



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.

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)

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

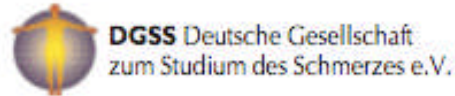
Wahrnehmung der Toxizitäten
als **Problem**



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	0
	Stöhnen, Jammern, Wimmern	1
	Schreien	2
Gesichtsausdruck	Entspannt, lächelt	0
	Mund verzerrt	1
	Mund und Augen grimassiert	2
Rumpfhaltung	Neutral	0
	Unstet	1
	Aufbäumen, Krümmen	2
Beinhaltung	Neutral	0
	Strampelnd, tretend	1
	An den Körper gezogen	2
Motorische Unruhe	Nicht vorhanden	0
	Mäßig	1
	Ruhelos	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, das 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.

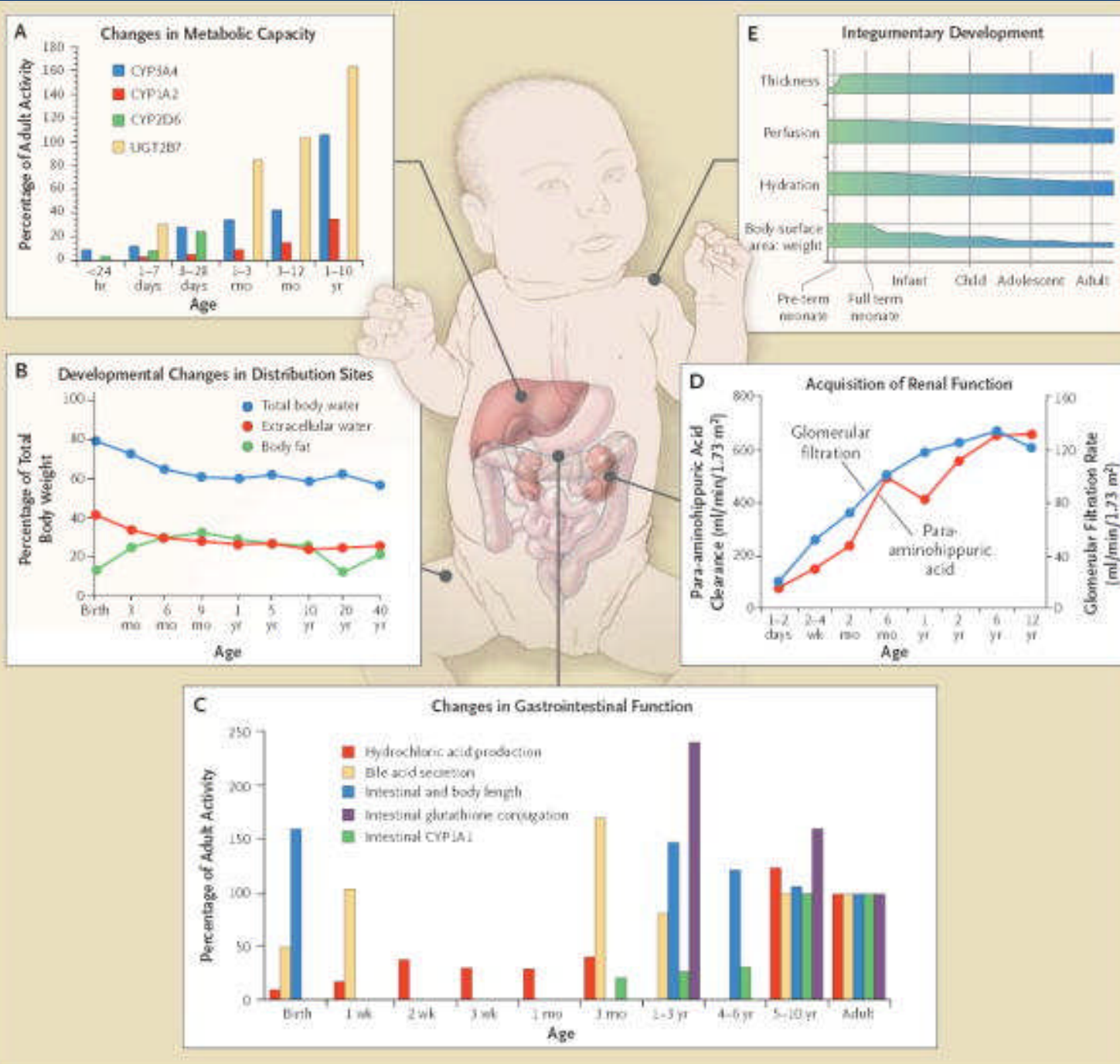
Zernikow B et al., Der Kinder- und Jugendarzt 2006;37(10):649-54



Entwicklungsphysiologie

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

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



Kearns et al, NEJM, Volume 349(12), 2003



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/m² p. o./i. v. alle 12 h</u>	<ul style="list-style-type: none"> — zugelassen nur für Kinder > 2 Jahre — max. Tagesdosis 32 mg 	<ul style="list-style-type: none"> — 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.	<ul style="list-style-type: none"> — max. Tagesdosis 9 mg 	<ul style="list-style-type: none"> — kein Unterschied zw. 20 µg vs. 40 µg/kg KG [8]
Domperidon	3–4 mal tägl. 10–20 mg p. o.	<ul style="list-style-type: none"> — max. Tagesdosis 80 mg 	
Metoclopramid	Dosierung altersabhängig – für i. v./p. o./susp <u>2–14 Jahre: 0,1 mg/kg KG als ED</u> <u>> 14 Jahre: 2–3 mal/ tägl. 5–10 mg</u>	bei 2–14 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> — max. Tagesdosis 0,5 mg/kg KG als ED — extrapyramidal motorische NW 	
Dimenhydrinat	Dosierung altersabhängig – für i. v. Injektionslösung: <u>< 6 Jahre: 1,25 mg/kg KG (1–3 mal tägl.)</u> <u>6–14 Jahre: 25–50 mg (1–3 mal tägl.)</u> <u>> 14 Jahre: 1–3 Amp/ Tag</u>	<ul style="list-style-type: none"> — Tageshöchstdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden (nicht mehr als 5 mg/kg KG/Tag) — anticholinerge NW 	<ul style="list-style-type: none"> — 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	<ul style="list-style-type: none"> — max. Tagesdosis 12 mg 	<ul style="list-style-type: none"> — bessere antiemetische Kontrolle bei Kombination mit Dexamthason [6]



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	
EPOETIN ALFA	
<i>Authorised indication</i>	Paediatric indication: anaemia in chronic renal disease Not authorised for tumour indications in children (Adult indications: renal anemia and treatment of symptomatic anaemia in adult patients with solid tumours receiving chemotherapy)
<i>Authorised age group</i>	-
<i>Authorised dose</i>	No authorised dosing recommendations exist in children for indications related to oncology Doses for renal disease: Generally, children under 30 kg require higher maintenance doses than children over 30 kg and adults
<i>Authorised formulation</i>	Renal anaemia: only IV injection
Needs	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/m² , 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).
Needs	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
Needs	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
<i>Needs</i>	Ursodeoxycholic Acid, Defibrotide
<i>Name of the condition</i>	Chemotherapy induced osteoporosis, bone metastases
<i>Needs</i>	Biphosphonates



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 Therapie₁**
- **Problem der Kontrolle vor allem bei hochemetogenen Chemotherapien₂**

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“

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

- Hochdosis - MTX (> 1g/m²)

- Chemotherapie-Blöcke (VIDE-Block bei Ewing Sarkom)



CINV: Diskussionspunkte I

Dexamethason als Antiemetikum

- Dexa in Kombi mit Ondansetron wirksam bei Kindern₁
- ABER: kum. Steroiddosis vergleichbar mit ALL-Therapie
- Steroide Risikofaktor für aseptische Knochennekrosen (ON)₂
- Alter: > 10 Jahre₂
- Dosis und Gabeintervall abhängig₃
- „Steroid-holiday“ positiven Einfluss₄
- 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 Erwachsenen¹**
 - **auf der anderen Seite kein Unterschied in Kontrolle von akutem und verzögertem Erbrechen bei päd. Patienten²**
- **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
(Keratinocytenwachstumsfaktorstimulation)
 - → Linsentrübungen
 - → Zweitmalignome im Mund-Rachen-Bereich ?



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dominik.Schrey@ukmuenster.de