutika. Die Lösung des Problems besteht in einer konsequent intensiveren Antiemese auch in der ersten Phase des Protokolls I und II.

Dass in der Phase 2 der jeweiligen Protokolle trotz besserer Antiemese Erbrechen und Übelkeit auftritt, kann zwei Ursachen haben. Zum einen enthält die Phase 2 Cyclophosphamid, welches nach Dupuis et al. in der Dosierung  $1,5\text{g/m}^2$  hoch emetogen wirkt, zum anderen ist eine antizipatorische Komponente nicht auszuschließen, da in der ersten Phase eine schlechtere Kontrolle des Erbrechens und der Übelkeit gezeigt werden konnte.

Welche Ursache die zutreffende ist, lässt sich aus dieser Untersuchung nicht herausfinden. Die Konsequenz ist jedoch die gleiche. Zum einen verhindert eine gute Antiemese in Phase 1 eine Antizipation und zum anderen verhindert eine verstärkte Antiemese in Phase 2 das Auftreten von CINV, verursacht durch Cyclophosphamid.



#### 4.6.2 AML-BFM 2004

Im Therapieschema AML-BFM 2004 trat CINV vermehrt in den Therapieabschnitten AIE, HAM und haM auf. Es stellt sich auch hier wieder die Frage, welches Chemotherapeutikum oder welche Kombination dies hervorruft. Die Kombination bestehend aus Cytarabin, Idarubicin und Etoposid im Abschnitt AIE wird nach der ASCO-Guideline als moderat emetogen eingestuft. In der Guideline der POGO wurde die Kombination aus Cytarabin und Etoposid bei Kindern als hoch emetogen eingestuft. Die hier vorliegenden Ergebnisse stimmen mit dieser Einstufung überein.

Ebenso verhält es sich mit dem hochdosierten Cytarabin im Abschnitt HAM. In der ASCO Guideline von 1999 wurde Cytarabin in der Dosierung  $>1\text{g/m}^2$  als hoch emetogen betrachtet. In der Guideline von 2006 wird diese Dosierung als moderat emetogen eingestuft. In der Guideline der POGO wurde Cytarabin in einer Dosierung  $\geq 1\text{g/m}^2$  als hoch emetogen eingestuft. Dies erklärt die Problematik mit CINV im Therapieblock HAM und haM.

Die Kinder wurden in der hier vorliegenden Untersuchung in 19 von 27 Blöcken (23 Blöcke AML und 4 Blöcke AML relapsed) nicht leitliniengerecht behandelt. Da nun eine Einstufung der Emetogenitätsklassen vorliegt, die in der vorliegenden Untersuchung bestätigt wurden, sollten die Kinder in den drei genannten Therapieblöcken leitliniengerecht für hoch emetogene Substanzen behandelt werden.

In diesem Therapieschema trat ein Unterschied in Bezug auf die Geschlechtsverteilung auf. Hierbei zeigte sich im Gegensatz zu den anderen Protokollen, dass die Jungen größere Probleme mit CINV hatten als die Mädchen. Eine Erklärung dafür ist schwer zu finden. Eine Möglichkeit besteht darin, dass das eine Mädchen erst ein Jahr alt war und weniger differenziert Auskunft über ihr Befinden geben konnte. Dagegen steht die Tatsache, dass dieses Mädchen in mehreren Blöcken erbrochen hat und auch Übelkeit dokumentiert wurde.

Die Jungen wurden in den meisten Blöcken deutlich intensiver antiemetisch behandelt und zeigten trotzdem mehr Probleme mit CINV als die Mädchen. Da es sich nur um ein

kleines Kollektiv handelt, ist nur ein Trend zu erkennen. Möglicherweise reagieren auf diese spezielle Therapie Jungen empfindlicher als Mädchen. In einer größer angelegten Studie, die nur AML-Patienten untersucht, könnte dieser Trend weiter überprüft werden.

#### **4.6.3 EURAMOS-1**

Die Ereignisse Erbrechen und Übelkeit traten in diesem Therapieschema sehr häufig auf. Da die hohe Emetogenität in diesem Therapieschema bereits bekannt war, wurden die Kinder sehr intensiv antiemetisch behandelt. Trotzdem trat in den Blöcken, die Cisplatin enthielten, in der Mehrheit Übelkeit und Erbrechen auf. In den Cisplatin-Blöcken war die antiemetische Behandlung leitliniengerecht. Da bei Kindern für Aprepitant noch keine Zulassung vorliegt, stellt sich die Frage, ob die Dreifach-Kombination mit einem NK-1-Antagonisten, einem Serotoninantagonisten und einem Corticosteroid einen Erfolg bringen würde. In einem Fall wurde Aprepitant als off-label-use eingesetzt. In diesem Fall konnte kein positiver Effekt gezeigt werden. Allerdings erbrach dieses Kind in den vorangegangenen vier Blöcken jedes Mal mindestens 1 Mal /24 Stunden. Dies könnte zu einer stark ausgeprägten Antizipation geführt haben. Daran wird erneut deutlich, wie wichtig eine konsequente Prophylaxe des Erbrechens und der Übelkeit von Beginn der Therapie an ist.

In dieser Untersuchung konnte auch die Belastung durch die Emetogenität des Cisplatin belegt werden. In den Doxorubicin/Cisplatin-Blöcken trat CINV sehr häufig auf, wohingegen in den Doxorubicin-Blöcken kein Erbrechen und keine Übelkeit auftraten. Somit kann die hohe Emetogenität Cisplatin zugeordnet werden.

Die Verteilung der Übelkeit und des Erbrechen bezogen auf das Geschlecht entspricht den in der Literatur beschriebenen Phänomenen. In den Guidelines wird das weibliche Geschlecht als Risikofaktor genannt. In dieser Untersuchung konnte dies bestätigt werden. Auch im Therapieschema Euramos waren die Mädchen mehr von CINV betroffen als die Jungen. Es stellt sich die Frage, ob dies daran liegt, dass in dieser Untersuchung die Kinder dieses Protokolls alle bereits im Jugendalter behandelt wurden. Somit könnte die Physiologie des Körpers bereits nah am Erwachsenen liegen. Denn in den Guide-

lines wird auch junges Alter als Risikofaktor genannt. Es besteht die Möglichkeit, dass junges Alter auf Erwachsene bezogen bedeutet, dass auch die Jugendlichen ein deutlich erhöhtes Risiko für CINV aufweisen. (5,80)

#### **4.6.4 Euro-EWING 99**

In diesem Therapieprotokoll induzierten die VIDE-Blöcke vermehrt Übelkeit und Erbrechen. In diesen Blöcken wurden die Kinder fast regelhaft mit einer Kombination aus drei fest angesetzten Antiemetika behandelt. Trotz dieser sehr intensiven Antiemese traten Übelkeit und Erbrechen Grad 2 und 3 gehäuft auf. Zusätzlich zu diesen drei fest angesetzten Antiemetika forderten die Patienten in der Mehrzahl der Fälle noch ihre Bedarfsmedikation ein. Nun stellt sich die Frage, worin die starke Emetogenität der VIDE-Blöcke besteht. Betrachtet man die einzelnen Chemotherapeutika, so wird Vincristin als minimal emetogen, Ifosfamid und Doxorubicin als moderat emetogen und Etoposid als wenig emetogen eingestuft. Nach den geltenden Guidelines für Erwachsene würde eine Kombination dieser vier Chemotherapeutika insgesamt als moderat emetogen eingestuft werden, da die am stärksten emetogen wirkende Substanz in der Kategorie „moderat“ eingestuft wird. In dieser Untersuchung zeigt sich ganz klar, dass die Kombination dieser vier Chemotherapeutika am häufigsten und am stärksten CINV verursacht. Also liegt die Emetogenität dieser Substanzen bei Kindern höher. Bei Kindern kann die Regel, dass eine Kombination mehrerer Chemotherapeutika so emetogen wirkt wie die potenteste Komponente, in dieser Form nicht bestätigt werden. Nach der Guideline von Dupuis et al. wird sowohl die Kombination aus Ifosfamid und Doxorubicin als auch die Kombination aus Ifosfamid und Etoposid als hoch emetogen eingestuft. (20)

Eine weitere mögliche Erklärung könnte in der Kombination von Ifosfamid und einem Anthrazyklin liegen. Bei Erwachsenen wird eine Kombination aus Cyclophosphamid und einem Anthrazyklin als hoch emetogen eingestuft. (6) Die Substanz Ifosfamid ist ein Positionsisomer des Cyclophosphamid und gehört der Gruppe der Oxazaphosphorine an. Somit liegt die Vermutung nahe, dass auch die Kombination von Ifosfamid und einem Anthrazyklin hoch emetogene Wirkung zeigt. Daher empfiehlt sich eine Behandlung wie bei Cisplatin.

Bezogen auf die Geschlechtsverteilung sind auch in diesem Therapieprotokoll die Mädchen stärker betroffen als die Jungen. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass der Anteil der Mädchen höher ist, als der Anteil der Jungen (6 Mädchen, 2 Jungen). Dennoch bestätigt auch dieses Therapieschema die Theorie, dass weibliches Geschlecht ein Risikofaktor für CINV darstellt.

Eine Auffälligkeit in dieser Gruppe besteht darin, dass der dreijährige Junge keine Probleme mit CINV zeigte. Er wurde im Gegensatz zu den anderen Kindern in den VIDE-Blöcken nur mit Ondansetron allein behandelt und zeigte kein Erbrechen und litt nicht an Übelkeit. Eine mögliche Erklärung wäre die Unfähigkeit sich zu seiner Situation richtig zu artikulieren, dies würde jedoch nicht das völlige Fehlen von Erbrechensereignissen trotz deutlich geringerer Antiemese erklären. Eine Theorie besagt, dass kleine Kinder aufgrund eines noch veränderten Kortisolspiegels weniger Probleme mit CINV entwickeln als ältere Kinder. (29,48) Da das Kollektiv nur ein kleines Kind beinhaltet, kann nur eine Tendenz vermerkt werden. Da im Gesamtkollektiv jedoch die kleineren Kinder weniger unter CINV leiden, liegt der Verdacht nahe, dass die Ursache in der unterschiedlichen Physiologie des Körpers in den unterschiedlichen Entwicklungsstufen liegt.

## **4.7 Begrenzende Faktoren dieser Studie**

### **4.7.1 Retrospektive Studie**

Diese Untersuchung wurde retrospektiv durchgeführt. Dies bringt einige limitierende Faktoren mit sich. Die Daten wurden aus den Patientenakten erhoben und nicht von den Patienten selbst in Erfahrung gebracht. Es wurden keine Fragebögen erstellt, die die Kinder selbst zum Thema Übelkeit und Erbrechen befragten. Dies führt zwar einerseits zu einer gewissen Objektivität der Untersuchung, andererseits birgt es verschiedene Gefahren der Verfälschung. So ist die Korrektheit der Daten von einer vollständigen und guten Dokumentation in der Patientenakte abhängig. Ebenso besteht die Gefahr zum Beispiel bei den Kleinkindern, die sich für diese Untersuchung noch nicht ausreichend selbständig artikulieren können, einen fehlenden Eintrag als Beschwerdefreiheit zu interpretieren. Durch diese Einschränkungen wird das Ergebnis dieser Untersuchung die Belastung durch Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen eher unter- als überschätzen.

### **4.7.2 Bias**

Besonders bei einer retrospektiven Studie besteht die Gefahr der Bias. Es gibt unterschiedliche Arten der Bias. Im Sinne der Interpretationsbias besteht in dieser Untersuchung die Gefahr, dass die Patientenakten falsch interpretiert werden. Bei der Durchsicht der Akten zeigte sich schnell eine uneinheitliche Dokumentationsweise. Um dieser etwas mehr Einheitlichkeit entgegenzusetzen wurde eine „Klassifikationsmatrix“ entwickelt. In dieser wurden Formulierungen aus den Pflegeberichten in NCI-Grade „übersetzt“. Ob jedoch die Aussage im Pflegebericht immer richtig interpretiert wurde, ist nicht sicher nachzuweisen. Ein weiterer Faktor, der einen Interpretationsbias verursacht, ist das Alter der Patienten. Zum Teil waren die Kinder in einem Alter, in dem sie sich noch nicht zu ihrem Befinden klar äußern konnten. Somit bestehen gleich mehrere Unsicherheitsfaktoren der Interpretation. In den meisten Fällen wurden die kleinen Kinder von ihren Eltern betreut. Diese teilten den Pflegekräften das Befinden mit und diese wiederum notierten es in den Pflegeberichten. Ob jedoch die Eltern das Verhalten des Kindes richtig interpretierten und die Pflegekräfte dies folgerichtig notierten bleibt un-

klar. Und ob die Interpretation der Pflegeberichte in diesem Zusammenhang richtig ist, bleibt ebenso ungewiss.

Eine weitere Möglichkeit der Bias ist der Dokumentationsbias. In Bezug auf diese Untersuchung kann er einerseits darin bestehen, dass die Dokumentation wie oben beschrieben falsch interpretiert wurde, andererseits aber auch in einer fehlenden Dokumentation. So fiel beispielsweise auf, dass im ärztlichen Verlauf häufig nur der gesamte stationäre Aufenthalt mit einem einzigen Beitrag dokumentiert wurde. Dadurch könnten einzelne Episoden von Übelkeit und Erbrechen möglicherweise undokumentiert bleiben, da sie nicht so gravierend erschienen, um notiert zu werden. Besonders häufig fehlte die Dokumentation im ambulanten Bereich, wodurch die Übelkeit und das Erbrechen zu Hause nur selten erfasst werden konnte. Im pflegerischen Bereich lag die Schwierigkeit darin, dass die Dokumentation nicht einheitlich war. Einige Kinderkrankenschwestern notierten ein großes E für einmaliges Erbrechen, einige schrieben ein kleines e für wenig Erbrechen und ein großes E für viel Erbrechen und andere machten für jede Episode von Erbrechen einen Strich. Zusätzlich besteht natürlich die Möglichkeit, dass die Eltern das Erbrochene bereits beseitigt hatten und die Pflegekräfte davon nichts bemerkten oder aus Zeitgründen die Dokumentation erst am Ende ihrer Schicht durchgeführt wurde und die exakte Anzahl der Erbrechenepisoden dadurch verfälscht wurde. Die wahrscheinlich genaueste Dokumentation war aus den Pflegeberichten zu gewinnen. Diese wurde mindestens einmal pro Schicht von der betreuenden Pflegekraft durchgeführt. Jedoch ist auch hier nicht gewährleistet, dass alles vollständig und rein objektiv dokumentiert wurde. Jedoch wurde in dieser Untersuchung unter Zuhilfenahme der Pflegeberichte, des ärztlichen Verlaufes und der Krankenblätter jede Art der Dokumentation überprüft und bestmöglich ausgewertet.

Es besteht in dieser Untersuchung auch die Möglichkeit des Selektionsbias. Da das Universitätsklinikum Münster ein Zentrum für die Behandlung von Knochentumoren bei Kindern darstellt, liegen mehr Fälle in dieser Krankheitsentität vor, als in anderen pädiatrisch onkologischen Abteilungen. Da, wie im Ergebnisteil ersichtlich, diese Erkrankungen mit einem Therapieschema behandelt werden, die hoch emetogen wirken, besteht die Gefahr, dass die Häufigkeit des chemotherapie-induzierten Erbrechens und

der Übelkeit überrepräsentiert wird. Da aber vermutlich durch die Dokumentationsmängel einige Episoden von Übelkeit und Erbrechen in den Patientenakten nicht vermerkt wurden, gleicht sich diese Bias größtenteils aus.

Eine weitere Möglichkeit des Selektionsbias besteht darin, dass aus den Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllt haben, 50 Patienten ausgewählt wurden, ohne zu wissen, wie stark die Kinder an CINV gelitten haben. Durch dieses Verfahren besteht die Möglichkeit, dass mehr Akten von Patienten mit CINV ausgewertet wurden, es ist aber auch möglich, dass weniger Akten von Patienten mit CINV ausgewertet wurden. Somit ist eine Unter- oder Überrepräsentation von CINV nicht auszuschließen.

### **4.7.3 Dokumentation**

Ein großes Problem in dieser Untersuchung stellte die Dokumentation dar. Bei der Erhebung des Erbrechens gab es drei Möglichkeiten, die Häufigkeit zu erheben. Der ärztliche Verlauf sah zur Dokumentation der Toxizitäten eine Gradeinteilung, vergleichbar der Einteilung nach NCI, vor. Zusätzlich bestand die Möglichkeit eines Freitextes. Erbrechen wurde in vielen Fällen mit Grad 0 eingestuft, im Freitext wurde jedoch notiert, dass das Kind beispielsweise 6 Mal erbrochen hatte. Allerdings wurde dies häufig nicht mit einem genauen Datum versehen, sondern auf den gesamten stationären Aufenthalt, oder auf den Aufenthalt zu Hause zwischen zwei Zyklen datiert. So war es schwierig, daraus eine genaue Einstufung vorzunehmen. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, aus den Krankenblättern und den Pflegeberichten weitere Informationen bezüglich Übelkeit und Erbrechen zu erfassen. Hierbei konnte jeweils ein eindeutiges Datum zugeordnet werden, diese Möglichkeit war allerdings auf den stationären Aufenthalt begrenzt. Auch hier war in einigen Fällen eine Abweichung zwischen den Notizen im Krankenblatt und dem Pflegebericht zu erkennen. Alles in allem konnte aus diesen drei verschiedenen Dokumentationsmedien eine Einstufung durchgeführt werden.

Bei der Einstufung der Übelkeit gab es größere Probleme. Im ärztlichen Verlauf wurde Übelkeit im Freitext nur vermerkt, wenn große Probleme mit Übelkeit bestanden. Die Einstufung in eine Gradeinteilung wurde nicht immer vermerkt und passte nicht immer zur Einstufung der Pflegekräfte. In den Krankenblättern ist eine Dokumentation der

Übelkeit nicht vorgesehen. Im Pflegebericht wurde in den meisten Fällen vermerkt, wenn Übelkeit vorhanden war, eine Einstufung wie stark diese das Kind belastete, blieb häufig aus. So wurde mit Hilfe der „Klassifikationsmatrix“ versucht, die Kommentare der Pflegeberichte in NCI-Grade einzustufen. Dies war insofern schwierig, da beispielsweise ein Kommentar wie „Das Kind fühlt sich unwohl“ mehrere verschiedene Ursachen haben kann. Für das Unwohlsein kann die ungewohnte Umgebung verantwortlich sein, jedoch auch Schmerzen, Mucositis oder einfach allgemeine Abgeschlagenheit unter der Chemotherapie. Somit war es schwierig, eine Einteilung der Übelkeit vorzunehmen.

#### **4.7.4 Begrenzte Datenlage**

Die Datenlage zum Thema chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit bei Kindern ist deutlich begrenzt. Die vorhandenen Studien sind meist Vergleichsstudien zweier Antiemetika. Diese sind in den meisten Fällen retrospektiv angelegt. Die wenigen prospektiven, randomisierten Studien schließen nur kleine Kollektive ein. Es existieren keine separaten Guidelines zur Antiemetikatherapie für Kinder bei CINV.

Eine Guideline zur Klassifikation der Emetogenität der Chemotherapeutika und einzelner Kombinationen wurde 2010 von der Pediatric Oncology Group of Ontario veröffentlicht. Ein Review erschien im August 2011. Der Evidenzgrad wurde als „gering“ bis „sehr gering“ eingestuft. Da es sich dabei um die erste Guideline zu diesem Thema bei Kindern handelt, wird sich erst im Verlauf zeigen, ob diese Einteilung zutreffend ist. In der hier durchgeführten Untersuchung stimmen die Ergebnisse zu der in der Guideline vorgenommenen Einteilung weitgehend überein.

Kinder werden häufiger mit einer Multi-Chemotherapie behandelt. Zu diesem Thema ist die Datenlage bei Kindern gering. Empfehlungen bezüglich der Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei einer Multi-Chemotherapie bei Kindern gibt es nicht. Auch gibt diese Untersuchung Hinweise, dass bei Kindern die Kombination mehrerer Chemotherapeutika stärker emetogen wirkt, als das emetogenste Chemotherapeutikum der Kombination. In der Guideline der POGO wurden bereits einige Kombinationen als hoch emetogen eingestuft. Bei Kindern reicht hier die Standardprophylaxe in diesen Fällen



nicht aus. Zum Beispiel wurden in den VIDE-Blöcken die Kinder fast alle nach den geltenden Guidelines behandelt, Übelkeit und Erbrechen traten jedoch sehr häufig auf.

Ein besonderes Problem besteht in der Behandlung der Übelkeit. Diese wird in vielen Studien zwar miterfasst, das Hauptaugenmerk liegt aber in der Prophylaxe der Emesis. Diese ist besser messbar und objektiv zu beobachten. Es wird jedoch auch in der Literatur bereits thematisiert, dass gerade die Übelkeit in der heutigen Zeit, in der Erbrechen durch potente Antiemetika immer besser zu behandeln ist, mehr in den Vordergrund tritt. (27,66)

## **4.8 Praktische Anwendung der Ergebnisse**

Übelkeit und Erbrechen sind auch heute noch ein großes Problem bei einer Chemotherapiebehandlung. Trotz potenter Antiemetika leiden die Patienten unter diesen Nebenwirkungen und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Auch wenn in der Literatur die Reduktion der Toxizität durch die neuen Medikamente propagiert wird, besteht dieses Problem auf den onkologischen Stationen weiterhin.

Ziel dieser Untersuchung war es, zu zeigen, wie hoch die Belastung durch chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen auf einer pädiatrischen hämatologischen und onkologischen Station im Alltag ist und in welchem Maß die antiemetische Behandlung durchgeführt wird. Es konnte beobachtet werden, dass diese Nebenwirkungen auch heute noch zu den häufigen und stark belastenden Nebenwirkungen gehören. Bei Gesprächen mit den Pflegekräften wurde deutlich, dass auch aus ihrer Sicht eine Verbesserung der Antiemese die Lebensqualität der Kinder unter einer chemotherapeutischen Behandlung verbessern kann. Es bleibt die Frage, wie Übelkeit und Erbrechen besser behandelt werden können. Verschiedene Ansätze könnten zu einem Erfolg führen.

### **4.8.1 Aufklärung**

Bereits in den Anfängen der Chemotherapie gehörten Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen der Therapie dazu. In dieser Zeit gab es noch keine speziellen Antiemetika und das Verständnis für die physiologische Entstehung von Übelkeit und Erbrechen war noch unzureichend. In dieser Zeit galt es als normal, dass diese Nebenwirkungen auftraten und nur schwer zu behandeln waren. In der heutigen Zeit gibt es bessere Medikamente zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen. Trotzdem sind diese Nebenwirkungen noch immer präsent. So besteht zum einen die Gefahr, dass die Schwere der Übelkeit und des Erbrechens durch das therapeutische Team nicht mehr adäquat wahrgenommen wird, zum anderen, dass die Patienten durch Berichte von anderen Patienten bereits mit einer angstbesetzten Erwartungshaltung die Therapie beginnen. Daher ist es sinnvoll bereits im Aufklärungsgespräch das Thema der Nebenwirkungen, speziell der Übelkeit und des Erbrechens mit anzusprechen, um eine mögliche, bereits bestehende Angst zu erkennen und möglicherweise zu beheben. Wenn sich in diesem Gespräch

bereits zeigt, dass dieser Patient ein großes Angstpotential aufweist, ist die Erfolgsaussicht einer anxiolytischen Therapie mit z.B. Lorazepam zusätzlich zur antiemetischen Therapie groß. Eine bereits vorexistierende Angst vor Übelkeit und Erbrechen ist ein Risikofaktor für CINV, besonders für die antizipatorische Form. Erbricht dieser Patient in seinem ersten Zyklus tatsächlich, so besteht die Gefahr, dass dadurch die Ängste bestärkt werden und eine Antizipation gefördert wird. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit, dass im nächsten Zyklus erneut Erbrechen auftritt hoch. Ein offenes Gespräch kann diese Ängste reduzieren und Missverständnisse klären. Es besteht auch die Möglichkeit, die Patienten bereits im Vorfeld, z.B. am Vortag, vor der Chemotherapie mit Ondansetron zu behandeln. Auch können antiemetisch wirksame Kaugummis, wie Dimenhydrinat, auf der Fahrt zum Krankenhaus eine Reduktion der Übelkeit und des Erbrechens bewirken und geben dem Patienten zusätzliche Sicherheit.

#### **4.8.2 NCI-Dokumentation etablieren**

Zur besseren Einschätzung eines Patienten durch das medizinische Personal ist es wichtig, dass die Dokumentation einheitlich und klar strukturiert ist. Im Sinne des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der Übelkeit bietet sich die Dokumentation nach den NCI-Kriterien an. So besteht die Möglichkeit, dass die betreuende Pflegekraft eine Einstufung für Übelkeit und Erbrechen in einer dafür vorgesehenen Spalte im Krankenblatt am Ende ihrer Dienstschrift vornimmt. So ist für jedes Mitglied des therapeutischen Teams klar ersichtlich, wie stark diese Nebenwirkungen ausgeprägt sind und eine Verlaufsbeobachtung möglich. Eine schnelle und zielgerichtete Anpassung der Antiemese wird dadurch erleichtert. Bei dieser Form der Dokumentation wird die Einführung eines Standard Operating Procedures einfacher, da beispielsweise die Auswahl einer Bedarfsmedikation nach NCI-Grad verordnet werden kann.

Auch für den Arzt ist einfacher zu entscheiden, ob ein Kind eine intensivere Antiemese benötigt, wenn unter der bislang verordneten Antiemese weiterhin Übelkeit und Erbrechen auftreten. Insgesamt sollte die antiemetische Therapie direkt und ausreichend begonnen werden. Bei gutem Ansprechen ist eine Deeskalation der antiemetischen Therapie möglich. Bei bereits aufgetretenem Erbrechen ist der Nutzen einer verstärkten Antiemese häufig begrenzt.

### 4.8.3 Angepasste Antiemese

Bei der Untersuchung der Patientenakten fiel auf, dass Patienten die in den Voraufenthalten immer wieder Probleme mit CINV zeigten, in den nächsten Aufenthalten wieder die gleiche Antiemese erhielten wie im Voraufenthalt. Zum einen besteht die Möglichkeit durch eine bessere Dokumentation, eine bessere Therapie zu ermöglichen, zum anderen kann ein Vermerk in der Akte helfen, dass im nächsten Aufenthalt eine stärkere Antiemese notwendig ist. So muss beispielsweise ein Kind, das während des aktuellen Aufenthaltes schwer unter CINV gelitten hat und bei dem die Antiemese erhöht wurde, im nächsten Aufenthalt direkt mit einer stärkeren Antiemese beginnen. Und zur Prophylaxe einer antizipatorischen Komponente könnte eine anxiolytische Medikation vor der Chemotherapie verabreicht werden. Dieser Vermerk könnte ein farbiger Punkt auf der Patientenakte sein, der dem behandelnden Arzt direkt signalisiert, dass es sich bei diesem Patienten um ein Kind mit starken Problemen mit CINV handelt. Ohne Vermerk besteht die Gefahr, dass in der Routine des Alltags zunächst eine standardmäßige Therapie verordnet wird und erst nach Einsetzen der Nebenwirkungen darauf reagiert wird. Treten Übelkeit und Erbrechen nach Verabreichen des Chemotherapeutikums auf, ist es schwieriger diese zu behandeln, als es durch prophylaktische Medikation direkt zu verhindern. Zusätzlich erhöht jedes Erbrechenereignis und jede Episode bestehender Übelkeit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer antizipatorischen Komponente. Daher erscheint es sinnvoll, bereits im ersten Zyklus stark antiemetisch zu therapieren und bei Beschwerdefreiheit die Medikamente zu deeskalieren, anstatt bei Beschwerden die Therapie zu eskalieren. Hilfreich dabei könnte es sein, die patientenindividuellen Risikofaktoren mit in die Therapie mit einzubeziehen. Dieser Punkt wird im Folgenden näher erläutert.

### 4.8.4 Risikofaktoren im Aufnahmegespräch aufnehmen

In der Literatur werden verschiedene Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen beschrieben. Wie oben erwähnt besteht ein erhöhtes Risiko für das weibliche Geschlecht. Weitere Risikofaktoren sind:

- Kinetosen
- Schwangerschaftserbrechen

- Angst
- emetogene Begleitmedikation (z.B. Opioidanalgetika)

Eine Risikoreduktion besteht bei regelmäßigem Alkoholkonsum. Da es in dieser Arbeit jedoch um Kinder geht, spielt dies eine untergeordnete Rolle. Auch der Risikofaktor Schangerschaftserbrechen kommt wenn überhaupt erst bei den älteren Jugendlichen in Betracht. Allerdings spielt Angst als Risikofaktor eine große Rolle. Auch sollte die Begleitmedikation, wie Opioidanalgetika auf emetogene Wirkung geprüft werden. Es besteht die Möglichkeit im Aufnahmegespräch das patientenindividuelle Risiko direkt festzulegen. Die Etablierung eines Punktesystems für das individuelle Risiko kann die Einstufung erleichtern. Für jeden Risikofaktor bekommt der Patient einen Punkt.

In einer Studie von Warr et al. wurden erwachsene Frauen mit Brustkrebs untersucht, die mit einer Chemotherapie basierend auf Cyclophosphamid und einem Anthrazyklin behandelt wurden. Vor Beginn der Studie wurden die patientenbezogenen Risikofaktoren evaluiert. In diesem Fall waren dies:

- Alter (>55 Jahre und <55 Jahre)
- Alkoholkonsum (0 - 4 oder  $\geq 5$  Drinks/Woche)
- Schwangerschaftserbrechen in der Vergangenheit
- Kinetosen

Die Patienten wurden in zwei Therapiearme unterteilt. Die Patienten im ersten Therapiearm erhielten eine Antiemetikakombination bestehend aus Aprepitant, Dexamethason und Ondansetron, die Patienten im zweiten Therapiearm erhielten Dexamethason und Ondansetron allein. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit Risikofaktoren signifikant weniger in der Aprepitantgruppe erbrachen, als in der Gruppe ohne Aprepitant. Insgesamt zeigte sich, dass die Zugabe von Aprepitant die Risikofaktoren ausglich und diese Patienten besonders von einer Prophylaxe mit Aprepitant profitierten.

(89)

In einer weiteren Studie wurden 335 erwachsene Patienten über insgesamt 821 Chemotherapiezyklen retrospektiv untersucht. Es zeigte sich, dass bei 48% der Patienten mindestens einmal Übelkeit und bei 25% der Patienten mindestens einmal Erbrechen auf-

trat. Diese Ergebnisse traten trotz antiemetischer Prophylaxe auf. Es wurde zusätzlich untersucht, welche der bereits bekannten patientenbezogenen Risikofaktoren mit den Episoden von Übelkeit und Erbrechen korrelierten. Dabei zeigte sich auch in dieser Studie, dass Patienten in jungem Alter (<40 Jahre) und weibliche Patienten signifikant häufiger von CINV betroffen waren. In dieser Studie wurde zusätzlich der Risikofaktor Gewichtsverlust (>5% des Körpergewichtes) und eine liegende PEG-Sonde, sowie die unterschiedlichen Gebiete der Bestrahlung untersucht. Auch Gewichtsverlust und PEG-Sonden stellten sich als Risikofaktor für die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen heraus. Bei der Bestrahlung fiel auf, dass besonders der Thorax und die Region Kopf/Hals mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert waren. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein höherer Alkoholkonsum einen protektiven Effekt zeigt. (28)

Auch nach Olver et al. sollte das Ziel der Zukunft sein, die patientenindividuellen Risikofaktoren zu bestimmen und daraufhin die Antiemese auszurichten. Neben den bereits bekannten Faktoren weibliches Geschlecht und junges Alter, beschreibt er auch genetische Faktoren, die zum Beispiel ein unterschiedliches Ansprechen auf die Medikamente verursachen. Aber auch psychosoziale Faktoren, die einen Einfluss zum Beispiel auf das antizipatorische Erbrechen haben, sollten genauer untersucht werden. (66)

Nach den Daten der hier vorliegenden Untersuchung könnten Patienten mit hohem Risikoprofil von einer Erweiterung der antiemetischen Therapie durch Aprepitant profitieren, eventuell auch bei moderat emetogener Chemotherapie. Um das patientenindividuelle Risiko zu bestimmen, könnte eine Checkliste erstellt werden. Darauf könnten die einzelnen Risikofaktoren dokumentiert werden. Bei der Aufnahme eines neuen Patienten könnte diese Checkliste auf patientenindividuelle Risiken hinweisen. Dies könnte zusammen mit den anderen erhobenen Daten in das Stammbblatt notiert werden, so dass jeder Mitarbeiter des therapeutischen Teams darauf zugreifen kann. Abb. 4-1 zeigt eine mögliche Checkliste zur Erfassung der patientenindividuellen Risikofaktoren für CINV.

<b><u>Checkliste patientenindividuelle Risikofaktoren</u></b>	
weibliches Geschlecht	1 Punkt
Kinetosen	1 Punkt
negative Erfahrung mit Übelkeit und Erbrechen anderer Genese	1 Punkt
Schwangerschaftserbrechen	1 Punkt
Angst	1 Punkt
emetogene Begleitmedikamente (z.B. Opioidanalgetika)	1 Punkt
regelmäßiger Alkoholkonsum	-1 Punkt
CINV im ersten Zyklus (nach erstem Zyklus zu dokumentieren)	1 Punkt
<b><u>Auswertung</u></b>	
0 - 1 Punkt	geringes patientenindividuelles Risiko
2 Punkte	mittleres patientenindividuelles Risiko
3 und mehr Punkte	hohes patientenindividuelles Risiko

*Abb. 4-1 Vorschlag für eine Checkliste zur Bestimmung der patientenindividuellen Risikofaktoren für die Entstehung von CINV*

Nach Erhebung des individuellen Risikos kann nun unter Berücksichtigung der Emetogenität des Chemotherapiezyklus die antiemetische Therapie verordnet werden.

Tab. 4-1 und Tab. 4-2 zeigen eine mögliche Antiemetikaprophylaxe unter Einbeziehung der individuellen Risikofaktoren und des Emetogenitätspotentials des jeweiligen Chemotherapiezyklus. Die grau unterlegten Flächen repräsentieren die aktuelle Empfehlung der ASCO-Guideline (9). Die Tabellen stellen eine Möglichkeit dar, die in der Praxis validiert und modifiziert werden müsste.

Patienten-individuelles Risiko Emetogenitätspotential	niedrig	mittel	hoch
Minimal	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe	Serotonin-antagonist
Gering	Dexamethason	Serotonin-antagonist	Serotonin-antagonist + Dexamethason
Moderat	Serotonin-antagonist + Dexamethason	Serotonin-antagonist + Dexamethason	Serotonin-antagonist + Dexamethason + Neurokinin-1-Rezeptor-antagonist
Hoch	Serotonin-antagonist + Dexamethason + Neurokinin-1-Rezeptor-antagonist	Serotonin-antagonist + Dexamethason + Neurokinin-1-Rezeptor-antagonist	Serotonin-antagonist + Dexamethason + Neurokinin-1-Rezeptor-antagonist

Tab. 4-4 Vorschlag für eine Antiemetikaprophylaxe in der akuten Phase, grau hinterlegt die aktuelle ASCO-Guideline (9)

Patienten-individuelles Risiko Emetogenitätspotential/	niedrig	mittel	hoch
Minimal	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe	Dexamethason
Gering	Keine Prophylaxe	Dexamethason	Dexamethason
Moderat	Dexamethason	Aprepitant + Dexamethason	Aprepitant + Dexamethason
hoch	Aprepitant + Dexamethason	Aprepitant + Dexamethason	Aprepitant + Dexamethason

Tab. 4-5 Vorschlag einer Antiemetikaprophylaxe in der verzögerten Phase, grau hinterlegt die aktuelle ASCO-Guideline (9)



#### 4.8.5 Patiententagebuch für den ambulanten Bereich

Bei der Sichtung der Akten zeigte sich, dass nur sehr wenig über das Befinden der Kinder im häuslichen Bereich dokumentiert wurde. Somit kann nicht klar ermittelt werden, wie sich die Problematik des CINV im ambulanten Bereich darstellt. Gerade die Problematik des verzögerten CINV kann dadurch nur grob ermittelt werden. Auch eine Einschätzung der Prävalenz des antizipatorischen CINV ist durch diese Dokumentationslücke nur schwer zu evaluieren. Eine Möglichkeit der verbesserten Evaluation im ambulanten Bereich, besteht durch die Anwendung von Patiententagebüchern. Ein täglicher Eintrag des Kindes eine Woche vor und eine Woche nach dem stationären Aufenthalt zum Thema Übelkeit und Erbrechen würde diese Informationen erbringen. Zur Vereinfachung der Einschätzung der Übelkeit könnte eine visuelle Analogskala entwickelt werden. Die Episoden des Erbrechens werden als Anzahl pro 24 Stunden festgehalten. Bei häufigem Erbrechen wird als Zeitabstand zwischen zwei Episoden eine Zeitdauer von einer Minute festgelegt. Solange wird es als eine Episode gewertet. In der Literatur existieren unterschiedliche Angaben zur Wertung des Erbrechens. In einigen Studien wird eine Minute als Grenze zwischen zwei Episoden von Erbrechen festgelegt. (41,47,53,67) In anderen Studien werden die Episoden von Erbrechen innerhalb von fünf Minuten als eine Episode gerechnet. (25,26) Da die Mehrheit der hier aufgeführten Studien eine Minute als Grenze festgelegt hat, wird auch in diesem Tagebuch eine Minute als Grenze empfohlen.

Mithilfe der Dokumentation einer Woche nach dem stationären Aufenthalt kann die Prävalenz des verzögerten CINV ermittelt werden, die Woche vor der stationären Aufnahme dokumentiert die Prävalenz des antizipatorischen CINV.

Wie die Form der Dokumentation in einem solchen Tagebuch aufgeteilt sein könnte zeigt Abb. 4-2.

Patiententagebuch			
Wie war dein Tag heute?	gut	normal	schlecht
Hast du heute erbrochen?	Ja	Nein	
Hast du heute Übelkeit verspürt?	Ja	Nein	
Wenn du Übelkeit hattest und/oder erbrochen hast ...			
Wann hast du erbrochen?	morgens	mittags	abends
Wie oft hast du heute erbrochen?	1 x	2 - 5 x	> als 5 x
Hast du ein Medikament dafür eingenommen?		Ja	Nein
Wenn ja, welches? _____			
Wann hast du Übelkeit verspürt?	morgens	mittags	abends
Wie lange hat die Übelkeit angehalten?	< 30 Min.	30 - 60 Min.	> 60 Min.
Wie stark war deine Übelkeit?	_____		
	1 gering	5 mittel	10 stark
Hast du ein Medikament dafür eingenommen?		Ja	Nein
Wenn ja, welches? _____			
Hast du zusätzliche Maßnahmen angewendet (z.B. Selbsthypnose, Gedankenreise, Entspannungsübungen)?			
_____			
Warst du durch die Übelkeit und das Erbrechen in deinem Alltag eingeschränkt?			
<p>Es ist schlimm, ich kann nicht tun, was ich möchte.</p> <p>Es stört mich, ich mag das nicht.</p> <p>Es stört mich, aber es ist okay.</p> <p>Es stört mich nicht.</p>			

Abb. 4-2 Vorschlag für ein Patiententagebuch zur Erfassung der CINV eine Woche vor und eine Woche nach der Chemotherapie

#### 4.8.6 Standard Operating Procedure (SOP)

Im Uniklinikum Münster wurde ein Standard zur Antiemetikaprophylaxe erstellt. Dieser führt die Emetogenitätspotentiale der einzelnen Chemotherapeutika auf. In einer weiteren Tabelle wird aufgeführt welches Antiemetikum bei welchem Emetogenitätsgrad standardmäßig eingesetzt wird. Zusätzlich wird aufgeführt, welches Antiemetikum zur Erweiterung der Therapie gegeben werden kann, falls trotz des Standardantiemetikum Übelkeit und Erbrechen auftreten. Im Anschluss finden sich die Dosierungsempfehlungen der einzelnen Medikamente mit Hinweisen zu Kontraindikationen und Maximaldosierungen. (21)

In dieser SOP wird als Antiemetikum der Wahl ein Serotoninantagonist eingesetzt. Soweit entspricht die SOP den Guidelines. Jedoch wird Dexamethason in der SOP nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht. Sowohl die ASCO-Guideline als auch die MASCC-Guideline empfiehlt den Einsatz von Dexamethason auch bei Kindern. Dies gilt vor allem für die verzögerte Phase, da hier die Serotoninantagonisten keine Wirkung zeigen. In der hier vorliegenden SOP wird für die verzögerte Phase keine genaue Angabe gemacht. Eine mögliche Therapie wird mit einem Serotoninantagonisten und/oder Dexamethason (nur nach strenger Indikation) für weitere drei Tage nach Ende der Chemotherapie vorgeschlagen.

Aprepitant wird in der SOP nicht routinemäßig empfohlen. Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht über 40 kg ist laut SOP der Einsatz zu erwägen. Die Empfehlung besteht bei hoch emetogener Chemotherapie als Zusatz, wenn die Standardantiemese nicht ausreicht. Dann soll die Therapie mit Aprepitant im folgenden Chemotherapiezyklus erfolgen. Dabei besteht die Gefahr, dass dies im nächsten Zyklus vergessen wird, wenn es nicht gut dokumentiert wurde. Auch bei moderat emetogener Chemotherapie wird Aprepitant als zweite Ergänzung bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht über 40 kg eingesetzt. Ebenfalls erst im folgenden Zyklus.

#### **4.9 Aprepitant bei Frauen**

In den Guidelines wird Aprepitant inzwischen bei Erwachsenen bei hoch emetogenen Substanzen in Kombination mit einem Serotoninantagonisten und einem Corticosteroid empfohlen. In zwei Phase III Studien konnte jedoch beobachtet werden, dass der positive antiemetische Effekt bei Frauen größer ist als bei Männern. So konnte in diesen Studien das Auftreten von CINV bei Frauen in höherem Maße gesenkt werden als bei Männern. (27,44,70)

Diese Aussage kann in zweierlei Hinsicht verfälscht sein. Zum einen zählt das weibliche Geschlecht zu den Risikofaktoren für CINV. Somit ist die Wahrscheinlichkeit auch höher, dass ein Ansprechen auf Aprepitant bei Frauen zu größerem Erfolg führt als bei Männern. Zum anderen wurde die zweite Studie bei Frauen mit Brustkrebs durchgeführt, so dass ein Vergleich mit Männern gar nicht möglich ist.

Trotzdem zeigen diese Studien, dass vor allem bei weiblichen Patienten der Einsatz von Aprepitant sinnvoll und erfolgreich ist. Daher wäre es wichtig, dass Aprepitant auch bei Kindern geprüft wird.

#### 4.10 Übelkeit als getrenntes Problem

In der Literatur ist in den neueren Studien häufiger zu lesen, dass durch neue Antiemetika chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit besser zu behandeln sind. In den meisten Studien ist das Erbrechen der primäre Endpunkt und nicht die Übelkeit. In den Studien zum Thema CINV wird häufig auf die Lebensqualitätsstudie von Coates et al. aus dem Jahr 1983 verwiesen, in der Übelkeit und Erbrechen Platz 1 und 3 belegten. (12) 1993 wurde die gleiche Studie wiederholt. Dabei belegte Erbrechen nur noch Platz 5, wohingegen Übelkeit Platz 1 der gefürchteten Nebenwirkungen darstellte. (34) In den 10 Jahren gab es eine entscheidende Veränderung in der Therapie des chemotherapie-induzierten Erbrechens. Die Serotoninrezeptorantagonisten wurden eingeführt und verbesserten die antiemetische Therapie. Dass Übelkeit Platz 1 belegte, zeigt jedoch, dass trotz der Reduktion des Erbrechens noch kein Durchbruch in der Behandlung der Übelkeit gelungen ist. Tabelle 4-5 zeigt die Nebenwirkungen, die in den Studien von Coates et al. (12) und Griffin et al. (34) als am meisten belastend beschrieben wurden, in einer Gegenüberstellung.

Am meisten gefürchtete Nebenwirkungen der Chemotherapie	Coates et al. 1983 (12)	Griffin et al. 1993 (34)
1	Erbrechen	Übelkeit
2	Übelkeit	Müdigkeit
3	Haarverlust	Effekt auf die Familie und Freunde
4	Gedanken an die Fahrt zur Therapie	Haarverlust
5	Zeitdauer der Therapie in der Klinik	Erbrechen

Tab. 4-6 Die am meisten gefürchteten Nebenwirkungen der Chemotherapie: Im Vergleich die Studien von Coates et al. von 1983 (12) und Griffin et al. von 1993 (34)

Olver et al. beschreibt ebenfalls das Problem, dass trotz verbesserter Antiemetika Übelkeit weiter ein Problem darstellt. Eine Vermutung liegt darin, dass das Symptom Übelkeit möglicherweise durch eine unterschiedliche Signalkaskade ausgelöst wird und daher neue Ansätze zur Behandlung gefunden werden müssen. (66)

#### **4.11 Verzögerte Phase des Erbrechens und der Übelkeit**

Über die verzögerte Phase des Erbrechens und der Übelkeit bei Kindern existiert nur wenig Literatur. Die verzögerte Phase wird in den meisten Studien, in denen die Effektivität der verschiedenen Antiemetika geprüft wird, nicht mit einbezogen. Studien speziell für die verzögerte Phase wurden von Dupuis et al. (18) und Holdsworth et al. (48) durchgeführt.

In der Studie von Dupuis et al. wurden 124 Kinder beobachtet, die insgesamt 174 Zyklen Chemotherapie erhielten. Die Beobachtung umfasste den Tag der Chemotherapie und die drei folgenden Tage. An 79% der beobachteten Tage erhielten die Kinder keine antiemetische Medikation. Die Kinder waren an 93% der Studientage frei von Erbrechen. Die Übelkeit wurde anhand einer 6-Gesichter-Analog-Skala von 0 - 5 gemessen, wobei 0 keine Übelkeit und 5 die schlimmste Übelkeit, die man sich vorstellen kann, bedeutete. Der Median der Kinder für angegebene Übelkeit lag bei 1, wobei die Kinder, die hochemetogene Chemotherapie, wie Cisplatin, Carboplatin und Cyclophosphamid erhielten, signifikant mehr unter Übelkeit litten, als die Kinder, die weniger emetogene Chemotherapie erhielten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die verzögerte Phase bei Kindern ein wesentlich geringeres Problem darstellt als bei Erwachsenen. Auch sind sie der Meinung, eine prophylaktische Behandlung in der verzögerten Phase sei nicht bei allen Kindern notwendig. (18)

Eine retrospektive Studie von Holdsworth et al. untersuchte das chemotherapie-induzierte Erbrechen und Übelkeit in der akuten und verzögerten Phase bei 224 Kindern in 1256 Zyklen Chemotherapie. Diese erhielten als Prophylaxe Ondansetron bei moderat emetogener Chemotherapie und Ondansetron in Kombination mit Dexamethason bei

hoch emetogener Chemotherapie. Es ergab sich kein Unterschied zwischen der kompletten Kontrolle (keine Übelkeit und kein Erbrechen) in der akuten Phase und der verzögerten Phase. Jedoch war erkennbar, dass Kinder, die in der akuten Phase Übelkeit oder Erbrechen zeigten, dies auch signifikant häufiger in der verzögerten Phase zeigten. Insgesamt gaben die Kinder Übelkeit und Erbrechen in 35% in der akuten Phase und in 38% in der verzögerten Phase an. (48)

Berrak et al. führte eine Studie durch, in der 18 Kinder und Jugendliche zwischen 1 und 23 Jahren mit moderat emetogener Chemotherapie behandelt wurden. Als Prophylaxe erhielten sie Granisetron in der Dosierung 10 µg/kg oder 40 µg/kg. Die Patienten wurden aufgefordert, Übelkeit und Erbrechen in einem Patiententagebuch zu dokumentieren. Granisetron erzielte in beiden Dosierungen sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase eine gute Wirksamkeit. In der Gruppe mit 40 µg/kg waren im Mittel in der akuten Phase 78,5% und in der verzögerten Phase 97,5% der Kinder frei von Übelkeit und Erbrechen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen gezeigt werden. (10)

Insgesamt ist es bei Kindern schwieriger zu evaluieren, wie hoch die Prävalenz des verzögerten Erbrechens und der Übelkeit liegt, da gerade bei Kindern häufig mehrtägige Chemotherapien angewendet werden. Dabei ist keine Unterscheidung zwischen der akuten Reaktion des gerade verabreichten Chemotherapeutikums und der verzögerten Reaktion des am Tag zuvor verabreichten Chemotherapeutikums möglich.

## **4.12 Zusammenfassung**

Das Therapieschema, das am häufigsten und stärksten CINV verursachte, war in dieser Untersuchung das Therapieschema Euro-EWING 99. Dabei handelt es sich um eine Therapie, die aus vielen Multi-Chemotherapieblöcken besteht. Nach Dupuis et al. (20) werden sowohl die VIDE-Blöcke, als auch die VAC- und VAI-Blöcke als hoch emetogen eingestuft. Die einzelnen Chemotherapeutika werden moderat emetogen eingestuft. Die neue Guideline zur Einstufung der Emetogenitätspotentiale bei Kindern klassifiziert die Kombination der Chemotherapeutika, die in diesen Blöcken verabreicht werden, als hoch emetogen.

Zur Frage einer geschlechtsspezifischen Neigung zu CINV bei Kindern konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass Mädchen häufiger und stärker Probleme mit CINV zeigen als Jungen. Bei den Erwachsenen war dies bereits bekannt und in den Guidelines als Risikofaktor beschrieben.

Bei Erwachsenen gilt junges Alter als Risikofaktor für die Entstehung von CINV. In dieser Untersuchung waren die jüngeren Kinder bis 7 Jahre weniger von CINV betroffen. Ob junges Alter im Kinder- und Jugendalter ein eher protektiver Faktor für die Entstehung von CINV darstellt, sollte in einer größer angelegten randomisierten Studie überprüft werden.

Bei den Erwachsenen gilt Cisplatin als eine Substanz, die sehr häufig CINV auslöst. In dieser Untersuchung konnte dies auch für Kinder bestätigt werden. Die Tatsache, dass Kinder häufig mit Multi-Chemotherapie-Zyklen behandelt werden, macht einen Vergleich zu den Emetogenitätspotentialen für Erwachsene schwierig. Der aktuelle Vorschlag zur Einteilung von Emetogenitätspotentialen bei Kindern von Dupuis et al. (20) klassifiziert erstmals verschiedene Kombinationen von Chemotherapeutika, wie sie auch in dieser Untersuchung verabreicht wurden. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung stimmen mit der Klassifikation von Dupuis et al. (20) weitgehend überein. Auch hier erscheint es sinnvoll, weitere Studien durchzuführen.



Die Belastung durch antizipatorisches Erbrechen konnte in dieser Untersuchung nicht geprüft werden, da eine Dokumentation im ambulanten Bereich unzureichend war.

Kinder, die leitliniengerecht antiemetisch behandelt wurden, zeigten in dieser Untersuchung mehr Probleme mit CINV, als die Kinder, die nicht leitliniengerecht behandelt wurden. Dies liegt vermutlich daran, dass die Kinder, die leitliniengerecht behandelt wurden, Chemotherapeutika erhielten, die hoch und moderat emetogen wirken.

In dieser Untersuchung wurden die Kinder in 324 von 574 Blöcken (57%) guidelinegerecht behandelt. Das Ziel sollte eine konsequente leitlinienkonforme antiemetische Therapie bei allen Kindern sein, die chemotherapeutisch behandelt werden. Ob eine konsequente leitliniengerechte Therapie das Erbrechen und die Übelkeit wirklich reduziert, sollte durch eine prospektive Studie verifiziert werden.

Bei den Erwachsenen gilt die Kombination von Anthrazyklinen und Cyclophosphamid als hoch emetogen. In dieser Untersuchung wurde die Kombination nicht verwendet. Im VIDE-Block wird jedoch Ifosfamid, das Cyclophosphamid sehr ähnlich ist, mit einem Anthrazyklin kombiniert. Der VIDE-Block verursachte in dieser Untersuchung am meisten CINV. Auch in der neuen Guideline von Dupuis et al. (20) wird die Kombination von Cyclophosphamid und einem Anthrazyklin als hoch emetogen klassifiziert. Auch die Kombination von Ifosfamid mit Doxorubicin (Anthrazyklin) wird als hoch emetogen klassifiziert. Somit kann diese Einstufung bestätigt werden.

Bei der Therapie des chemotherapie-induzierten Erbrechens und der Übelkeit werden folgende generelle Regeln empfohlen:

Die prophylaktische Gabe der Antiemetika sollte vor Beginn der Chemotherapie erfolgen. (6,7,23,42,63)

Die orale Applikationsform ist der intravenösen Applikation in keiner Weise unterlegen. Bei bereits bestehender Übelkeit oder Erbrechen ist jedoch die intravenöse Form vorzuziehen. (6,7,16,23,24,42,45)

Alle Serotoninrezeptorantagonisten in den Dosierungen, die in den Guidelines empfohlen werden, sind gleich wirksam. (6,25,39,42,45,67,88)

Die Verabreichung einer Einzeldosis eines Serotoninantagonisten ist der Gabe mehrerer Dosen über den Tag verteilt nicht unterlegen. (6,45)

Die Wirksamkeit der Serotoninantagonisten in der verzögerten Phase konnte in Studien nicht belegt werden. Daher wird die prophylaktische Gabe in der verzögerten Phase in den Guidelines nicht empfohlen. (6,23,25,45,69,91)

Eine Ausnahme unter den Serotoninantagonisten bildet Palonosetron. Dieser neue Serotoninantagonist mit verlängerter Halbwertszeit wirkt länger und zeigt auch Wirkung in der verzögerten Phase. (3,15) Ob dieser Wirkstoff den anderen seiner Substanzklasse auch in der akuten Phase überlegen ist, müssen noch weitere Studien belegen.

Trotz des retrospektiven Charakters der hier durchgeführten Untersuchung und den damit zusammenhängenden limitierenden Faktoren, konnte gezeigt werden, dass auch heute noch Übelkeit und Erbrechen ein Problem bei Kindern, die chemotherapeutisch behandelt werden, darstellt. Gerade durch die Entwicklung neuer und potenter Antiemetika rückt die Übelkeit als größer werdendes Problem in den Vordergrund. Diese kann auch durch die neuen Antiemetika nur schwer behandelt werden und schränkt die Kinder in ihrer Lebensqualität ein.

Zur Verbesserung der Behandlung stehen einige Punkte im Vordergrund:

Zum einen gehört eine konsequente und einheitliche Dokumentationsweise sowohl der Ärzte, als auch des Pflegepersonals dazu. Dadurch kann das Problem schneller erkannt und behandelt werden.

Des Weiteren muss ein besonderes Augenmerk auf die kleineren Kinder gelegt werden, da diese sich noch nicht selbständig ausreichend äußern können. Auch wenn sich in dieser Studie die Tendenz zeigte, dass kleinere Kinder weniger Probleme mit CINV

haben, sollte auch hier das Ziel sein, CINV vollständig zu bekämpfen. Wünschenswert wären weitere qualitativ hochwertige Studien im Bereich der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie zum Thema CINV, damit auch im pädiatrischen Bereich eine Guideline zur Antiemese etabliert werden kann.

Eine weitere Möglichkeit zur besseren Prophylaxe und Behandlung besteht in der Anwendung von Patiententagebüchern. Diese zeigen die subjektive Einschätzung der Kinder, die von der Wahrnehmung des therapeutischen Teams abweichen können. Auch kann dadurch besser auf die ambulanten Nebenwirkungen reagiert werden, dies fördert eine bessere Patientenzufriedenheit und somit auch eine bessere Compliance.

Zusätzlich scheint es sinnvoll, die patientenindividuellen Risikofaktoren mit in die Behandlung einzubeziehen. Nach den hier aufgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit mehreren Risikofaktoren mehr Übelkeit und Erbrechen zeigten, als die Patienten ohne Risikofaktoren. Unter Einbeziehung dieser Faktoren ist eine individuell abgestimmte Prophylaxe und Therapie möglich. Eine Studie konnte zeigen, dass Frauen mit vielen Risikofaktoren besonders von der Therapie mit Aprepitant profitierten. Ob die Einführung des neuen Medikamentes Aprepitant einen Benefit auch im pädiatrischen Bereich bringt, bleibt abzuwarten.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) FDA: Dolasetron i.v. ist arrhythmogen. (2010) Deutsches Ärzteblatt. Online im Internet: URL: [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)
- (2) Aapro M (2004) Granisetron: an update on its clinical use in the management of nausea and vomiting. *Oncologist* 9 (6): 673-686
- (3) Aapro MS (2007) Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. *Ther.Clin.Risk Manag.* 3 (6): 1009-1020
- (4) Ader R, Cohen N (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom.Med.* 37 (4): 333-340
- (5) Alvarez O, Freeman A, Bedros A, Call SK, Volsch J, Kalbermatter O, et al. (1995) Randomized double-blind crossover ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 17 (2): 145-150
- (6) American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, et al. (2006) American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J.Clin.Oncol.* 24 (18): 2932-2947
- (7) Antonarakis ES, Hain RD (2004) Nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy: drug management in theory and in practice. *Arch.Dis.Child.* 89 (9): 877-880
- (8) Astellas Pharma GmbH (2008) Fachinformation Vomex A® Injektionslösung.
- (9) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. (2011) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J.Clin.Oncol.*
- (10) Berrak SG, Ozdemir N, Bakirci N, Turkkani E, Canpolat C, Beker B, et al. (2007) A double-blind, crossover, randomized dose-comparison trial of granisetron for the prevention of acute and delayed nausea and emesis in children receiving moderately emetogenic carboplatin-based chemotherapy. *Support.Care Cancer* 15 (10): 1163-1168
- (11) Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D (2002) Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 95 (1): 155-163
- (12) Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, et al. (1983) On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 19 (2): 203-208

- (13) Cruz FM, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto P, Lerner T, Lera AT, da Costa Miranda M, et al. (2011) Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study. *Support.Care Cancer*
- (14) Davis MP (2008) Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin.Investig.Drugs* 17 (1): 85-95
- (15) De Leon A (2006) Palonosetron (Aloxi): a second-generation 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc.(Bayl Univ.Med.Cent)* 19 (4): 413-416
- (16) Dewan P, Singhal S, Harit D (2010) Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Indian Pediatr.* 47 (2): 149-155
- (17) Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, Portwine C, Hain R, McCarthy P, et al. (2010) Guideline for Classification of the Acute Emetogenic Potential of Antineoplastic Medication in Pediatric Cancer Patients.
- (18) Dupuis LL, Lau R, Greenberg ML (2001) Delayed nausea and vomiting in children receiving antineoplastics. *Med.Pediatr.Oncol.* 37 (2): 115-121
- (19) Dupuis LL, Milne-Wren C, Cassidy M, Barrera M, Portwine C, Johnston DL, et al. (2010) Symptom assessment in children receiving cancer therapy: the parents' perspective. *Support.Care Cancer* 18 (3): 281-299
- (20) Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, Portwine C, Hain R, McCarthy P, et al. (2011) Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr.Blood Cancer.* 57 (2): 191-198
- (21) Ehlert K, Ahlke E, Schrey D (2011) SOP Medikamentöse Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen durch Zytostatika.
- (22) Ettinger DS, Bierman PJ, Bradbury B, Comish CC, Ellis G, Ignoffo RJ, et al. (2007) Antiemesis. *J.Natl.Compr.Canc Netw.* 5 (1): 12-33
- (23) Ettinger DS, National comprehensive Cancer Network (NCCN) (2011) Antiemesis Version 2011 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- (24) Feyer P, Jordan K (2010) Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann.Oncol.*
- (25) Forni C, Ferrari S, Loro L, Mazzei T, Beghelli C, Biolchini A, et al. (2000) Granisetron, tropisetron, and ondansetron in the prevention of acute emesis induced by a combination of cisplatin-Adriamycin and by high-dose ifosfamide delivered in multiple-day continuous infusions. *Support.Care Cancer* 8 (2): 131-133

- (26) Forni C, Loro L, Mazzei T, Beghelli C, Biolchini A, Tremosini M, et al. (2003) Tropisetron and dexamethasone administered twice daily for the prevention of acute emesis in patients treated with continuous infusion of Cisplatin-Doxorubicin and high-dose Ifosfamide over 48, 24, and 120 hours. *Cancer Nurs.* 26 (4): 331-334
- (27) Frame DG (2010) Best practice management of CINV in oncology patients: I. Physiology and treatment of CINV. Multiple neurotransmitters and receptors and the need for combination therapeutic approaches. *J.Support.Oncol.* 8 (2 Suppl 1): 5-9
- (28) Fraunholz I, Grau K, Weiss C, Rodel C (2011) Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy. *Strahlenther.Onkol.* 187 (1): 1-6
- (29) Fredrikson M, Hursti T, Furst CJ, Steineck G, Borjeson S, Wikblom M, et al. (1992) Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol excretion. *Br.J.Cancer* 65 (5): 779-780
- (30) Gandara DR, Roila F, Warr D, Edelman MJ, Perez EA, Gralla RJ (1998) Consensus proposal for 5HT3 antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support.Care Cancer* 6 (3): 237-243
- (31) Geißelmann K (2003) Zytostatikainduziertes Erbrechen bei Kindern : Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie ; [5-HT-3-Rezeptorantagonisten, Glucocorticoide, substituierte Benzamide, Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ, Neuroleptika vom Butyrophenon-Typ, Benzodiazepine, (NK-1-Rezeptorantagonisten), Cannabinoide, Antihistaminika]. Dt. Ärzte-Verl., Köln
- (32) Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG (2011) Fachinformation Zofran®.
- (33) Gralla RJ, Roila F, Tonato M, Herrstedt J (2010) MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2010.
- (34) Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, et al. (1996) On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann.Oncol.* 7 (2): 189-195
- (35) Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. (2011) Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J.Clin.Oncol.* 29 (11): 1495-1501
- (36) Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. (2004) Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 100 (10): 2261-2268

- (37) Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, et al. (2010) Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-state of the art. *Support.Care Cancer*
- (38) Guttuso T,Jr, Roscoe J, Griggs J (2003) Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet* 361 (9370): 1703-1705
- (39) Hamadani M, Chaudhary L, Awan FT, Khan JK, Kojouri K, Ozer H, et al. (2007) Management of platinum-based chemotherapy-induced acute nausea and vomiting: is there a superior serotonin receptor antagonist? *J.Oncol.Pharm.Pract.* 13 (2): 69-75
- (40) Hedstrom M, Haglund K, Skolin I, von Essen L (2003) Distressing events for children and adolescents with cancer: child, parent, and nurse perceptions. *J.Pediatr.Oncol.Nurs.* 20 (3): 120-132
- (41) Herrstedt J, Sigsgaard TC, Nielsen HA, Handberg J, Langer SW, Ottesen S, et al. (2007) Randomized, double-blind trial comparing the antiemetic effect of tropisetron plus metopimazine with tropisetron plus placebo in patients receiving multiple cycles of multiple-day cisplatin-based chemotherapy. *Support.Care Cancer* 15 (4): 417-426
- (42) Herrstedt J, Roila F, ESMO Guidelines Working Group (2009) Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann.Oncol.* 20 Suppl 4: 156-158
- (43) Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. (1997) Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J.Clin.Oncol.* 15 (1): 103-109
- (44) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. (2003) The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J.Clin.Oncol.* 21 (22): 4112-4119
- (45) Hesketh PJ (2008) Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N.Engl.J.Med.* 358 (23): 2482-2494
- (46) Hiller E, Gerhartz H (1984) Neue Aspekte der antiemetischen Therapie bei Zytostatika-induziertem Erbrechen. *Klinische Wochenschrift* (62): 441-445
- (47) Holdsworth MT, Raisch DW, Winter SS, Chavez CM (1998) Assessment of the emetogenic potential of intrathecal chemotherapy and response to prophylactic treatment with ondansetron. *Support.Care Cancer* 6 (2): 132-138
- (48) Holdsworth MT, Raisch DW, Frost J (2006) Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* 106 (4): 931-940



- (49) Ithimakin S, Runglodvatana K, Nimmannit A, Akewanlop C, Srimuninnimit V, Keerativitayanan N, et al. (2011) Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of ondansetron plus dexamethasone with or without metoclopramide as antiemetic prophylaxis in patients receiving high-dose cisplatin in medical practice. *Support.Care Cancer*
- (50) Janssen-Cilag GmbH (2010) Fachinformation Haldol-Janssen® Tropfen zum Einnehmen, Lösung.
- (51) Jordan K, Wolf, H.-H., Schmoll, H.-J. (2007) Leitliniengerechte antiemetische Therapie - Update 2007. *Onkologie heute (05/2007)*: 58-61
- (52) Kaiser R, Sezer O, Papiés A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, et al. (2002) Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J.Clin.Oncol.* 20 (12): 2805-2811
- (53) Koseoglu V, Kurekci AE, Sarici U, Atay AA, Ozcan O (1998) Comparison of the efficacy and side-effects of ondansetron and metoclopramide-diphenhydramine administered to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy: a prospective randomized study. *Eur.J.Pediatr.* 157 (10): 806-810
- (54) Licup N, Baumrucker S (2010) Olanzapine for nausea and vomiting. *Am.J.Hosp.Palliat.Care* 27 (6): 432-434
- (55) Lilly Deutschland GmbH (2010) Fachinformation Zyprexa®.
- (56) Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Perez J, Mangués MA, et al. (2010) Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Support.Care Cancer*
- (57) Merck Pharma GmbH (2007) Fachinformation Fortecortin® 0,5/2/4/8 mg Tabletten.
- (58) MSD Sharp & Dohme GmbH (2010) Fachinformation Emend®.
- (59) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 8. Aufl.
- (60) Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM (2008) Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J.Clin.Oncol.* 26 (23): 3903-3910
- (61) Navari RM (2003) Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents. *J.Support.Oncol.* 1 (2): 89-103



- (62) Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ S, Passik SD, Vinson J, McClean J, et al. (2007) A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support.Care Cancer* 15 (11): 1285-1291
- (63) Nemeč K (2007) Übelkeit und Erbrechen bei onkologischen Therapien - Leitliniengerechter Einsatz der Setrone.
- (64) Novartis Pharma Schweiz AG, Bern (2008) Fachinformation Tropisetron.
- (65) Nycomed Deutschland GmbH (2007) Fachinformation Motilium® Tropfen.
- (66) Olver I, Molassiotis A, Apro M, Herrstedt J, Grunberg S, Morrow G (2011) Antiemetic research: future directions. *Support.Care Cancer* 19 Suppl 1: S49-55
- (67) Orchard PJ, Rogosheske J, Burns L, Rydholm N, Larson H, DeFor TE, et al. (1999) A prospective randomized trial of the anti-emetic efficacy of ondansetron and granisetron during bone marrow transplantation. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 5 (6): 386-393
- (68) Pfizer Pharma GmbH (2011) Fachinformation Neurontin®.
- (69) Pinkerton CR, Williams D, Wootton C, Meller ST, McElwain TJ (1990) 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron--an effective outpatient antiemetic in cancer treatment. *Arch.Dis.Child.* 65 (8): 822-825
- (70) Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. (2003) Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97 (12): 3090-3098
- (71) Ratiopharm GmbH (2007) Fachinformation MCP-ratiopharm® 4 mg/ml Tropfen.
- (72) Riemser Arzneimittel AG (2010) Fachinformation Aloxi 500 Mikrogramm Weichkapseln.
- (73) Roche Pharma AG (2009) Fachinformation Kevatril® Filmtabletten 2 mg.
- (74) Roila F (1997) Delayed emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy: do we need to treat all patients? The Italian Group for Antiemetic Research. *Ann.Oncol.* 8 (6): 561-567
- (75) Roila F (2000) Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. The Italian Group for Antiemetic Research. *N.Engl.J.Med.* 342 (21): 1554-1559

- (76) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. (2010) Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann.Oncol.* 21 Suppl 5: v232-43
- (77) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2011) Fachinformation Anemet®.
- (78) Sharma R, Tobin P, Clarke SJ (2005) Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol.* 6 (2): 93-102
- (79) Simpson K, Spencer CM, McClellan KJ (2000) Tropisetron: an update of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 59 (6): 1297-1315
- (80) Small BE, Holdsworth MT, Raisch DW, Winter SS (2000) Survey ranking of emetogenic control in children receiving chemotherapy. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 22 (2): 125-132
- (81) Stockhorst U, Spennes-Saleh S, Korholz D, Gobel U, Schneider ME, Steingruber HJ, et al. (2000) Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response? *Brain Behav.Immun.* 14 (3): 198-218
- (82) Stockhorst U (2008) Supportive therapeutic techniques in high-emetogenic cancer chemotherapy. *Klin.Padiatr.* 220 (6): 330-332
- (83) Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, et al. (2009) Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J.Exp.Clin.Cancer Res.* 28: 131
- (84) Taucher S (2007) Profil Aprepitant. *Medizin Medien Austria*
- (85) Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F (2004) Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by anti-dopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 19 (4): 379-390
- (86) Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 323 (7303): 16-21
- (87) Tyc VL, Mulhern RK, Bieberich AA (1997) Anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients: an analysis of conditioning and coping variables. *J.Dev.Behav.Pediatr.* 18 (1): 27-33
- (88) Vrabel M (2007) Is ondansetron more effective than granisetron for chemotherapy-induced nausea and vomiting? A review of comparative trials. *Clin.J.Oncol.Nurs.* 11 (6): 809-813

(89) Warr DG, Street JC, Carides AD (2011) Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support.Care Cancer* 19 (6): 807-813

(90) Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA, McLean S, Seeger T, Obach S, et al. (1995) The anti-emetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog: role of the NK1 receptor. *Br.J.Pharmacol.* 115 (1): 84-94

(91) Wymenga AN, van der Graaf WT, Wils JA, Siegenbeek van Heukelom L, van der Linden GH, Dullemond-Westland AC, et al. (1996) A randomized, double-blind, multi-centre study comparing daily 2 and 5 mg of tropisetron for the control of nausea and vomiting induced by low-dose cisplatin- or non-cisplatin-containing chemotherapy. *Ann.Oncol.* 7 (5): 505-510

## **6 Lebenslauf**

