

Gerade bei Kindern ist eine individuelle Antiemese wichtig.

Überblick, Probleme, Ziele

Antiemetische Therapie in der pädiatrischen Onkologie

DOMINIK SCHREY, JOACHIM BOOS

© pixelcarpenter - Fotolia.com

Chemotherapie führt bei der Mehrzahl der krebskranken Kinder zu Übelkeit und Erbrechen. Doch anders als bei Erwachsenen liegen nur wenige verlässliche Studien vor, die Leitlinien für eine systematische pädiatrische Antiemese liefern könnten. Ein Überblick über die aktuelle Studienlage erleichtert die Therapieentscheidung.

Die Möglichkeiten für die Behandlung maligner Tumoren von Erwachsenen und Kindern haben sich in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt. Dazu trugen neue Erkenntnisse der Tumorbiologie ebenso bei wie verbesserte Chemotherapeutika, aggressivere Therapiepläne und Fortschritte in der Supportivtherapie. Die Angst vor chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting; CINV) steht bei Patienten im Rahmen onkologischer Therapien mit an vorderster Stelle, auch

wenn Serotoninrezeptorantagonisten und insgesamt verbesserte antiemetische und leitlinienkonforme Therapie die Emesis im Verlauf der letzten Dekaden vom ersten Platz verdrängt haben [3]. In verschiedenen Beobachtungen werden für Erwachsene Häufigkeiten von ca. 15% für akutes Erbrechen (innerhalb des ersten Tages nach Gabe), ca. 35% für akute Übelkeit bzw. ca. 30% für verzögertes Erbrechen (24 h nach Gabe) und bis zu ca. 55% für verzögerte Übelkeit beschrieben [4, 11]. Die weiterhin hohe Anzahl an Patienten mit belastender Übelkeit

und Erbrechen gerade in den Tagen nach der Chemotherapie verdeutlicht, dass vermutlich verschiedene Pathomechanismen hinter der Entstehung der drei klinischen Formen der CINV stehen (akutes Erbrechen/Übelkeit, verzögertes Erbrechen/Übelkeit und antizipatorisches Erbrechen/Übelkeit). Sie zeigt aber auch eine Verschiebung der Problematik hin zu verzögertem Erbrechen/verzögerter Übelkeit.

Erbrechen

Die chemotherapieinduzierte Übelkeit und das chemotherapieinduzierte Erbrechen sind selbstredend auch und vor allem in der pädiatrischen Onkologie sehr belastend. Nicht nur um physiologische Dysbalancen und metabolische Entgleisungen zu vermeiden, sondern auch um antizipatorischem Erbrechen, zunehmender Therapieangst und schlimmstenfalls Verweigerung vorzu-

beugen, kommt einer suffizienten antiemetischen Therapie Bedeutung zu.

Erstaunlicherweise gibt es nur wenig systematische Daten zu Häufigkeiten von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen. Sandra B. Frick und Kollegen [2] beschreiben, dass ca. 70% der pädiatrisch-onkologischen Patienten an Übelkeit und ca. 65% an Erbrechen unter Chemotherapie leiden. Antizipatorisches Erbrechen trat bei ca. 20% und antizipatorische Übelkeit bei ca. 35% der beobachteten Patienten dieser Studie auf. Eine aktuelle Studie zeigt, dass es bei Kindern, je nach Emetogenität der Che-

motherapie (Tab. 1), in ca. 50% der Fälle zu Übelkeit und Erbrechen kommt [6] und dass Erbrechen und Übelkeit trotz ständiger Weiterentwicklung der Antiemetika die Kinder immer noch wesentlich belasten.

Für die antiemetische Therapie in der pädiatrischen Onkologie gilt ebenso bei Erwachsenen das Konzept der patientenindividuellen, Zytostatika-abhängigen Prophylaxe. Patientenabhängige Risikofaktoren sind auch in der Pädiatrie zum Beispiel das Alter. Kleinkinder scheinen weniger von Emesis unter Polychemotherapie gequält zu werden als ältere [6].

Einteilung des Emetogenitätsrisikos nach Hesketh		Tab. 1
Emetogenitätsrisiko ohne Therapie	Chemotherapeutika (u. a.)	
Hoch (> 90%)	Cisplatin	
	Cyclophosphamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$	
Moderat (30–90%)	Oxaliplatin	
	Cytarabin $> 1 \text{ g/m}^2$	
	Carboplatin	
	Ifosfamid	
	Cyclophosphamid $< 1500 \text{ mg/m}^2$	
	Doxorubicin	
	Daunorubicin	
	Irinotecan	
Niedrig (10–30%)	Paclitaxel	
	Docetaxel	
	Mitoxantron	
	Topotecan	
	Etoposid	
	Pemetrexed	
	Methotrexat	
	Mitomycin	
	Gemcitabin	
	Cytarabine $\leq 100 \text{ mg/m}^2$	
	5-Fluorouracil	
	Bortezomib	
	Cetuximab	
	Minimal (< 10%)	Bleomycin
Busulfan		
Fludarabin		
Vinblastin		
Vincristin		
Bevacizumab		

Das Geschlecht als Risikofaktor spielte offenbar keine Rolle.

Kaum Therapieempfehlungen

Mit antiemetischen Therapieempfehlungen für erwachsene onkologische Patienten beschäftigen sich nationale (Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft, ASORS) und verschiedene internationale Fachgesellschaften (ESMO, MASCC, ASCO, NCCN). Diese nehmen für ihre antiemetischen Therapieempfehlungen die Emetogenitätspotenziale der unterschiedlichen Zytostatika als Grundlage (Tab. 1). Allerdings hat nur die American Society of Clinical Oncology (ASCO-Update 2006) eine Empfehlung für Kinder in ihre Guideline aufgenommen.

Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) benennt das Problem der Antiemese für Kinder und unterstreicht den Mangel an qualitativ guten randomisierten Studien zur pädiatrischen Antiemese. Die beiden anderen internationalen Gesellschaften, die European Society for Medical Oncology (ESMO) und das National Com-

prehensive Cancer Network (NCCN) sprechen in ihren Guidelines aufgrund dieses Mangels an aussagekräftigen Studien keine Therapieempfehlungen für Kinder aus. Konsequenz daraus sind bedauerlicherweise, aber folgerichtig, fehlende einheitliche antiemetische Therapiestrategien für die pädiatrische Onkologie. Das wiederum fördert einen individuellen, eher „Eminenz-basierten“ und damit sehr heterogenen Einsatz von Antiemetika, welcher nicht zu einem systematischen Erkenntnisgewinn beiträgt und mit dem Risiko einer insuffizienten antiemetischen Prophylaxe und Therapie verbunden ist. Vor allem für hochemetogene Chemotherapieregime mit Cisplatin oder Cyclophosphamid > 1,5 g/m² ist die emetogene Kontrolle in der Pädiatrie weiterhin schlecht [6].

Übertragbarkeit

Die für Erwachsene aufgestellten, evidenzbasierten, auf systematischen klinischen Studien beruhenden Emesis-Leitlinien lassen sich nicht ohne Weiteres auf die pädiatrische Onkologie übertragen. Zum einen sind viele der dort benannten Substanzen mit Kindern nicht geprüft und für sie nicht zugelassen. Auf der an-

deren Seite halten neue antiemetische Substanzen, wie die Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant) nach Aufnahme in Therapieleitlinien der Erwachsenen mit etwas Abstand auch automatisch und ungeprüft Einzug in die praktische pädiatrische Onkologie. Der damit verbundene Off-Label-Einsatz (Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation, Dosierung oder Altersgruppe) ist eine andere Schwierigkeit und führt zunehmend in das in der pädiatrischen Onkologie hinreichend bekannte Dilemma zwischen Nutzen für die Patienten und rechtlicher Lage.

Eigentlich gibt es kaum Gründe, ein neues und suffizientes Antiemetikum Kindern und Jugendlichen vorzuenthalten, wenn bei Erwachsenen dessen Wirksamkeit und Sicherheit bewiesen ist. Trotzdem hat ein solcher Einsatz Risiken. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist neben der Frage der Sicherheit und Wirksamkeit schon die Dosierung des Arzneistoffes kritisch. Pharmakokinetik und -dynamik, Verteilung, Elimination und Arzneistoffmetabolismus weisen in der Regel klare Unterschiede zu Erwachsenen auf und sind zudem altersabhängigen Entwicklungsprozessen unterworfen [7].

Tab. 2

Antiemetika und pädiatrische Dosierungen (aus Fachinformation und Literatur)

Arzneimittel	Dosierung	zu beachten	Studienlage
Ondansetron	5 mg/m ² p.o./i.v. alle 12 h	— zugelassen nur für Kinder > 2 Jahre — max. Tagesdosis 32 mg	— Ondansetron im Vergleich zu anderen Setronen leicht überlegen [10] — ODD (mit max. TD von 32 mg) vs. MDD (mit max. TD von 8 mg) kein Unterschied [12]
Granisetron	20–40 µg/kg KG i.v.	— max. Tagesdosis 9 mg	— kein Unterschied zw. 20 µg vs. 40 µg/kg KG [8]
Domperidon	3–4 mal tägl. 10–20 mg p.o.	— max. Tagesdosis 80 mg	
Metoclopramid	Dosierung altersabhängig – für i.v./p.o./susp. 2–14 Jahre: 0,1 mg/kg KG als ED > 14 Jahre: 2–3 mal/ tägl. 5–10 mg	bei 2–14-Jährigen: — max. Tagesdosis 0,5 mg/kg KG als ED — extrapyramidal-motorische NW	
Dimenhydrinat	Dosierung altersabhängig – für Injektionslösung i.v. : < 6 Jahre: 1,25 mg/kg KG (1–3 mal tägl.) 6–14 Jahre: 25–50 mg (1–3 mal tägl.) > 14 Jahre: 1–3 Amp/ Tag	— Tageshöchstdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden (nicht mehr als 5 mg/kg KG/Tag) — anticholinerge NW	— schlechtere antiemetische Kontrolle bei Dimenhydrinat plus MCP vs. Ondansetron [9] — nicht first-line
Dexamethason	10–14 mg/m ² p.o./i.v. in einer ED oder geteilt	— max. Tagesdosis 12 mg	— bessere antiemetische Kontrolle bei Kombination mit Dexamethason [6]

Die Expression des Cytochrom P-450-Systems (CYP) ist dafür ein gutes Beispiel. So wird – um bei Antiemetika zu bleiben – Aprepitant über CYP 3A4 metabolisiert, gleichzeitig inhibiert Aprepitant dieses Enzym. Daraus ergeben sich altersabhängige Einflüsse auf die rationale Dosierung und therapieabhängige Risiken durch Arzneistoffinteraktionen.

Eine Übertragung der antiemetischen Therapiestrategien ist also nicht ohne Weiteres von Erwachsenen auf Kinder möglich und eine altersbezogene systematische Entwicklung von Dosierung und Indikation ist auch für Supportiva unerlässlich.

Antiemetika in der Pädiatrie

Die am häufigsten angewandte – in der ASCO-Guideline empfohlene – antiemetische Therapiekombination mit ausreichend pädiatrischer Erfahrung, ist eine Zweifach-Kombination aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Ondansetron, Gransisetron u. a.) und Dexamethason (Überblick und zugelassene Dosierungen s. Tab. 2).

Trotz des jahrelangen sicheren und erfolgreichen Einsatzes z. B. von Ondansetron in der Pädiatrie bleiben immer noch Unsicherheiten bei pädiatrischen Dosierungen. So ist z. B. Ondansetron nicht für Kinder unter zwei Jahren zugelassen. Es fehlen damit für diese Altersgruppe Daten zur Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit. Die EMA (European Medicines Agency) hat dies als „Paediatric Need“ erkannt und fordert die Entwicklung dieser Parameter ein (zu Einzelheiten siehe: www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/inventory.htm).

Aktuell wird die Frage nach einer bei Erwachsenen diskutierten Ondansetron Loading Dose (OLD) auch für den pädiatrischen Einsatz aufgeworfen. In einer retrospektiven Studie wurde die Gabe von 16 mg/m² OLD i.v. bei 37 Kindern (Alter: 0,4–15,7 Jahre) beschrieben [5] ohne dass sich daraus schon Empfehlungen ableiten ließen.

Auch wenn die Kombination Ondansetron plus Dexamethason zu einer Verbesserung der antiemetischen Therapie auch in der Pädiatrie führt [6], bleibt besonders die Gabe von Dexamethason Gegenstand von Diskussionen, wobei

z. B. gerade in Zusammenhang mit steroidhaltigen antineoplastischen Therapieschemata aseptische Knochennekrosen problematisiert werden [1, 15].

Neben diesen etablierten Schemata zur Verhinderung oder Verminderung des Erbrechens führen Erfahrungsberichte zu Neuentwicklungen, wie Aprepitant (NK-1-Rezeptor-Antagonist, [14]) oder Palonosetron (Serotoninrezeptor-Antagonist der zweiten Generation; [13]) zum schon erwähnten, eventuell unkritischen Off-Label-Gebrauch.

Nur prospektive, randomisierte Studien können aber mittelfristig die Antiemese auch in der pädiatrischen Onkologie verbessern und Sicherheit und Wirksamkeit in den verschiedenen Altersklassen sicherstellen.

Antiemese-Standards

Unstrittig ist, dass eine suffiziente antiemetische Prophylaxe ein wichtiger alltäglicher Bestandteil in der pädiatrischen Onkologie ist. Unstrittig ist auch, dass die Bewältigung von Übelkeit und Erbrechen nicht ausschließlich auf medikamentöse Maßnahmen beschränkt werden darf. Neben der dringenden Notwendigkeit von evidenzbildenden Studien zu den neuen verfügbaren antiemetischen Pharmaka besteht auch ein klarer Bedarf an standardisierten, ggf. zentrumsspezifisch festgelegten Verfahren zum Einsatz, zur Überwachung und Verbesserung der bekannten Maßnahmen. Oberstes Ziel sollte dabei die Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen, nicht deren Behandlung bleiben. Alle psychologischen, pflegerischen und eben auch medikamentösen Einflussmöglichkeiten müssen in ein Gesamtkonzept eingebunden werden.

Literatur:

1. Bürger B et al. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) – experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 220–5.
2. Frick SB et al. Chemotherapy-associated nausea and vomiting in pediatric oncology patients. *Cancer Nurs* 1988; 11: 118–24.
3. Griffin AM et al. On the receiving end V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7: 189–95.
4. Grunberg SM et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100: 2261–8.

5. Hasler SB et al. Safety of ondansetron loading doses in children with cancer. *Support Care Cancer* 2008; 16: 469–475.
6. Holdsworth MT et al. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* 2006; 106: 931–40.
7. Kearns GL et al. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–67.
8. Komada Y et al. A randomised dose-comparison trial of granisetron in preventing emesis in children with leukaemia receiving emetogenic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1999 35: 1095–101.
9. Köseoglu V et al. 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* 1998; 157: 806–10.
10. Mabro M et al. Comparative trial of oral granisetron and intravenous ondansetron in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Bull Cancer* 1999; 86: 295–301.
11. Molassiotis A et al. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Support Care Cancer* 2008; 16: 201–8.
12. Sandoval C et al. Randomized double-blind comparison of single high-dose ondansetron and multiple standard-dose ondansetron in chemotherapy-naïve pediatric oncology patients. *Cancer Invest* 1999; 17: 309–13.
13. Sepulveda-Vildosola AC et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Arch Med Res* 2008; 39: 601–6.
14. Smith AR et al. Aprepitant for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 857–60.
15. Yang L et al. A mouse model for glucocorticoid-induced osteonecrosis: effect of a steroid holiday. *J Orthop Res* 2009; 27: 169–75.

Autoren:

Dr. med. Dominik Schrey
Prof. Dr. med. Joachim Boos

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dominik Schrey
Universitätsklinikum Münster
Klinik & Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Albert-Schweizer-Straße 33
48149 Münster
E-Mail: Dominik.Schrey@ukmuenster.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der deutschen Krebsgesellschaft (ASORS).
Internet: www.asors.de