



# Management von Toxizitäten in der pädiatrischen Onkologie

**1. ASORS-Jahreskongress Supportive Therapie  
und Rehabilitation bei Krebs**

**München 30.10. – 31.10.2009**

**Dominik Schrey**

# Überblick

- Toxizitäten in der pädiatrischen Onkologie
- Besonderheiten in der pädiatrischen Onkologie I
  - Entwicklungsphysiologie
  -

# Toxizitäten in der pädiatrischen Onkologie

- **Akuttoxizitäten**

- u.a. Mukositis, CINV, Schmerzen, Anämien

- **Spättoxizitäten/ Langzeitschäden**

- u.a Kardiotoxizitäten, Osteoporose, Zweitmalignome

- **Strahlentoxizitäten**

# Toxizitäten als Symptom

Table 2. Group A – physical symptoms.

Griffin et al, 1996 Ann Oncol 1996;7:189-195

Symptom	% Patients reporting symptom
1. Loss of hair	(74)
2. Feeling sick (nausea)	(73)
3. Constantly tired	(67)
4. Being sick (vomiting)	(50)
5. Passing more water than usual (increased urination)	(49)
6. Dry skin	(48)
7. Loss of appetite	(48)
8. Difficulty sleeping	(47)
9. Change in the way things taste	(45)
10. Sore mouth	(42)
11. Increased thirst	(39)
12. Bruise easily	(38)
13. Shortness of breath	(37)
14. Weight gain	(32)
15. Loss of weight	(29)
16. Sore throat	(29)
17. Not having regular bowel action (constipation)	(28)
18. Loss of liquid or frequent bowel action (diarrhoea)	(27)
19. Hot flushes	(27)
20. Changes in how things smell	(26)

## Wahrnehmung der Toxizitäten als Problem

# Besonderheiten in der pädiatrischen Onkologie I

„alltägliche Probleme“:

- **wann ist einem Säugling übel?**
- **wie erfasse ich bei einem Kleinkind Schmerzen?**



## Schmerztherapie bei Kindern

B. Zernikow, Ch. Schiessl, Ch. Wamsler et al.

### Schmerzmessung

#### KUSS – Kindliche Unbehagen- und Schmerzskala nach Büttner (AINS 1998;33:353-61)

- Postoperative Schmerzmessung (0-4 Jahre), auch für mehrfachbehinderte oder andere nonverbale Patienten einsetzbar

Beobachtung	Bewertung	Punkte
Weinen	Gar nicht Stöhnen, Jammern, Wimmern Schreien	0 1 2
Gesichtsausdruck	Entspannt, lächelt Mund verzerrt Mund und Augen grimassiert	0 1 2
Rumpfhaltung	Neutral Unstet Aufbäumen, Krümmen	0 1 2
Beinhaltung	Neutral Strampelnd, tretend An den Körper gezogen	0 1 2
Motorische Unruhe	Nicht vorhanden Mäßig Ruhelos	0 1 2
Summe		

Für jede Variable ist nur eine Aussage zulässig. Die Dauer der Beobachtung beträgt 15 Sekunden. Es sind nur Daten aus dieser Zeit festzuhalten, auch wenn sich das Verhalten des Kindes danach ändert. Wiederholte Beobachtungen in festen Zeitabständen sind aussagekräftiger als eine Einzelbeobachtung. Zu jeder Beobachtung gehört die Kontrolle des Wachheitsgrades. Ein schlafendes Kind hat keinen akuten analgetischen Therapiebedarf. Eine Schmerzmedikation ist ab einem summierten Wert von >4 erforderlich. Mit steigender Punktzahl nimmt ihre Dringlichkeit zu.

Gesichter-Skala ab ca. 4 Jahren (Hicks et al. Pain 2001; 93: 173-83) (<http://www.painsourcebook.ca>)

Wählen Sie die Formulierung "weh tun" oder "Schmerzen", je nachdem was zu dem jeweiligen Kind am besten zu passen scheint.



Diese Gesichter zeigen, wie weh etwas tun kann (wie sehr etwas schmerzen kann). Dieses Gesicht hier [auf das Gesicht ganz links zeigen] zeigt, dass es gar nicht weh tut (schmerzt). Die anderen Gesichter zeigen, dass es mehr und mehr weh tut (schmerzt) [auf die Gesichter der Reihe nach zeigen] bis hin zu diesem Gesicht, das zeigt, dass es ganz stark weh tut (schmerzt). Zeig mir mal das Gesicht, dass am besten zeigt, wie sehr es dir (gerade) weh tut (wie stark deine Schmerzen (gerade) sind).

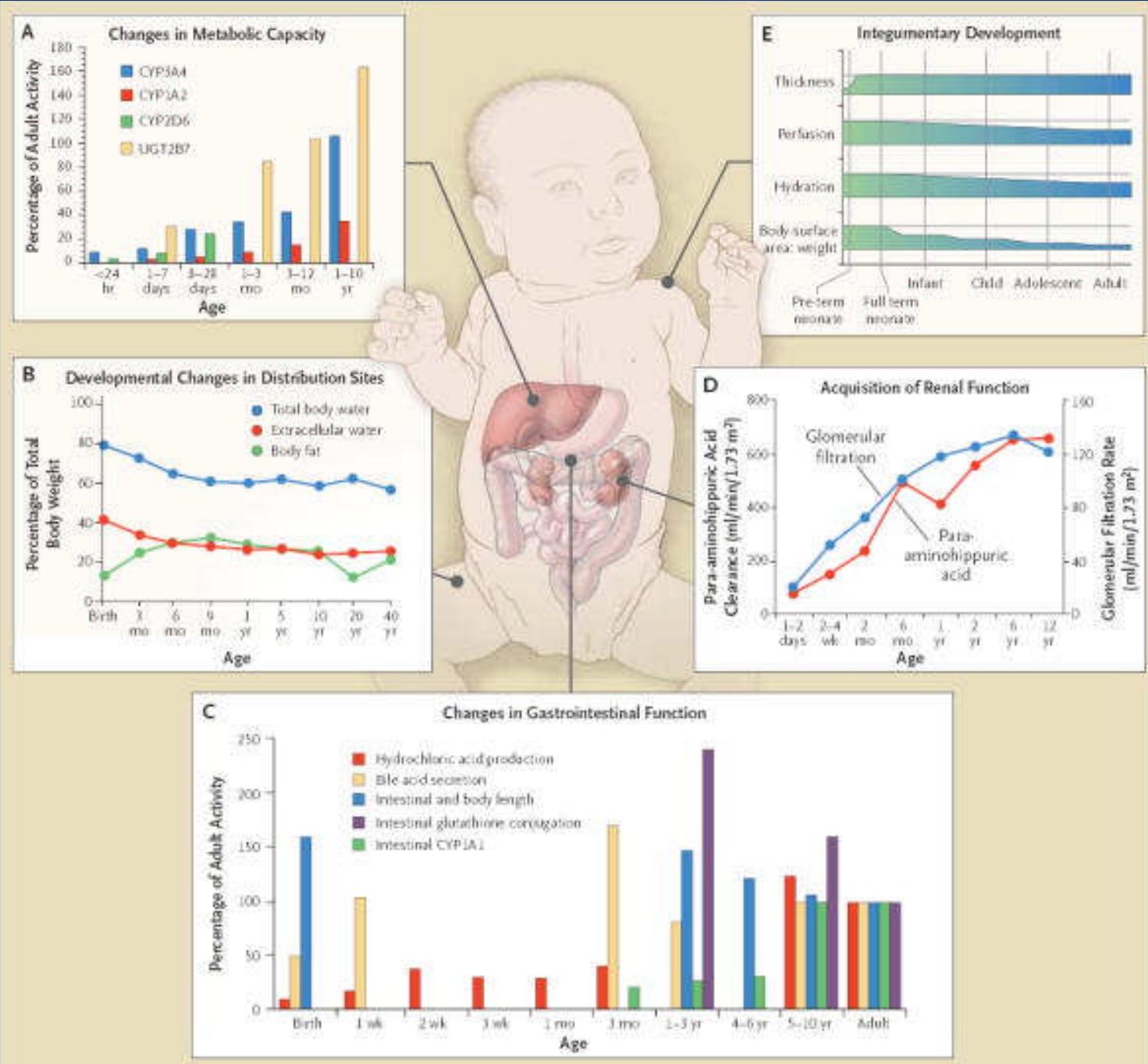
Vergeben Sie die Punkte 0, 2, 4, 6, 8 oder 10 für die Gesichter von links nach rechts, so dass "0" = "kein Schmerz" und "10" = "sehr starker Schmerz" bedeutet. Vermeiden Sie Worte wie "glücklich" und "traurig".

Ziel dieser Skala ist es zu messen, wieviel Schmerzen die Kinder haben und nicht wie ihr Gesichtsausdruck ist.

# Entwicklungsphysiologie

## Kindliche Entwicklung als wichtiger Faktor im Management von Toxizitäten in der päd. Onkologie

- → Soziale, Kognitive, Emotionale, uvm.
- → physiologische Organentwicklung



# Besonderheiten in der pädiatrischen Onkologie I

## PK, PD, Verteilung, Elimination, Arzneistoffmetabolismus:

- Unterschiede zu Erwachsenen
- altersabhängiger Entwicklungsprozess

→ altersabhängige Einflüsse auf Dosierung

Antiemetika und pädiatrische Dosierungen (aus Fachinformation und Literatur)

Tab. 2

Arzneimittel	Dosierung	zu beachten	Studienlage
Ondansetron	<u>5 mg/m<sup>2</sup> p. o./i. v. alle 12 h</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— zugelassen nur für Kinder &gt; 2 Jahre</li> <li>— max. Tagesdosis 32 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Ondansetron im Vergleich zu anderen Setronen leicht überlegen [10]</li> <li>— ODD (mit max. TD von 32 mg) vs. MDD (mit max. TD von 8 mg) kein Unterschied [12]</li> </ul>
Granisetron	20-40 µg/kg KG i. v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— max. Tagesdosis 9 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— kein Unterschied zw. 20 µg vs. 40 µg/kg KG [8]</li> </ul>
Domperidon	3-4 mal tägl. 10-20 mg p. o.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— max. Tagesdosis 80 mg</li> </ul>	
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>— bei 2-14 Jahre:</li> <li>— max. Tagesdosis 0,5 mg/kg KG als ED</li> <li>— extrapyramidal motorische NW</li> </ul>	
Dimenhydrinat	Dosierung altersabhängig – für i. v. Injektionslösung: < 6 Jahre: 1,25 mg/kg KG (1-3 mal tagl.) 6-14 Jahre: 25-50 mg (1-3 mal tägl.) > 14 Jahre: 1-3 Amp/ Tag	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Tageshöchstdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden (nicht mehr als 5 mg/kg KG/Tag)</li> <li>— anticholinerge NW</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— schlechtere antiemetische Kontrolle bei Dimenhydrinat plus MCP vs. Ondansetron [9]</li> <li>— nicht first-line</li> </ul>
Dexamethason	10-14 mg/m <sup>2</sup> p. o./i. v. in einer ED oder geteilt	<ul style="list-style-type: none"> <li>— max. Tagesdosis 12 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— bessere antiemetische Kontrolle bei Kombination mit Dexamethason [6]</li> </ul>

## Off-label

- Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation, Dosierung oder Altersgruppe



European Medicines Agency  
*Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 02 June 2006  
Doc. Ref. EMEA/224696/2006

**ASSESSMENT OF THE PAEDIATRIC NEEDS  
CHEMOTHERAPY PRODUCTS (PART II)  
- SUPPORTIVE THERAPY -**

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/22469606en.pdf>

## GROWTH FACTORS

<b>EPOETIN ALFA</b>	
<i>Authorised indication</i>	<p>Paediatric indication: anaemia in chronic renal disease</p> <p>Not authorised for tumour indications in children</p> <p>(Adult indications: renal anemia and treatment of symptomatic anaemia in adult patients with solid tumours receiving chemotherapy)</p>
<i>Authorised age group</i>	-
<i>Authorised dose</i>	<p>No authorised dosing recommendations exist in children for indications related to oncology</p> <p>Doses for renal disease: Generally, children under 30 kg require higher maintenance doses than children over 30 kg and adults</p>
<i>Authorised formulation</i>	Renal anaemia: only IV injection
<b>Needs</b>	Extension of indication to treatment of symptomatic anaemia in children with tumours receiving chemotherapy Data on PK, efficacy and safety

## ANTIEMETICS

### ONDANSETRON

<i>Authorised indication</i>	Prevention of cancer chemotherapy induced nausea
<i>Authorised age group</i>	> 2 years (F); (no lower age limit in UK)
<i>Authorised dose</i>	i.v. 5 mg/m <sup>2</sup> , p.o 4 mg for children 10 -25 kg and 8 mg for children >25mg; >15 years as adults.
<i>Authorised formulation</i>	Film-coated tablets, oral lyophilisate, syrup 4 mg/5 ml; solution for IV injection UK also "Melts" 4mg, NO suppositories 16 mg (adults).
<i>Needs</i>	Development of rectal appropriate formulations in appropriate strength, PK, bioavailability, efficacy and safety for children under 2 years. Availability in all Member States

### TROPISETRON

<i>Authorised indication</i>	Prevention of cancer chemotherapy induced nausea
<i>Authorised age group</i>	> 2 years
<i>Authorised dose</i>	0,2 mg/kg/day (max. 5 mg) for children <25 kg i.v, for children >25mg p.o.
<i>Authorised formulation</i>	Capsules, solution for injections
<i>Needs</i>	PK, safety and efficacy in children < 2 years Age appropriate formulation Availability in all Member States

## UNMET MEDICAL NEEDS

<i>Name of the condition</i>	Prophylaxis and treatment of veno-occlusive disease in children receiving haemopoietic stemcell transplantation
<b>Needs</b>	Ursodeoxycholic Acid, Defibrotide
<i>Name of the condition</i>	Chemotherapy induced osteoporosis, bone metastases
<b>Needs</b>	Biphosphonates

**Needs**

*Name of the condition*

**Needs**

# Besonderheiten in der pädiatrischen Onkologie II

## am Beispiel Antiemese

- **CINV in der päd. Onkologie großes Problem**
- **je nach Emetogenitätsrisiko bis zu 50-65% Emesis unter antiemetischer Therapie<sub>1</sub>**
- **Problem der Kontrolle vor allem bei hochemetogenen Chemotherapien<sub>2</sub>**

1. Holdsworth MT et al. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. Cancer 2006;106:931-940.

2. Small BE, Holdsworth MT, Raisch DW, Winter SS. Survey ranking of emetogenic control in children receiving chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:125-132.

# Chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit (CINV)

## Guideline-konforme Therapie

- **u.a. MASCC-Guideline**
- → Kinder: **5HT3-Antagonisten + Dexamethason**
- → Studien **selten und von schlechter Qualität**

## Chemotherapie-induziertes Erbrechen und Übelkeit (CINV)

wenige prospektive, Placebo-Kontrollierte Studien



keine gute Evidenz-Grundlage

neue Substanzen werden eingeführt



finden Einzug in päd. Onkologie



individueller, aber nicht Evidenz-generierender Einsatz  
von Antiemetika/ Kombinationen

→ Circulus vitiosus

## CINV: Diskussionspunkte

### Emetogenitätseinteilung der Zytostatika:

- Anpassung der Risikoklassifikationen an pädiatrische „Bedürfnisse“
- Hochdosis - MTX ( $> 1\text{g}/\text{m}^2$ )
- Chemotherapie-Blöcke (VIDE-Block bei Ewing Sarkom)

VIDE				
VINCRISTINE	1.5 mg/ $\text{m}^2/\text{d}$	d1	(1.5 mg/ $\text{m}^2/\text{course}$ )	(max. single dose: 2 mg) (i.v. push)
IFOSFAMIIDE	3.0 g/ $\text{m}^2/\text{d}$	d1, d2, d3	(9 g/ $\text{m}^2/\text{course}$ )	plus MESNA (i.v. infusion, 1-3 h)
DOXORUBICIN	20 mg/ $\text{m}^2/\text{d}$	d1, d2, d3	(60 mg/ $\text{m}^2/\text{course}$ )	(i.v. infusion, 4 h)
ETOPOSIDE	150 mg/ $\text{m}^2/\text{d}$	d1, d2, d3	(450 mg/ $\text{m}^2/\text{course}$ )	(i.v. infusion, 1 h)
*Mesna dosage				
	1.0 g/ $\text{m}^2/\text{d}$	d1		(i.v. push 1 h prior to ifosfamide)
	3.0 g/ $\text{m}^2/\text{d}$	d1, d2, d3		(i.v. infusion, e.g. 24 h)

# CINV: Diskussionspunkte I

## Dexamethason als Antiemetikum

- **Dexa in Kombi mit Ondansetron wirksam bei Kindern<sup>1</sup>**
- **ABER: kum. Steroiddosis vergleichbar mit ALL-Therapie**
- **Steroide Risikofaktor für aseptische Knochennekrosen (ON)<sup>2</sup>**
- **Alter: > 10 Jahre<sup>2</sup>**
- **Dosis und Gabeintervall abhängig<sup>3</sup>**
- **„Steroid-holiday“ positiven Einfluss<sup>4</sup>**
- **Dexamethason als Antiemetikum hinterfragen und ersetzen**

1. Alvarez O et al 1995
2. Lackner et al 2005
3. Motumura et al 2008
4. Yang et al 2008

## CINV: Diskussionspunkte II

### akutes und verzögertes Erbrechen

- **verzögertes Erbrechen bei Kindern weniger ein Problem als bei Erwachsenen<sub>1</sub>**
  - **auf der anderen Seite kein Unterschied in Kontrolle von akutem und verzögertem Erbrechen bei päd. Patienten<sub>2</sub>**
- **Überlappung von akutem und verzögertem Erbrechen häufig**

1. Dupuis LL, Lau R, Greenberg ML. Delayed nausea and vomiting in children receiving antineoplastics. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:115-121.  
2. Holdsworth MT, Raisch DW, Frost J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* 2006;106:931-940.

## Fazit

- **Supportivtherapie wichtiger Bestandteil der pädiatrischen Onkologie**
- **kein Grund neue und suffiziente Supportivtherapeutika Kindern vorzuenthalten**
- **Entwicklungsphysiologische Unterschiede zu beachten**
- **Individuell, aber evidenzbasiert**
- **Nutzen/ Risikoabwägung**

## Fazit

denn:

- auch bei Supportiva können Langzeitfolgeschäden nicht ausgeschlossen werden:
  - z.B. unter Palifermin (Keratinozytenwachstumsfaktorstimulation)
  - → Linsentrübungen
  - → Zweitmalignome im Mund-Rachen-Bereich ?



WESTFÄLISCHE  
WILHELMUS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER



Universitätsklinikum  
Münster

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

[Dominik.Schrey@ukmuenster.de](mailto:Dominik.Schrey@ukmuenster.de)