

AUS DER
UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
TÜBINGEN

ABTEILUNG KINDERHEILKUNDE I MIT POLIKLINIK

(SCHWERPUNKT: HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE,
GASTROENTEROLOGIE, NEPHROLOGIE, RHEUMATOLOGIE)

**ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE UND THERAPIE BEI
KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT MALIGNEN UND NICHT-
MALIGNEN HÄMATO- ONKOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN
WÄHREND ALLOGENER HÄMATOPOETISCHER
STAMMZELLTRANSPLANTATION**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Vek, Julia, geb. Bürkle

2023

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professorin Dr. M. Döring
2. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Henes
Tag der Disputation:	21.12.2022

Für Jannis & Milo

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation	1
1.2 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen	4
1.2.1 Pathophysiologie der CINV.....	4
1.2.1.1 Zentrale Mustergeneratoren.....	4
1.2.1.2 Dorsaler vagaler Komplex.....	5
1.2.1.3 Chemorezeptoren-Triggerzone	5
1.2.2 Phasen der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen	6
1.2.2.1 Akute CINV	6
1.2.2.2 Verzögerte CINV	6
1.2.2.3 Antizipatorische Übelkeit mit Erbrechen	7
1.2.2.4 Durchbrucherbrechen	7
1.2.3 Emetogenes Potential der Chemotherapeutika	8
1.2.4 Praxisrelevante Besonderheiten in der Pädiatrie.....	9
1.3 Antiemese.....	10
1.3.1 Historische Entwicklung der Antiemese.....	11
1.3.2 Entwicklung internationaler Leitlinien zur Antiemese in der pädiatrischen Onkologie	12
1.3.3 Ziele und Empfehlungen der antiemetischen Prophylaxe und Therapie bei pädiatrischen Patienten laut aktueller MASCC/ESMO Leitlinie	13
1.3.4 Tübinger Standards versus Leitlinienempfehlungen.....	14
1.3.5 Antihistaminika.....	15
1.3.6 Glukokortikoide	15
1.3.7 Dopamin Antagonisten	16
1.3.8 Benzodiazepine	16
1.3.9 Serotoninantagonisten.....	17
1.4 Die Rolle des Neurokinin-1 Rezeptorantagonisten Fosaprepitant in der Behandlung der CINV bei Kindern und Jugendlichen	17
1.4.1 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten	17

1.4.2	Pharmakologische Eigenschaften	18
1.4.3	Vergleich Aprepitant versus Fosaprepitant.....	19
1.5	Wissenschaftliche Hypothese und zentrale Fragestellung.....	21
2	Material und Methoden.....	23
2.1	Ethische Grundlagen und Datenschutz.....	23
2.2	Studiendesign.....	23
2.3	Stichprobe	23
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.4.1.1	Einschlusskriterien	24
2.4.1.2	Ausschlusskriterien	25
2.5	Beobachtungs- und Auswertungszeitraum.....	25
2.6	Klassifikation des emetogenen Potentials antineoplastischer Substanzen.....	26
2.6.1	Antiemese-Prophylaxe.....	29
2.6.2	Antiemetische Bedarfsmedikation	29
2.7	Bestimmung der Wirksamkeit.....	29
2.7.1	Anteil an Patienten mit Erbrechen	30
2.7.2	Frequenz des Erbrechens	30
2.7.3	Anteil der Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation	30
2.7.4	Patienten ohne Erbrechen	30
2.7.5	Vergleich nach Transplantationsart	31
2.8	Bestimmung der Verträglichkeit.....	31
2.8.1	Elektrolyte, hepatische und renale Blutparameter	32
2.8.2	Infektionen	33
2.8.2.1	Bakterielle Infektionen.....	34
2.8.2.2	Virale Infektionen	34
2.8.2.3	Pilzinfektionen.....	35
2.8.2.4	Infektionsprophylaxe	36
2.8.3	Abstoßung (Graft failure)	36
2.8.4	Akute GvHD-Reaktion und GvHD-Prophylaxe	37
2.8.5	Veno-okklusive Verschlusskrankheit	38
2.8.6	Orale Mukositis	39
2.9	Statistik.....	39
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Stichprobencharakteristika	42
3.1.1	Geschlechterverteilung	42

3.1.2	Altersverteilung	42
3.1.3	Erstdiagnose	43
3.1.4	Stammzellspendertyp	44
3.1.5	Antikörper und Immunsuppressiva zur GvHD-Prophylaxe	45
3.1.6	Beobachtungszeitraum und Dauer der Konditionierung	45
3.2	Konditionierung, Chemotherapie und Bestrahlung	46
3.2.1	Chemotherapie	47
3.2.1.1	Antimetabolite	47
3.2.1.2	Alkylantien	47
3.2.1.3	Topoisomeraseinhibitoren	49
3.2.1.4	Platinkomplexverbindungen	49
3.2.2	Ganzkörperbestrahlung	50
3.2.3	Klassifikation der Emetogenität	51
3.2.4	Myeloablative Konditionierung und Konditionierung mit reduzierter Intensität	52
3.3	Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe	55
3.3.1	Moderat emetogene Konditionierung	56
3.3.1.1	Anteil an Patienten mit Erbrechen	56
3.3.1.2	Anzahl der Erbrechens-Ereignisse	57
3.3.1.3	3.3.1.3 Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation	58
3.3.1.4	Patienten ohne Erbrechen	59
3.3.2	Hoch emetogene Konditionierung	60
3.3.2.1	Anteil an Patienten mit Erbrechen	60
3.3.2.2	Anzahl der Erbrechens-Ereignisse	61
3.3.2.3	Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation	62
3.3.2.4	Patienten ohne Erbrechen	66
3.4	Vergleich nach Transplantationsart	67
3.4.1	Patienten mit haploidenter HSZT	67
3.4.1.1	Anteil an Patienten mit Erbrechen	67
3.4.1.2	Anzahl der Erbrechens-Ereignisse	68
3.4.1.3	Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation	69
3.4.1.4	Patienten ohne Erbrechen	69
3.4.2	Patienten mit allogener HSZT von einem passenden Fremd- oder Familienspender	70
3.4.2.1	Anteil an Patienten mit Erbrechen	70
3.4.2.2	Anzahl der Erbrechens-Ereignisse	71

3.4.2.3	Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation	71
3.4.2.4	Patienten ohne Erbrechen	74
3.5	Sicherheit und Verträglichkeit der antiemetischen Prophylaxe	75
3.5.1	Mortalität	75
3.5.2	Auswirkungen auf die Leberparameter	75
3.5.3	Auswirkungen auf die Nierenfunktionsparameter	78
3.5.4	Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt	79
3.5.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	80
3.5.6	Komplikationen einer Stammzelltransplantation	81
4	Diskussion	83
5	Zusammenfassung	97
6	Literaturverzeichnis	100
7	Erklärungen zum Eigenanteil	116
8	Veröffentlichungen	117
9	Danksagung	118
10	Anlagen	119

Abkürzungsverzeichnis

ADV	Adenovirus
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozyten Globulin
AUC	<i>Area under the curve</i>
BKV	BK-Virus
CINV	<i>Chemotherapy-induced nausea and vomiting</i> deutsch: Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis
CMV	Cytomegalievirus
CSA	Cyclosporin A
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrom-P450 Enzym 3A4
d	day; deutsch: Tag
dl	Deziliter
DTI	Dauertropfinfusion
D2-R	Dopamin 2- Rezeptor
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ED	Einzeldosis
EDTA	<i>Ethylene diamine tetraacetic acid</i> ; deutsch: Ethylendiamintetraessigsäure
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
g	Gramm
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i>
h	hour; deutsch: Stunde
HEC	Hoch-emetogene Chemotherapie
HHV-6	Humanes Herpesvirus-6

HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSV	Herpes-Simplex-Virus
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IFI	Invasive fungal infection; deutsch: Invasive Pilzinfektion
ISE	<i>Ion selective electrode</i>
i.v.	intravenous
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KMT	Knochenmarks Transplantationsstation
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MASCC	<i>The Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>
max.	maximal
MCP	Metoclopramid
MEC	Moderat-emetogene Chemotherapie
MFD	Matched family donor; deutsch: Passender Familienspender
mg	Milligramm
µg	Microgramm
min	Minuten
mmol	Millimol
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMFD	Mismatched family donor; deutsch: Haploidenter Familienspender
MSD	Matched sibling donor; deutsch: Passender Geschwisterspender
MTX	Methotrexat
MUD	Matched Unrelated Donor; deutsch: Passender Fremdspender
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NCI	National Cancer Institute
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NK1 – R	Neurokinin 1- Rezeptor
ParvoB19	Parvo-Virus B-19

PCR	Polymerase chain reaction deutsch: Polymerase-Ketten-Reaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomograph
POGO	<i>Pediatric Oncology Group of Ontario</i>
P-Wert	probability value
RINV	Radiotherapy-induced nausea and vomiting deutsch: Übelkeit und Erbrechen nach Strahlentherapie
SD	standard deviation deutsch: Standardabweichung
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> deutsch: Systemische Entzündungsreaktion
spp.	Plural für Spezies
TBI	Total body Irradiation deutsch: Ganzkörperbestrahlung
TLI	Total Lymphoid Irradiation deutsch: Lymphknoten Bestrahlung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
U	Units
USA	United States of America
VOD	Veno-occlusive disease deutsch: Veno-okklusive Verschlusskrankheit
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentralnervensystem
ZVK	Zentralvenöser Katheter
5-HT3-R	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor; Serotoninrezeptor

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des durch Dacarbazin, Cyclophosphamid/Carboplatin und Cisplatin induzierten Erbrechens.....	9
Abbildung 2: Historische Entwicklung der Antiemese zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Übelkeit mit Erbrechen.	11
Abbildung 3: Chemische Darstellung von Aprepitant.	19
Abbildung 4: Chemische Darstellung von Fosaprepitant.....	19
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Auswertungszeiträume.	26
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf möglicher Komplikationen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT).	32
Abbildung 7: Anteil an Patienten mit Erbrechen während der Konditionierung mit einer moderat emetogenen Chemotherapie.	56
Abbildung 8: Anzahl der Erbrechens-Ereignisse während der Konditionierung mit einer moderat emetogenen Chemotherapie.	57
Abbildung 9: Anteil an Patienten ohne Erbrechen während der Konditionierung mit einer moderat emetogenen Chemotherapie	60
Abbildung 10: Anteil an Patienten mit Erbrechen während der Konditionierung mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.....	61
Abbildung 11: Anzahl der Erbrechens-Ereignisse während der Konditionierung mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.....	62
Abbildung 12: Anteil der Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation (Dimenhydrinat und Meto-clopramid).....	64
Abbildung 13: Anteil der Patienten mit antiemetischer Be-darfsmedikation (Levomepromazin Perfusor über 24 Stunden).....	64
Abbildung 14: Verabreichte Gaben der antiemetischen Bedarfsmedikation (Dimenhydrinat und Metoclopramid).....	65
Abbildung 15: Anzahl der Tage mit 24-stündiger Dauertropfin-fusion Levomepromazin.	65
Abbildung 16: Anteil an Patienten ohne Erbrechen während der Konditionierung mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.....	66
Abbildung 17: Anteil an haploident transplantierten Patienten mit Erbrechen.	67

Abbildung 18: Anzahl der Erbrechens-Ereignisse bei haploident transplantierten Patienten.....	68
Abbildung 19: Anteil an haploident transplantierten Patienten ohne Erbrechen.	69
Abbildung 20: Anteil an allogenen transplantierten Patienten (MUD/MFD) mit Erbrechen	70

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: POGO-Klassifikation	27
Tabelle 2: Klassifikation der akuten GvHD	37
Tabelle 3: Schweregrad orale Mukositis.....	39
Tabelle 4: Patientencharakteristik.....	45
Tabelle 5: Antimetabolite	47
Tabelle 6: Alkylantien. Charakteristik der Studienpatienten bezüglich verabreichter Alkylantien.....	48
Tabelle 7: Topoisomeraseinhibitoren	49
Tabelle 8: Platinkomplexverbindungen.....	50
Tabelle 9: Ganzkörperbestrahlung (TBI)	50
Tabelle 10: Emetogenes Potential der myeloablativen Konditionierungsregime.....	52
Tabelle 11: Emetogenes Potential der Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität	54
Tabelle 12: Bedarfsmedikation bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie	58
Tabelle 13: Bedarfsmedikation bei Patienten mit hoch emetogener Chemo- therapie	63
Tabelle 14: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leberfunktionsparameter	77
Tabelle 15: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Nierenwerte	78
Tabelle 16: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Serumelektrolyte.....	79
Tabelle 17: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	81
Tabelle 18: Komplikationen einer Stammzelltransplantation.....	81
Tabelle 19: Aktuelle POGO-Klassifikation	119

1 Einleitung

Dem Deutschen Kinderkrebsregister werden jährlich etwa 2200 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit einer malignen Erkrankung gemeldet (Erdmann et al., 2020; Wellbrock et al., 2021). In den vergangenen drei Jahrzehnten konnte sich die Stammzelltransplantation als kurative Behandlungsoption zunehmend etablieren, stellt jedoch auch eine große Herausforderung dar (Baker et al., 2010). Die Patienten¹ erhalten über mehrere Tage Konditionierungsregime mit moderat und hoch emetogenen Chemotherapien (MEC/HEC). Neben schweren Komplikationen durch Infektionen mit opportunistischen Keimen (Styczynski and Gil, 2008), Graft-versus-Host-disease (GvHD; (Ferrara et al., 2009b), Therapieversagen durch Transplantatabstoßungen oder Rezidiven der Grunderkrankung (Shaw and Russell, 2008), gehören Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen, sog. chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), zu den häufigsten und als sehr belastend empfundenen Nebenwirkungen während der Konditionierungsphase einer Stammzelltransplantation (Basch et al., 2011a; Flank et al., 2017; Molassiotis et al., 2013).

1.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die klassische Bezeichnung der Knochenmarktransplantation wurde durch den Überbegriff *hämatopoetische Stammzelltransplantation* (HSZT) abgelöst. Grund dafür ist, dass sich neben dem Knochenmark die periphere Blutstammzelltransplantation und die Transplantation aus Nabelschnurblut-Stammzellen als weitere Stammzellquellen etabliert haben (Kröger and Zander, 2015). Neben der Quelle der Stammzellgewinnung wird die HSZT auch hinsichtlich des Spenders unterschieden. Während bei der autologen HSZT patienteneigene Zellen übertragen werden, beschreiben die allogene und die haploidente HSZT die Übertragung von Zellen einer anderen Person. Die syngene Transplantation ist die Zellübertragung von einem eineiigen Zwilling (Gadner et al., 2006; Kröger and Zander, 2015).

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei, wenn nicht explizit anders erwähnt, ausdrücklich mitgemeint.

Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei der autologen HSZT werden den Patienten funktionstüchtige, tumorfreie Stammzellen nach einer Induktionschemotherapie entnommen, kryokonserviert und nach erfolgter Hochdosistherapie wieder transfundiert (Kröger and Zander, 2015). Sie ermöglicht die Intensität der Chemotherapie über den Grenzwert der Knochenmarktoxizität hinaus zu erhöhen und stellt daher vor allem bei chemo- oder radiosensitiven Tumoren, u.a. Neuroblastom, Ewingsarkom, Medulloblastom, Hodgkin- Lymphom oder Medulloblastom eine Therapieoption dar (Lang and Schlegel, 2021).

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei der allogenen HSZT werden den Patienten Stammzellen von gesunden Humaner-Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatiblen Verwandten/ Geschwister- (engl.: matched family donor, MFD/ matched sibling donor, MSD) oder HLA-kompatiblen Unverwandten (engl.: matched unrelated donor, MUD) Spendern übertragen. Die Hämatopoese und das Immunsystem der Patienten werden eradiziert und durch ein vom gesunden Spender stammendes System ersetzt (Kröger and Zander, 2015). Je mehr HLA-Gewebemerkmale, 9/10 und 10/10, zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für ein erfolgreiches Anwachsen des Transplantats (Baron et al., 2012; Gadner et al., 2006; Hemmati, 2018; Horowitz et al., 1990; Passweg et al., 2014; Pidala et al., 2012).

Die haploidente hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei der haploidenten HSZT sind Stammzellspender und -empfänger zueinander haploident. Das bedeutet, sie teilen sich nur einen HLA-Haplotyp. Sie ermöglicht für fast jeden Patienten innerhalb kurzer Zeit einen haploidenten Familienspender (engl.: mismatched family donor, MMFD) zu finden (Kröger and Zander, 2015). In der Regel sind bei pädiatrischen Patienten die Eltern die Spender, seltener volljährige Geschwister oder andere Verwandtschaftsgrade. Die Indikation wird vor allem bei Patienten ohne MUD/MFD/MSD gestellt, oder wenn eine zu schnelle Progression bzw. ein Rezidiv der Grunderkrankung zu

erwarten und eine Zweittransplantation erforderlich ist (Handgretinger et al., 1999).

Die Konditionierung

Die Konditionierung ist die hochdosierte Chemo-bzw. Chemo-Radiotherapie vor einer HSZT und soll durch Induktion einer Myeloablation Platz für die Spenderhämatopoese schaffen, durch Immunsuppression das Anwachsen der transplantierten Stammzellen gewährleisten und durch antitumoröse Effekte die malignen Zellen vollständig auslöschen (Kröger and Zander, 2015). Je nach Protokoll handelt es sich dabei um ein Regime aus MEC oder HEC (Gyurkocza and Sandmaier, 2014; Nagler and Shimoni, 2019). Bei der radiochemischen Konditionierung wird eine Ganzkörperbestrahlung (engl.: total body irradiation, TBI) alleine oder in Kombination mit alkylierenden Chemotherapeutika eingesetzt (Bacigalupo et al., 2009; Gyurkocza and Sandmaier, 2014). Übelkeit und Erbrechen nach Strahlentherapie (engl.: Radiotherapy-induced nausea and vomiting, RINV) können bei 50-80% der Patienten auftreten und sind abhängig vom Bestrahlungsort, der Dosis, der Fraktionierung und der eingesetzten Strahlentechnik (Feyer et al., 2015; Feyer et al., 2011). Wichtige Faktoren bei der Wahl der Konditionierung sind die Grunderkrankung und das damit verbundene Behandlungsziel der HSZT, der Spendertyp, das Alter der Patienten, Komorbiditäten und das organspezifische Toxizitätsrisiko (Kröger and Zander, 2015).

Komplikationen einer Stammzelltransplantation

In Abhängigkeit zur jeweiligen Transplantationsphase, (frühe Posttransplantationsphase- Tag 0 bis Tag +30; Post-Engraftmentphase- Tag +30 bis Tag +100; späte Post-Engraftmentphase- ab Tag +100), können entsprechende Komplikationen einer HSZT auftreten (Ferrara et al., 2009a; Ferrara and Deeg, 1991). Dazu gehören vor allem bakterielle, virale und fungale Infektionen, Sepsis, Mukositis, Veno-okklusive Verschlusskrankheit (engl.: veno-occlusive disease, VOD), GvHD und das graft failure. Während der Konditionierung für eine HSZT bei Kindern und Jugendlichen ist zu erwarten, dass bis zu 80% der jungen Patienten, trotz einer antiemetischen Prophylaxe, unter Übelkeit und Erbrechen leiden (Ballen et al., 2001; Duquette et al., 2011; Flank et al., 2017; Kusnierczyk et

al., 2002). Neben einer schwerwiegenden negativen Beeinträchtigung der Lebensqualität (Bloechl-Daum et al., 2006; Sommariva et al., 2016), kann die CINV durch ihre Auswirkungen auf die enterale Aufnahme den Schweregrad anderer Komplikationen steigern. So kann dadurch der Schweregrad einer Mukositis erhöht, das Risiko einer hepato-biliären Toxizität gesteigert werden und sich der Grad einer akuten GvHD im Darm erheblich verschlechtern (Kuiken et al., 2016; Mattsson et al., 2006; Papadopoulou et al., 1997; Thorvaldson et al., 2016).

1.2 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Die Kontrolle der CINV während der Behandlung mit MEC oder HEC gilt als besonders herausfordernd und schwierig (Flank et al., 2017; Kusnierczyk et al., 2002). Die Intensität und die Dauer der Symptomatik sind neben der Art der eingesetzten antineoplastischen Substanz bzw. Strahlentherapie, der Medikamentenkombination und der Dauer der Therapie auch von patientenindividuellen Risikofaktoren abhängig (Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Neben toxischen oder medikamentösen Ursachen, können gastrointestinale Funktionsbeeinträchtigungen, pharyngale Erkrankungen, Irritationen des Vestibularorgans oder Stoffwechselstörungen (z.B. Urämie) Übelkeit und Erbrechen während einer Tumorbehandlung auslösen (Basak, 2019).

1.2.1 Pathophysiologie der CINV

Das zentrale Nervensystem (ZNS) spielt bei der Pathophysiologie der CINV eine entscheidende Rolle (Lorenzen and Lordick, 2016).

1.2.1.1 Zentrale Mustergeneratoren

Es wird davon ausgegangen, dass im Bereich der Medulla oblongata nicht ein einzelnes, anatomisch lokalisierbares Zentrum liegt (Wang and Borison, 1950), sondern dass dort mehrere, miteinander vernetzte und zusammenschaltete neuronale Areale liegen- die sogenannten zentralen Mustergeneratoren (Hesketh, 2008). Diese Neuronen-Netzwerke koordinieren die komplexen Vorgänge während des Erbrechens. Die Stimulation erfolgt über viszerale Afferen-

zen des Nervus (N.) vagus, des Vestibularapparats, der Chemorezeptoren-Triggerzone und des limbischen Systems (Andrews et al., 1990; Borison, 1989; Hesketh, 2008; Leslie et al., 1990). Über die efferente Aktivierung des N. phrenicus, der Spinalnerven und der viszeralen efferenten Vagusfasern wird der Brechvorgang koordiniert (Hesketh, 2008).

1.2.1.2 Dorsaler vagaler Komplex

Der dorsale vagale Komplex, bestehend aus dem Nucleus tractus solitarii und der Area postrema (Hesketh, 2008; Navari and Apro, 2016). Viszero-afferente Fasern aus dem N. facialis, dem N. glossopharyngeus und dem N. vagus leiten Informationen an den Nucleus tractus solitarii weiter. Über eine Verschaltung zu den zentralen Mustergeneratoren wird das Erbrechen vermittelt. Die afferenten abdominalen Fasern des N. vagus spielen dabei für die Entstehung der akuten CINV eine wesentliche Rolle (Hesketh, 2008). Am terminalen Ende der vagalen Afferenzen befinden sich zahlreiche Rezeptoren einschließlich der Serotoninrezeptoren (5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptoren, 5-HT₃-R) Cholecystokin-1 und der Neurokinin-1-Rezeptoren (NK-1-R). Diese liegen in unmittelbarer Nähe zu den entero-endokrinen Zellen in der Schleimhaut des proximalen Dünndarms. Nach chemo- oder strahlentherapiebedingter Schädigung wird Serotonin freigesetzt, bindet an die 5-HT₃-R und leitet über afferente Nervenfasern emetogene Effekte über den Nucleus tractus solitarius an die zentralen Mustergeneratoren weiter über die dann die akute CINV ausgelöst wird (Hesketh, 2008; Navari and Apro, 2016).

1.2.1.3 Chemorezeptoren-Triggerzone

Die Chemorezeptoren-Triggerzone befindet sich in der Area postrema (Gupta et al., 2021). Sie gehört zu den zirkumventrikulären Organen, einem eng umschriebenen Bereich am Boden des IV. Ventrikels an dem die Blut-Hirnschranke unterbrochen ist. Ein Plexus aus fenestrierten Kapillaren liefert dabei die anatomische Grundlage für den Austausch zwischen dem Gefäßsystem und dem Nervengewebe (Hesketh, 2008). Dopaminerge, histaminerge, serotonerge und cholinerge Endneuronen, sowie der Neurotransmitter Substanz P, der über NK1-R wirkt, sind in der Chemorezeptoren-Triggerzone zahlreich vertreten und

vermitteln über afferente sympathische und parasympathische Nervenfasern emetogene Effekte (Hesketh, 2008; Lorenzen and Lordick, 2016). Für die verzögerte CINV werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Man geht davon aus, dass vor allem der zentrale Signalweg mit dem Neurotransmitter Substanz P und dessen Bindung an die in hoher Dichte im Gehirn vorhandenen NK-1-R, als wichtigster Mediator angesehen werden kann (Hesketh et al., 2003a).

1.2.2 Phasen der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen

Während einer Chemotherapie können sich Übelkeit und Erbrechen zu unterschiedlichen Zeitpunkten manifestieren. Bei der Entstehung spielen dabei die unterschiedlichen pathophysiologischen Prozesse eine entscheidende Rolle. Um eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von CINV treffen zu können, müssen patienten- und therapieassoziierte Risikofaktoren berücksichtigt werden (Hesketh, 2008; Jordan et al., 2010).

1.2.2.1 Akute CINV

Die akute CINV tritt in den ersten 24 Stunden (engl.: hour; h) nach Beginn der Chemotherapie auf und wird vor allem durch den peripheren Signalweg und den Neurotransmitter Serotonin induziert (Hesketh, 2008; Lorenzen and Lordick, 2016).

1.2.2.2 Verzögerte CINV

Die verzögerte CINV beginnt frühestens 24 h nach Beginn der Chemotherapie und kann 120 h und länger andauern (Molassiotis et al., 2014). Diese wird vor allem über den zentralen Signalweg induziert (Hesketh, 2008). Eine Störung der gastrointestinalen Motilität, eine Schädigung in der Blut-Hirn-Schranke, sowie die Ausschüttung von Nebennierenhormonen können das Auftreten von verzögernd auftretendem Erbrechen und Übelkeit zusätzlich begünstigen (Roila et al., 2002).

1.2.2.3 Antizipatorische Übelkeit mit Erbrechen

Die antizipatorische Übelkeit mit Erbrechen kann vor Applikation der Chemotherapie auftreten. Sie lässt sich vor allem bei Patienten beobachten, die sensibel auf Gerüche, Geschmack oder visuelle Eindrücke reagieren (Lorenzen and Lordick, 2016; Stockhorst et al., 2000). Zudem spielen psychische Belastungsfaktoren wie Angst und große Anspannung eine wesentliche Rolle (Lorenzen and Lordick, 2016). Negative Erfahrungen bei vorangegangenen Chemotherapien, oder einer als nicht ausreichend empfundenen antiemetischen Prophylaxe können negative Gedanken verstärken. Das Risiko, an antizipatorischer Übelkeit mit Erbrechen zu leiden, kann mit der Anzahl an Therapiezyklen zunehmen (Lorenzen and Lordick, 2016; Roila et al., 2010; Warr et al., 2011). Jüngere Erwachsene haben im Vergleich zu älteren Erwachsenen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer CINV (Hesketh, 2008). Bei Kindern verhält sich dies umgekehrt, jüngere Kinder haben im Vergleich zu älteren Kindern und Jugendlichen generell weniger Probleme mit CINV (Holdsworth et al., 2006). Neben biochemischen Faktoren, könnte dabei auch die steigende Entwicklung der Einsichts- und Antizipationsfähigkeit älterer Kinder eine Rolle spielen (Tyc et al., 1997).

1.2.2.4 Durchbrucherbrechen

Beim Durchbrucherbrechen handelt es sich um Erbrechen und/oder Übelkeit, innerhalb von fünf Tagen nach Beginn einer Chemotherapie, obwohl eine adäquate, leitliniengerechte prophylaktische Antiemetese verabreicht wurde (Cohen et al., 2007; Grunberg et al., 2004; Navari, 2015; Tina Shih et al., 2007). Zur Therapie von Durchbrucherbrechen existieren wenige klinische Studien (Basch et al., 2011a; Lorenzen and Lordick, 2016; Roila et al., 2010). Internationale Leitlinien, wie die Leitlinie der NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) empfehlen einen Wirkstoff aus einer Medikamentenklasse zu wählen, welche während der prophylaktischen Antiemetese nicht verabreicht wurde und diesen auch bei Symptomkontrolle fortzusetzen (Navari, 2015). In der pädiatrischen Onkologie haben sich neben Dimenhydrinat aus der Wirkstoffgruppe der Antihistaminika, die Dopamin-Rezeptorantagonisten Metoclopramid (MCP) und

Levomepromazin als antiemetische Bedarfsmedikation etabliert (Lorenzen and Lordick, 2016).

1.2.3 Emetogenes Potential der Chemotherapeutika

Die entscheidende Einflussgröße für die Ausprägung von Übelkeit und Erbrechen ist die emetogene Potenz eines Medikaments (Jakob et al., 2003). Nach den Vorgaben der MASCC/ESMO (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ European Society for Medical Oncology*) können chemotherapeutische Substanzen in vier Risikokategorien (minimal, niedrig, moderat und hoch emetogen) eingeteilt werden (Dupuis et al., 2017). Die Einstufung erfolgt dabei unter der Voraussetzung, dass keine antiemetische Prophylaxe verabreicht wurde. Werden mehrere Zytostatika in einem Zyklus verabreicht, ist der Wirkstoff mit dem höchsten emetogenen Potential entscheidend für die antiemetische Therapie (Dupuis et al., 2017; Paw Cho Sing et al., 2019). Als HEC werden Zytostatika eingestuft, die ohne eine antiemetische Prophylaxe bei mehr als 90% der Patienten zum Erbrechen führen. Das Risiko zu Erbrechen liegt während der Behandlung mit MEC bei 30-90%, bei niedrig emetogenen Zytostatika bei 10-30% und bei minimal emetogenen Zytostatika bei unter 10% (Dupuis et al., 2017; Lorenzen and Lordick, 2016; Paw Cho Sing et al., 2019).

Neben dem emetogenen Potential bestimmt die Dosis sowie die Darreichungsform die emetogene Wirkung auf die Patienten. Oral verabreichte Zytostatika, sowie intravenös (i.v.) applizierte Zytostatika-Infusionen, die über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, scheinen im Allgemeinen ein niedrigeres emetogenes Potential aufzuweisen als die i.v.-Kurzinfusion (Hesketh, 1999).

Die Emetogenität der einzelnen Substanzen lässt sich allerdings nicht allein aus den Erfahrungen und Leitlinien der erwachsenen auf pädiatrische Patienten übertragen (Paw Cho Sing et al., 2019). Es unterscheiden sich dabei sowohl die eingesetzten Substanzen, als auch die Dosierung (bezogen auf das Körpergewicht der Patienten) zwischen Erwachsenen und Kindern (Dupuis et al., 2011).

Zwischen den einzelnen Chemotherapeutika zeigen sich in Ausprägung und Zeitpunkt für das Auftreten von CINV deutliche Unterschiede. Eine exemplarische Darstellung für Cisplatin, Dacarbazin und Cyclophosphamid findet sich in Abbildung 1.

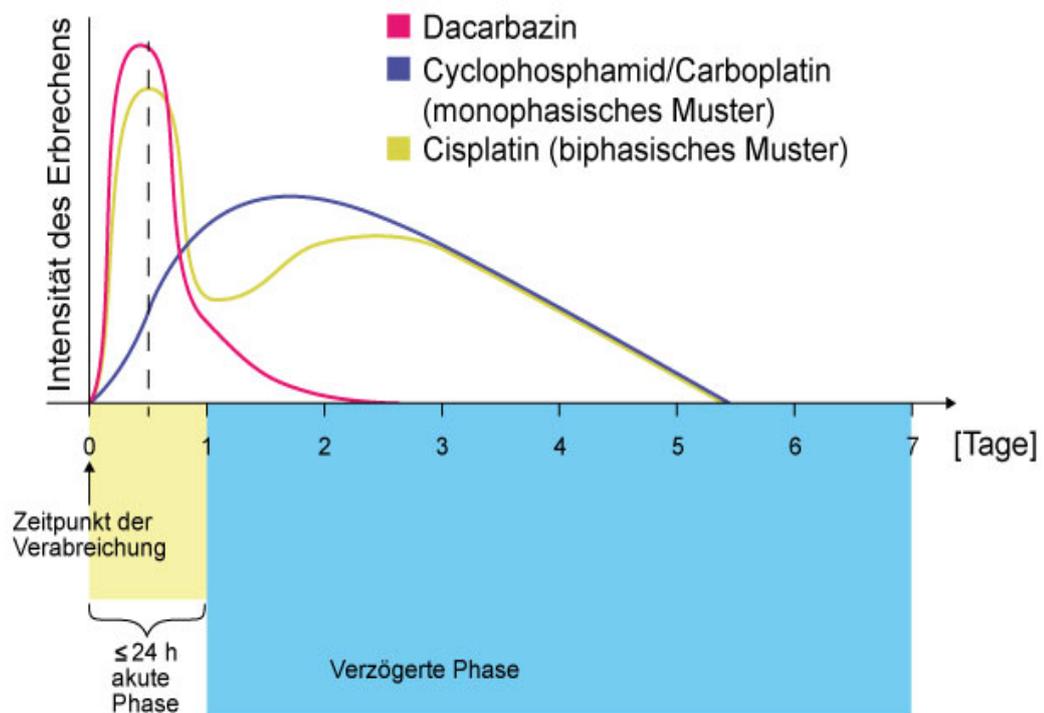


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des durch Dacarbazin, Cyclophosphamid/Carboplatin und Cisplatin induzierten Erbrechens.

Eigene Darstellung modifiziert nach Lorenzen und Lordick 2016. Dargestellt sind die Phasen des Erbrechens aufgeteilt in eine akute Phase in den ersten 24 h und verzögerter Phase > 24 h nach Applikation der Chemotherapie. Während Dacarbacin in der akuten Phase eine hohe Emetogenität zeigt, tritt gehäuftes Erbrechen nach Applikation von Cyclophosphamid erst in der verzögerten Phase auf. Cisplatin zeigt ein biphasisches Muster, mit Erbrechen in beiden Phasen.

1.2.4 Praxisrelevante Besonderheiten in der Pädiatrie

Neben den Therapie-assoziierten spielen die Patienten- assoziierten Risikofaktoren eine bedeutende Rolle bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von CINV (Dupuis et al., 2017; Lorenzen and Lordick, 2016). Während sich in der Erwachsenenmedizin mehrere Studien mit der Fragestellung nach den Risikofaktoren für das Auftreten von CINV befasst haben (Hesketh, 1999; Lorenzen and Lordick, 2016), ist über die Risikofaktoren der

CINV bei pädiatrischen Patienten wenig bekannt (Dupuis et al., 2017; Lorenzen and Lordick, 2016). Eine Besonderheit der pädiatrischen Hämatonkologie ist die Altersspanne der Patienten mit ihren jeweiligen, individuellen Besonderheiten, welche für die einzelnen Entwicklungsstufen kennzeichnend sind (Lorenzen and Lordick, 2016). Die aktuellen antiemetischen Therapien sind bei Kindern weniger wirksam als bei Erwachsenen. Mögliche Erklärungsmodelle sind eine veränderte Bioverfügbarkeit, Absorption, das Verteilungsvolumen und die renale und hepatische Clearance bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen (Fernandez et al., 2011; Lu and Rosenbaum, 2014; Mora et al., 2019).

Eine weitere Besonderheit ist, dass zahlreiche Medikamente nicht innerhalb der Zulassungsstudien an Kindern untersucht wurden und nicht allgemein für Kinder zugelassen sind. Werden diese Medikamente außerhalb der empfohlenen Indikation, Dosierung oder Altersgruppe angewendet, so bezeichnet man dies als „off-label- Use“. Es existieren meist keine oder nur wenige Daten bezüglich Bioverfügbarkeit, Pharmako-Kinetik, Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten (Lorenzen and Lordick, 2016; Neville et al., 2014). Eine Verbesserung soll mit dem im Jahr 2008 eingeführten pädiatrischen Prüfkonzept für jedes in Europa neu zugelassene Arzneimittel (Paediatric Investigation Plan, PIP) erreicht werden (Lorenzen and Lordick, 2016; Walsh, 2017).

1.3 Antiemese

Zytostatika werden seit den 1950er Jahren in der Tumorthherapie eingesetzt. Der Preis für die zytostatische Wirksamkeit waren die erheblichen, teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Wollmer and Neubauer, 2011). Übelkeit und Erbrechen gehören für die Patienten damals wie heute zu den häufigsten und am stärksten belastenden Nebenwirkungen (de Boer-Dennert et al., 1997; Jahn et al., 2012; Sun et al., 2005).

Antiemetika wirken, je nach eingesetzter Substanz, an einem oder mehreren Rezeptoren. Bei der CINV sind u.a. Serotonin, Dopamin, Histamin, Acetylcholin, Enkephaline und die Substanz P als Neurotransmitter beteiligt (Coates et al., 1983; Jordan et al., 2015; Wollmer and Neubauer, 2011).

1.3.1 Historische Entwicklung der Antiemese

Während in den 1970er Jahren zunächst vor allem Cannabinoide zur Behandlung der CINV Anwendung fanden, konnte die Einführung der Kortikosteroide Anfang der 1980er Jahre und schließlich die Behandlung mit Hochdosis-Metoclopramid in den 1980er Jahren das Auftreten von CINV etwas verbessern (Aapro and Alberts, 1981; Moertel et al., 1963; Saller and Hellenbrecht, 1986). Mit der Entwicklung der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und deren Zulassung Anfang der 1990er Jahre, wurde die antiemetische Therapie geradezu revolutioniert, indem erstmals eine effiziente Prophylaxe der akuten CINV Anwendung fand (Karow and Lang-Roth, 2014). Eine weitere potente Substanzklasse, welche sowohl bei der verzögernden CINV als auch bei der akuten CINV erfolgreich eingesetzt werden kann, steht seit 2003 mit der Zulassung der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zur Verfügung (Karow and Lang-Roth, 2014; Lorenzen and Lordick, 2016).

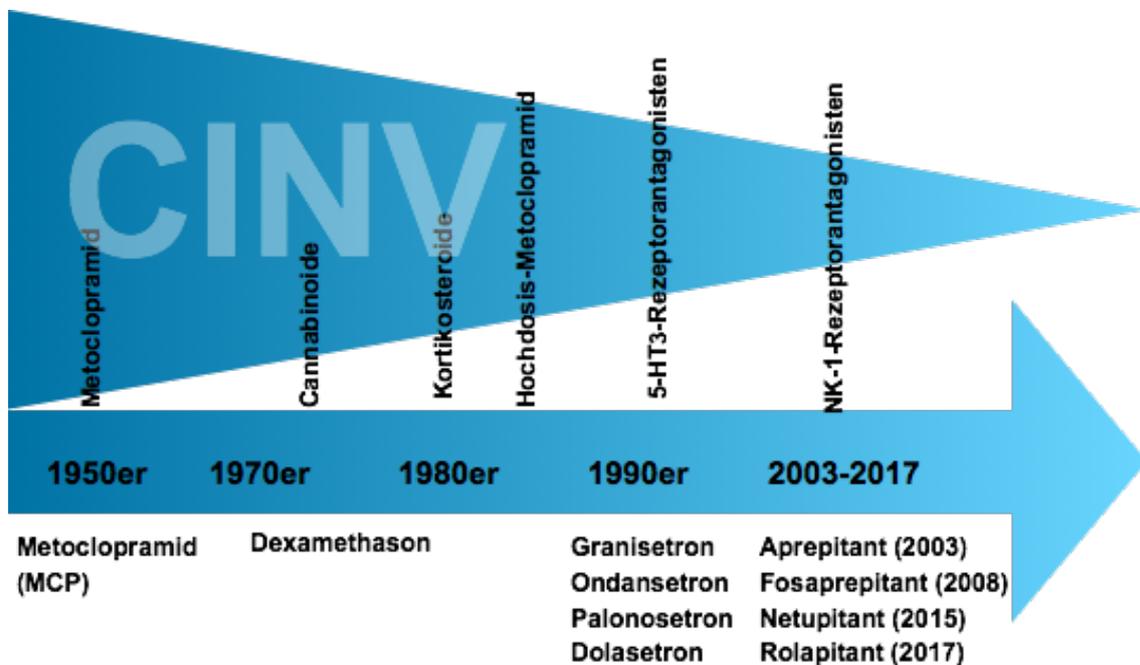


Abbildung 2: Historische Entwicklung der Antiemese zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Übelkeit mit Erbrechen.

Eigene Darstellung modifiziert nach (Jahn et al., 2012). Anhand eines Zeitstrahls werden die vergangenen sieben Jahrzehnte beginnend mit den 1950er Jahren und die für die jeweilige Epoche eingesetzten Antiemetika zur Behandlung der CINV (engl.: chemotherapy-induced nausea and vomiting) dargestellt. Unter dem Zeitstrahl finden sich die jeweils eingesetzten Vertreter einer Substanzklasse. Bei den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (NK-1-Rezeptorantagonisten) ist das entsprechende Zulassungsdatum mitaufgeführt. Beginnend mit der Zulassung von Aprepitant im Jahr 2003, Fosaprepitant 2008, Netupitant 2015 und Rolapitant 2017. Zudem wird im zeitlichen Verlauf die verbesserte Wirksamkeit der eingesetzten Antiemetika exemplarisch durch eine abnehmende Intensität der CINV visualisiert.

1.3.2 Entwicklung internationaler Leitlinien zur Antiemese in der pädiatrischen Onkologie

In der pädiatrischen Hämatonkologie existierten bis vor etwa zehn Jahren kaum Studien mit großen Fallzahlen bzw. Evidenzniveau bezüglich der Emetogenität einzelner Zytostatika bzw. Zytostatika-Kombinationen oder einer konkreten antiemetischen Prophylaxe (Lorenzen and Lordick, 2016; Romano et al., 2019). In den internationalen Antiemetika-Leitlinien gab es nur wenige, allgemein gehaltene pädiatrische Empfehlungen. In der ASCO Leitlinie (*American Society of Clinical Oncology*) wurden erstmalig in der Version aus dem Jahr 2011 Aussagen zur Antiemese bei Kindern getroffen. Die international anerkannte Leitlinie der MASCC/ESMO veröffentlichte im Jahr 2013 erstmalig Aussagen zur Antiemese bei Kindern. Die Empfehlungen wurden in beiden Leitlinien eher allgemein formuliert und orientierten sich an Daten aus der Erwachsenenmedizin oder Expertenmeinungen. Die Leitlinie der *Pediatric Oncology Group of Ontario* (POGO) wurde im Jahr 2013 erstmalig veröffentlicht und befasste sich bis dato als Einzige mit der Prävention akuter CINV speziell bei Kindern und Jugendlichen (Lorenzen and Lordick, 2016). In ihrer aktuellen Version aus dem Jahr 2019 wurden der NK-1-Rezeptorantagonist Aprepitant und der 5-HT₃-Rezeptorantagonist Palonosetron mit in die Empfehlungen aufgenommen (Paw Cho Sing et al., 2019). Zudem berücksichtigt die überarbeitete POGO Leitlinie adjuvante nicht-pharmakologische Therapien und Pädiatrie-spezifische Dosierungen der einzelnen Antiemetika (Paw Cho Sing et al., 2019; Sherani et al., 2019). Die Leitlinie beschränkt sich auf Erbrechen während der akuten Phase und ist am ehesten auf Patienten anwendbar, welche bisher keine Chemotherapie-Behandlung erhalten haben. Es werden keine Empfehlungen für anti-izipatorisches, verzögertes, oder Durchbrucherbrechen formuliert (Paw Cho Sing et al., 2019; Sherani et al., 2019; Dupuis et al., 2013; Dupuis et al., 2017).

Die Empfehlungen der POGO-Leitlinie dienen mittlerweile als Grundlage für die Aktualisierung weiterer internationaler Leitlinien (Dupuis et al., 2017). Es existieren jedoch Evidenzlücken, welche weitere klinische Studien mit pädiatrischen Patienten erforderlich machen (Dupuis et al., 2017; Paw Cho Sing et al., 2019).

1.3.3 Ziele und Empfehlungen der antiemetischen Prophylaxe und Therapie bei pädiatrischen Patienten laut aktueller MASCC/ESMO Leitlinie

Die beiden international anerkannten Leitlinienverbände MASCC und ESMO formulieren folgende Empfehlungen zum Einsatz von Antiemetika während einer Tumortherapie bei pädiatrischen Patienten (Dupuis et al., 2017; Roila et al., 2016):

Empfehlungen bei minimal-emetogener Chemotherapie

Bei Kindern, welche eine Chemotherapie mit minimaler Emetogenität erhalten, wird in der Erstlinientherapie keine antiemetische Prophylaxe empfohlen.

Beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen sollte eine antiemetische Prophylaxe im zweiten Therapiezyklus eingesetzt werden (Dupuis et al., 2017).

Empfehlungen bei niedrig-emetogener Chemotherapie

Kindern, welche eine Behandlung mit niedrig-emetogenem Potential erhalten, wird eine antiemetische Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten empfohlen z.B. Ondansetron, Granisetron oder Palonosetron (Dupuis et al., 2017; Sepúlveda-Vildósola et al., 2008).

Empfehlungen bei moderat-emetogener Chemotherapie

Kinder, welche eine MEC erhalten, sollten eine antiemetische Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, z.B. Ondansetron oder Granisetron und zusätzlich Dexamethason erhalten. Außerdem sollten Kinder, welche kein Dexamethason erhalten können, ergänzend zum 5-HT₃-Rezeptorantagonisten noch einen NK-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant) erhalten (Dupuis et al., 2017).

Empfehlungen bei hoch-emetogener Chemotherapie

Kindern, welche eine HEC erhalten, wird eine antiemetische Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, z.B. Granisetron, Ondansetron oder Palonosetron in Kombination mit Dexamethason und dem NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant empfohlen. Da die Verwendung von Dexamethason in einigen pädiatrischen Behandlungsprotokollen aufgrund von Risiken hinsichtlich einer möglichen Beeinträchtigung der Apoptose, möglicher Pilzinfektionen und der Verteilung der Chemotherapie über die Blut-Hirn-Schranke nicht zulässig ist, sollten Kinder, welche kein Dexamethason erhalten können, einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Aprepitant erhalten (Dix et al., 2012; Dupuis et al., 2017; Guendisch et al., 2012). Da Aprepitant unter Umständen nicht für alle Kinder, welche eine HEC erhalten eine Option darstellt, weil keine Kapsel geschluckt werden kann, eine gewichtsadaptierte Dosierung nicht verfügbar ist oder die orale Einnahme generell nicht möglich ist (z.B. aufgrund von Mukositis), empfiehlt die Leitlinie die Verabreichung eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z.B. Granisetron, Ondansetron oder Palonosetron) in Kombination mit Dexamethason (Dupuis et al., 2017).

1.3.4 Tübinger Standards versus Leitlinienempfehlungen

Aufgrund der guten Ergebnisse und positiven Erfahrungen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Anwendung von Fosaprepitant bei Erwachsenen (Aapro et al., 2015; Celio et al., 2013; Clemmons et al., 2018). und Einzelheilversuchen bei Kindern (Radhakrishnan et al., 2019; Saito et al., 2019; Timaeus et al., 2018) während einer MEC/HEC, wird an der Universitätskinderklinik Tübingen bereits seit 2017 die antiemetische Prophylaxe Granisetron i.v. (Dosierung: 2 x 40 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag ($\mu\text{g}/(\text{kgKGxd})$) maximale (max.) Tagesdosis 2 x 3 Milligramm (mg/d) um eine Einzeldosis (ED) Fosaprepitant i.v. ergänzt. Die ED Fosaprepitant wird dabei vor Beginn der ersten Applikation einer MEC/HEC verabreicht (Dosierung: 4 $\text{mg}/(\text{kgKGxd})$, max. Tagesdosis 150 mg/d). Bei Durchbrucherebrechen erhalten die jungen Patienten Dimenhydrinat (Dosierung: 3 x 1 $\text{mg}/(\text{kgKGxd})$, max. Tagesdosis 3 x 62 mg als Kurzinfusion) oder Levomepromazin (Dosierung: 0,1 $\text{mg}/(\text{kgKGxd})$ als 24 h Dauerinfusion; max. Tagesdosis 0,2 $\text{mg}/(\text{kgKGxd})$ als Bedarfsmedikation.

1.3.5 Antihistaminika

Antihistaminika hemmen die Histamin-1-Rezeptoren kompetitiv und werden in Präparate der 1. und 2. Generation unterteilt (Karow and Lang-Roth, 2014). Aufgrund ihrer geringen Histamin1-Rezeptor-Spezifität besitzen die Vertreter der 1. Generation neben anti-adrenergen auch anti-cholinerge und anti-serotoninerge Eigenschaften und können dadurch wirksam als Antiemetikum verwendet werden (Karow and Lang-Roth, 2014). Zu den Vertretern der 1. Generation zählt der zur Antiemese eingesetzte Wirkstoff Dimenhydrinat. Es handelt sich dabei um eine lipophile, ZNS-gängige Substanz (Gralla et al., 1999; Karow and Lang-Roth, 2014). Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit Dimenhydrinat sind Sedierung und bei toxischer Dosis Halluzinationen, Krämpfe und Atemdepression bei Kindern unter zwei Jahren (Jugendmedizin, 2012).

1.3.6 Glukokortikoide

In den frühen 1980er-Jahren konnte erstmalig die antiemetische Wirksamkeit einer hochdosierten Kortikosteroid-Therapie bei Patienten, die eine Behandlung mit HEC erhielten, nachgewiesen werden (Aapro and Alberts, 1981). In einigen pädiatrischen Behandlungsprotokollen dürfen Kortikosteroide (z.B. Dexamethason) aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer möglichen Induktion der Apoptose, Immunsuppression mit dem Risiko einer Pilzinfektionen und der Verteilung der Chemotherapie über die Blut-Hirn-Schranke nicht verabreicht werden (Dix et al., 2012; Einhorn et al., 2017; Guendisch et al., 2012; Roila et al., 2016). Kortikosteroide sind bei akuter und verzögerter CINV wirksam (Grunberg, 2007; Ioannidis et al., 2000). Zur antiemetischen Prophylaxe der CINV werden vorwiegend Dexamethason und Methylprednisolon eingesetzt (Grunberg, 2007). Vor allem die antiemetische Wirksamkeit einer Kombination aus Steroiden und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten konnte in zahlreichen Studien belegt werden (Hesketh et al., 1994; Latreille et al., 1995; Research, 2004). Bei einer kurzfristigen Anwendung von Kortikosteroiden sind in der Regel keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu erwarten (Karow and Lang-Roth, 2014; Vardy et al., 2006).

1.3.7 Dopamin Antagonisten

Dopamin Antagonisten haben ihren Haupteffekt an den im ZNS ubiquitär vorkommenden Dopamin₂-Rezeptoren (D₂; (Gralla et al., 1999; Karow and Lang-Roth, 2014)). Zu den D₂-Rezeptorblockern zählen die Phenothiazin-Neuroleptika (Chlorperazin, Prochlorperazin, Promethazin), Butyrophenon-Neuroleptika (Droperidol und Haloperidol) und die Benzamine (Metoclopramid und Domperidon) (Romano et al., 2019). Phenothiazine und Butyrophenone waren die ersten Substanzen, denen ein antiemetischer Effekt bei der CINV zugeschrieben wurde (Moertel et al., 1963; Saller and Hellenbrecht, 1986). Ein Vertreter der Phenothiazine ist das niederpotente Neuroleptikum Levomepromazin, welches als antiemetisches Bedarfmedikament eingesetzt wird (Lorenzen and Lordick, 2016). Zu den UAW zählen Sedierung, endokrine Nebenwirkungen (Anstieg des Prolaktinspiegels, Gewichtszunahme) und- seltener- extrapyramidal-motorische Störungen (Karow and Lang-Roth, 2014). Ein Vertreter aus der Gruppe der Benzamine ist MCP. Neben der direkten Blockade der zentralen D₂-Rezeptoren durch eine verminderte Dopamin Wirkung im Bereich der Chemorezeptoren-Triggerzone der Area postrema entfaltet MCP auch peripher im oberen Gastrointestinaltrakt seine Wirksamkeit (Dupuis and Nathan, 2003; Karow and Lang-Roth, 2014; Romano et al., 2019). Da MCP nicht nur spezifisch an die D₂-Rezeptoren der Chemorezeptoren-Triggerzone bindet, kann es neben einem Anstieg des Prolaktinspiegels auch zu extrapyramidalen Symptomen wie Akathisien und weiteren tardiven Dyskinesien kommen (Lau Moon Lin et al., 2016). Die Zulassung beschränkt sich auf Kinder ab einem Alter von einem Jahr und sollte bei Kindern unter fünf Jahren nicht länger als fünf Tage verabreicht werden (Karow and Lang-Roth, 2014).

1.3.8 Benzodiazepine

Ein Vertreter der Benzodiazepine ist Lorazepam. Ein antiemetischer Effekt kann den Benzodiazepinen nicht zugeschrieben werden (Dupuis and Nathan, 2010). Bei geringer Dosierung haben sie eine hohe anxiolytische Wirkung und eignen sich zur Therapieergänzung (Karow and Lang-Roth, 2014; Roscoe et al., 2011).

Bei Kindern und Jugendlichen zeigen Benzodiazepine eine wirksame Kontrolle beim Durchbrucherebrechen (Dupuis and Nathan, 2010).

1.3.9 Serotoninantagonisten

Serotoninantagonisten werden bei MEC und HEC angewendet und wirken als selektive Antagonisten an den 5-HT₃-R. Einerseits werden periphere vagale 5-HT₃-R des Magen-Darm-Trakts, andererseits zentrale 5-HT₃-R in der Chemozeptoren-Triggerzone der gehemmt (Lorenzen and Lordick, 2016; Rao and Faso, 2012). Aktuell sind die vier 5-HT₃-RA Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Palonosetron zugelassen (Karow and Lang-Roth, 2014; Lorenzen and Lordick, 2016). Mit einer oralen Bioverfügbarkeit von 50-80% sind die i.v. und die orale Gabe als nahezu gleichwertig anzusehen (Kris et al., 2006; Roila et al., 2005). Der Abbau erfolgt hauptsächlich hepatisch über das Cytochrom-P450-System. Serotoninantagonisten gelten insgesamt als nebenwirkungsarm (Goodin and Cunningham, 2002; Gralla, 1993). Zu den häufigsten UAW zählen Kopfschmerzen, eine vorübergehende Erhöhung der hepatischen Aminotransferase und Obstipation (Goodin and Cunningham, 2002; Hesketh, 2008).

1.4 Die Rolle des Neurokinin-1 Rezeptorantagonisten Fosaprepitant in der Behandlung der CINV bei Kindern und Jugendlichen

1.4.1 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten

Die Neurokinin-Antagonisten gehören zu der aktuellsten Substanzklasse, die zur Behandlung der CINV eingesetzt wird (Sherani et al., 2019). Neurokininantagonisten sind ein selektiver Substanz P-Neurokinin-Rezeptorantagonist und wirken sowohl zentral als auch peripher. Durch die Blockade der zentralen NK1-R können sie vor allem das Risiko der verzögerten CINV minimieren (Hesketh et al., 2003b). Das erste im Jahr 2003 zugelassene Medikament aus dieser Wirkstoffgruppe ist die orale Formulierung Aprepitant (Karow and Lang-Roth, 2014; Lorenzen and Lordick, 2016). Im Vergleich zu der antiemetischen Prophylaxe mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten alleine konnte bei der Kombination mit einem NK-1-Rezeptorantagonisten eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf die akute und verzögerte CINV während HEC in zahlreichen Studien

belegt werden (Hesketh et al., 2003b; Poli-Bigelli et al., 2003). Im Jahr 2008 wurde in Europa und den USA der i.v. NK-1-Rezeptorantagonist Fosaprepitant zugelassen. Es folgte die Zulassung des NK-1-Rezeptorantagonist/5-HT₃-Rezeptorantagonist Kombinationspräparats Netupitant / Palonosetron (NEPA) 2015 und des NK-1-Rezeptorantagonisten Rolapitant im Jahr 2017, die jedoch beide nicht für den Einsatz bei pädiatrischen Patienten zugelassen sind (Karow and Lang-Roth, 2014; Lorenzen and Lordick, 2016). Die häufigsten UAW, die bei erwachsenen Patienten während der Behandlung mit Aprepitant beobachtet werden, sind Appetitlosigkeit (17,8%), Obstipation (10,3%), Diarrhoe (10,3%), Singultus (4,6%), Müdigkeit und Kopfschmerzen (Campos et al., 2001). Bei Kindern werden leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen von Aprepitant berichtet, wie Singultus, Asthenie, gesteigerter Appetit und leichte Kopfschmerzen (Romano et al., 2019).

1.4.2 Pharmakologische Eigenschaften

In bildgebenden Studien mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomograph-Analysen (PET) mit Tracer SPA-RQ (*Substance P antagonist receptor quantifier*) konnte gezeigt werden, dass nach Verabreichung des NK-1-RA Aprepitant mehr als 90% der NK-1 Rezeptoren im Gehirn besetzt sind. Aprepitant weist eine spezifische Affinität zum NK-1-Rezeptor auf. Ein optimaler antiemetischer Effekt kann nur erfolgen, wenn NK-1- Rezeptorantagonisten vor der ersten Gabe eines Chemotherapeutikums verabreicht werden, da sie nicht in der Lage sind, bereits gebundene Substanz P aus der Rezeptorbindungsstelle effektiv zu lösen (Duffy et al., 2002; Lorenzen and Lordick, 2016). Metabolisiert werden NK-1-Rezeptorantagonisten hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4 Enzym. Sie sind moderate bis schwache Inhibitoren der Cytochrom P450 Monooxygenase Cyp3A4 und können in Kombination mit gleichzeitig verabreichten Cyp3A4-Induktoren bzw. Inhibitoren (z.B. Cyclophosphamid i.v. oder Dexamethason oral) die Area under the concentration time curve, (AUC) um das 1,25-fache bis 5-fache erhöhen. Die unerwünschten Plasmakonzentrationen können Auswirkungen auf die Toxizität und Wirksamkeit dieser Medikamente haben (McCrea et al., 2003; Patel et al., 2017a). Auf die Pharmakokinetik der 5-HT₃-

Rezeptorantagonisten Ondansetron, Granisetron oder Palonosetron konnten keine klinisch relevanten Effekte beobachtet werden (Blum et al., 2003; Pendergrass et al., 2004; Shah et al., 2005).

1.4.3 Vergleich Aprepitant versus Fosaprepitant

Fosaprepitant ist ein wasserlösliches, phosphorhaltiges Derivat von Aprepitant, welches innerhalb von 30 min nach i.v. Gabe durch Phosphatase-Enzyme in Aprepitant umgewandelt wird (Hale et al., 2000; Karow and Lang-Roth, 2014).

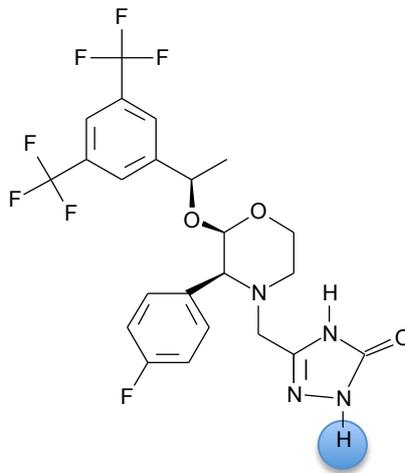


Abbildung 3: Chemische Darstellung von Aprepitant.

Eigene Darstellung modifiziert nach (National Center for Biotechnology Information, 2022b).

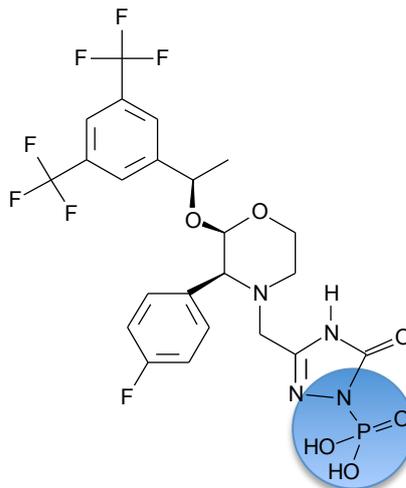


Abbildung 4: Chemische Darstellung von Fosaprepitant.

Eigene Darstellung modifiziert nach (National Center for Biotechnology Information, 2022a).

Fosaprepitant bietet eine i.v. Alternative zu Aprepitant und ermöglicht dadurch eine größere Behandlungsflexibilität (Lasseter et al., 2007). Zu den Vorteilen gehören eine bessere Compliance und die Möglichkeit einer antiemetischen Therapie für Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, oder sich vor der Verabreichung einer Chemotherapie übergeben müssen (antizipatorisches Erbrechen). Zudem lassen sich gewichtsadaptierte Dosisanpassungen leichter umsetzen (Lasseter et al., 2007; Radhakrishnan et al., 2019). In Vergleichsstudien bei gesunden Erwachsenen konnte eine Bioäquivalenz von Aprepitant (125mg) und Fosaprepitant (115mg) nachgewiesen werden. Die pharmakokinetische Analyse ergab dabei ähnliche absolute Werte für die AUC, die Plasmakonzentration nach 24h und die Halbwertszeit. Die Maximalkonzentration und die mittlere Plasmakonzentration in den ersten vier Stunden nach der Applikation wurde mit Fosaprepitant früher als mit Aprepitant erreicht (Lasseter et al., 2007). In einer Studie des *National Cancer Center Hospital* (Tokio) aus dem Jahr 2019 konnte die gleichwertige Wirksamkeit und Verträglichkeit einer ED i.v Fosaprepitant im Vergleich zu der oralen 3-Tages-Applikation von Aprepitant für pädiatrische Patienten ebenfalls bestätigt werden (Saito et al., 2019).

Für Kinder ist Fosaprepitant ab einem Alter von sechs Monaten bzw. ab einem Körpergewicht von 6 kg zugelassen (European Medicines Agency (EMA), 2022; Karow and Lang-Roth, 2014). Die antiemetische Prophylaxe mit einem NK-1-RA in Kombination mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und / oder Dexamethason zur Behandlung der CINV bei pädiatrischen Patienten ist mit einer besseren Ansprechrate als die Behandlung mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten allein oder in Kombination mit Dexamethason beschrieben (Patel et al., 2017a). In der aktuellen MASCC/ESMO Leitlinie ist der NK-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant zur Vorbeugung der CINV während MEC und HEC aufgenommen (Dupuis et al., 2017; Patel et al., 2017b). Eine Empfehlung für Fosaprepitant wird aufgrund der fehlenden Datenlage bisher noch nicht in der Leitlinie formuliert (Dupuis et al., 2017; Radhakrishnan et al., 2019). Eine Phase III-randomisiert-Placebo-kontrollierte Studie aus dem Jahr 2018 konnte die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fosaprepitant während MEC oder HEC bei

pädiatrischen Patienten erstmalig belegen. Der Prozentuale Anteil an Patienten mit kompletter Ansprechrate während der akuten CINV Phase (Fosaprepitant-Gruppe 86% vs. 60% Kontroll-Gruppe, $p < 0,001$), verzögerten Phase (79% vs. 51%, $p < 0,001$) und in beiden Phasen zusammen (70% vs. 41%, $p < 0,001$) war jeweils in der Fosaprepitant-Gruppe signifikant überlegen (Radhakrishnan et al., 2019).

1.5 Wissenschaftliche Hypothese und zentrale Fragestellung

Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird der Einsatz von Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen, die eine MEC oder HEC erhalten, in den MASC und ESMO Leitlinien nicht empfohlen (Dupuis et al., 2017; Roila et al., 2016).

In Studien konnte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Anwendung von Fosaprepitant bei Erwachsenen während einer HSZT (Grunberg et al., 2011) und Einzelheilversuchen bei Kindern (Radhakrishnan et al., 2019; Saito et al., 2019; Timaeus et al., 2018) während einer MEC oder HEC bestätigt werden.

Daraus ergibt sich die Hypothese, dass der zusätzliche Einsatz von Fosaprepitant auch bei pädiatrischen Patienten eine effektive antiemetische Prophylaxe während der Konditionierung für eine HSZT darstellt.

Der Überprüfung der Hypothese soll mit folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

Kann eine zusätzliche antiemetische Prophylaxe und Therapie mit Fosaprepitant bei pädiatrischen Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen, die eine HSZT erhalten, eine bessere Kontrolle der CINV bewirken als eine Behandlung nach den aktuellen internationalen Leitlinienempfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe bei MEC und HEC?

Die nachfolgenden fünf Fragen basieren auf einem Vergleich zwischen einer täglichen antiemetischen Prophylaxe mit Granisetron (2 x täglich) (Kontrollgruppe) und einer Gabe Fosaprepitant einmalig während der Konditionierung vor der ersten Applikation einer MEC bzw. HEC zusätzlich zur täglichen Prophylaxe mit Granisetron (Therapiegruppe).

- Wie ist die Wirksamkeit der jeweiligen Prophylaxeschemata zu bewerten?
- Wie ist die Verträglichkeit und Toxizität der jeweiligen Prophylaxeschemata einzuschätzen?
- Zeigen sich in der Analyse der laborchemischen Nebenwirkungen in Bezug auf die Hepatotoxizität und Nephrotoxizität Unterschiede zwischen den jeweiligen Prophylaxeschemata?
- Zeigen sich hinsichtlich klinischer Nebenwirkungen Unterschiede zwischen den jeweiligen Prophylaxeschemata?
- Unterscheidet sich der zusätzliche Bedarf einer antiemetischen Therapie mit Dimenhydrinat, MCP oder Levomepromazin zwischen den Prophylaxeschemata?
- Welche Unterschiede zeigen sich in Bezug auf die Sicherheit, Wirksamkeit, und Verträglichkeit der antiemetischen Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten mit haploidenter Stammzelltransplantation im Vergleich zu Patienten mit allogener Stammzelltransplantation?

2 Material und Methoden

2.1 Ethische Grundlagen und Datenschutz

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Michaela Döring. Der Prüfplan der Studie wurde durch die zuständige Ethik Kommission der Universitätsklinik Tübingen geprüft und bewilligt (Aktenzeichen des Ethikvotums: 775/2018BO2). Die Durchführung der Studie folgte den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki in ihrer zuletzt revidierten Fassung (64. Generalversammlung in Fortaleza, Brasilien, 2013;(World Medical Association, 2013)

Die Verarbeitung personenbezogener Daten beruht auf Artikel 6, 7, 9, 89 der Datenschutz-Grundverordnung (*engl.*: General Data Protection Regulation) der Europäischen Union in der Fassung 2016/679 in Übereinstimmung mit §§ 4,5,6,8,9,12,13 des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg in der aktuell gültigen Version vom 25. Mai 2018 (Baden-Württemberg). Alle erhobenen Daten wurden in anonymisierter Form verarbeitet.

2.2 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit „Antiemetische Prophylaxe und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit malignen und nicht-malignen hämato-onkologischen Erkrankungen während allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation“ handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie mit einer Therapie- und einer Kontrollgruppe. Zur Verifizierung der Studienhypothese sollte eine Gegenüberstellung beider Gruppen dienen.

2.3 Stichprobe

Für diese Studie wurden retrospektiv Daten von insgesamt 120 pädiatrischen Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen ausgewertet, welche den Einschlusskriterien entsprachen. Alle einbezogenen Patienten unterzogen sich einer allogenen HSZT mit einer moderat oder hoch emetogenen Konditionierung. Dabei wurden die Daten von 60 Patienten, die zwischen Juni 2017 und

Februar 2019 auf der Station 16 behandelt wurden, und eine antiemetische Prophylaxe mit Fosaprepitant erhielten, in die Therapiegruppe (bezeichnet als Fosaprepitant-Gruppe) aufgenommen. Zum Vergleich wurden die Daten von 60 Patienten, die zwischen November 2015 und Mai 2017 eine HSZT erhalten hatten, konsekutiv der Kontrollgruppe zugeteilt. Alle Studienteilnehmer wurden in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen behandelt.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

2.4.1.1 Einschlusskriterien

- Konditionierung mit einer MEC oder HEC (laut POGO Klassifikation; (Dupuis et al., 2011))
- Antiemetisches Prophylaxe-Schema bestehend aus einer antiemetischen Monoprophylaxe mit Granisetron (2 x 40 µg pro kg Körpergewicht am Tag (µg/(kgKGxd)) als langsame, etwa 3-minütige i.v. Injektion, verabreicht circa 30 min vor Beginn der Konditionierungschemotherapie); Zuordnung zur Kontrollgruppe.
- Antiemetisches Prophylaxe-Schema bestehend aus Granisetron (2 x 40 µg/(kgKGxd) als langsame, etwa 3-minütige i.v. Injektion verabreicht etwa 30 min vor Beginn der Konditionierungschemotherapie), mit zusätzlicher i.v. Einzeldosis (ED) Fosaprepitant (4 mg/(kgKGxd) als Kurzinfusion über 30 min mindestens eine Stunde vor Beginn der Konditionierungschemotherapie; max. Tagesdosis 150 mg/d), Zuordnung zur Fosaprepitant-Gruppe.
- Eine antiemetische Bedarfsmedikation (nach Beginn der Konditionierungschemotherapie) mit Dimenhydrinat (3 x 1 mg/(kgKGxd), max. Tagesdosis 3 x 62 mg als Kurzinfusion), MCP (2 x 5-10 mg/(kgKGxd) i.v., maximal 2 x 10 mg i.v.) oder Levomepromazin (0,1 mg/(kgKGxd) als 24 h Dauertropfinfusion (DTI); max. Tagesdosis 0,2 mg/(kgKGxd) war für die Patienten beider Studiengruppen zulässig.

2.4.1.2 Ausschlusskriterien

- Patienten, welche bis 48 h vor Beginn der Konditionierung erbrochen hatten
- Patienten, welche innerhalb von 48 h vor Konditionierungsbeginn Dexamethason oder antiemetisch wirksame Medikation (Granisetron, Dimenhydrinat, Metoclopramid, Levomepromazin) erhalten hatten
- Patienten, welche zusätzlich Medikamente aus den Wirkstoffgruppen der NK-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant, Fosaprepitant, Netupitant, Rolapitant) oder 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (Ondansetron, Palonosetron, Tropisetron) erhalten hatten.

2.5 Beobachtungs- und Auswertungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum wurde definiert als der Zeitpunkt der stationären Aufnahme auf der KMT-Station bis zum Zeitpunkt der Entlassung oder dem Versterben der Patienten. Dabei wurden vor allem Daten hinsichtlich möglicher Komplikationen einer allogenen HSZT erfasst und analysiert.

Der Auswertungszeitraum für die Analyse bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit der antiemetischen Prophylaxe wurde mit dem Start der Konditionierung begonnen und endete 240 h nach der Gabe des ersten moderat/hoch emetogenen Agens.

Die CINV wird üblicherweise in zwei Phasen eingeteilt. Die akute Phase und die verzögerte Phase, welche sich über einen Zeitraum von fünf Tagen erstrecken können (Navari and Aapro, 2016). Die Akute CINV beginnt bereits ein bis zwei Stunden nach dem Verabreichen der Chemotherapie und kann bis zu 24 h andauern. Die verzögerte CINV schließt sich der akuten Phase an und beginnt erst 24 h nach Applikation des emetogenen Agens (National Comprehensive Cancer Network, 2016).

Von dieser Einteilung wurde in der vorliegenden Arbeit abgewichen, da sich die Konditionierungsprotokolle in der Dauer und der Emetogenität der eingesetzten Chemotherapeutika unterschieden haben. Dadurch trat bei den Patienten zum

Teil gleichzeitig akutes und verzögertes Erbrechen auf. Ein verlängerter Auswertungszeitraum ermöglichte das Ansprechen einer Antiemetika-Prophylaxe besser beurteilen zu können.

Der Beginn des Auswertungszeitraums wurde mit der Gabe des ersten moderat/hoch emetogenen Agens festgelegt. Nachfolgend erfolgte eine Einteilung in drei CINV Phasen:

1. Akute Phase im Zeitraum von 0-24 h nach der ersten Applikation
2. Erste verzögerte Phase >24 h bis 120 h nach der ersten Applikation
3. Zweite verzögerte Phase >120 h bis 240 h nach der ersten Applikation

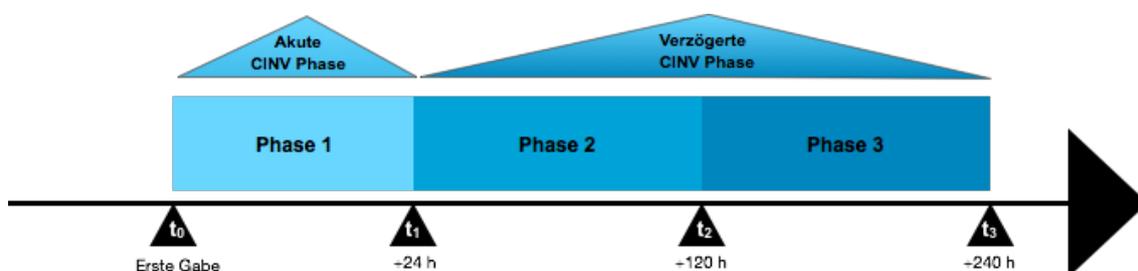


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Auswertungszeiträume.

Anhand eines Zeitstrahls werden dabei die Auswertungszeiträume t_0 = Erste Gabe eines moderat/hoch emetogenen Agens, t_1 = 24 h nach Gabe, t_2 = 24 nach Gabe, t_3 =120 h nach Applikation dargestellt. Phase 1 entspricht dabei der Akuten CINV (engl.: chemotherapy-induced nausea and vomiting) Phase. Die verzögerte CINV wurde in die erste verzögerte Phase (Phase 2) und die zweite verzögerte Phase (Phase 3) aufgeteilt. Eigene Darstellung

2.6 Klassifikation des emetogenen Potentials antineoplastischer Substanzen

Die Bestimmung des emetogenen Potentials der verabreichten Chemotherapeutika erfolgte anhand der POGO-Klassifikationen und wird in den Tabelle 1 aufgeführt. Als Emetogenität wird die Neigung eines Wirkstoffs, Übelkeit, Erbrechen oder Würgen zu verursachen, definiert (Dupuis et al., 2011). Die Emetogenität der angewandten Ganzkörperbestrahlung wurde ebenfalls nach internationalen Richtlinien klassifiziert (McKenzie et al., 2019). Der verabreichte Wirkstoff oder die Bestrahlung mit dem höchsten emetogenen Potenzial definierten

das emetogene Gesamtpotenzial der Konditionierung als moderat/hoch emetogen (Dupuis et al., 2011).

Die Konditionierungsprotokolle mit dem Zeitpunkt und der Dosierung der eingesetzten zytoreduktiven Substanzen sowie der Transplantationsart mit HLA-Übereinstimmung und Spendermerkmalen wurden aus den Arztbriefen ausgelesen und in der Studientabelle mit den entsprechenden Zeitpunkten dokumentiert.

Tabelle 1: POGO-Klassifikation

*POGO-Klassifikation des akuten emetogenen Potentials von antineoplastischen Medikamenten bei pädiatrischen Patienten eigene Darstellung modifiziert nach Dupuis et al., 2011. Die Tabelle zeigt die POGO- Klassifikation des emetogenen Potentials antineoplastischer Medikamente bei pädiatrischen Patienten aufgeteilt in Stufe 1-4. In Klammern wird dabei das jeweilige Risiko ohne die Gabe einer Antiemese zu erbrechen, aufgeführt. Alle Medikamente werden intravenös (i.v) verabreicht, Ausnahmen werden gesondert bezeichnet. Medikamente mit Evidenz in der pädiatrischen Onkologie sind mit einem * gekennzeichnet. I.m= intramuskulär, mg= Milligramm, m² = Quadratmeter, KOF= Körperoberfläche, g= Gramm.*

Stufe 1 minimal emetogenes Potential (<10%)		
Alemtuzumab	Dexrazoxan	Pentostatin
Alpha Interferon	Erlotinib	Rituximab
Asparaginase (i.m /i.v.)	Fludarabin	Sorafenib
Bevaciumab	Gefitinib	Sunitinib
Bleomycin	Gemtuzumab ozogamizin	Temsirolimus
Denileukin difitox	Hydroxyurea (oral)	Thalidomid
Bortezomib	Lapatinib	Thioguanin (oral)
Cetuximab	Lenalidomid	Trastuzumab
Chlorambucil (oral)	Melphalan (oral low-dose)	Valrubicin
Cladribin	Mercaptopurin (oral)	Vinblastin
Decitabin	Methotrexat ≤ 50 mg/m ²	Vindesin
Dasatinib	Nelarabin	Vinorelbin
	Panitumumab	
Stufe 2 niedrig emetogenes Potential (10-30%)		
Amifostin ≤ 300 mg/m ²	Fludarabin (oral)	Nilotinib
Amsacrin	5-Fluorouracil	Paclitaxel
Bexaroten	Gemcitabin	Paclitaxel-Albumin
Busulfan (oral)*	Ixabepilon	Pemetrexed
Capecitabin	Methotrexat	Teniposid
Cytarabin ≤ 200 mg/m ²	> 50 mg/m ² bis < 250mg/m ²	Thiotepa < 300 mg/m ²
Docetaxel	Mitomycin	Topotecan
Doxorubicin (liposomal)	Mitoxantron	Vorinostat
Etoposid		
Stufe 3 moderat emetogenes Potential (30-90%)		
Aldesleukin	Cytarabin > 200 mg/m ² bis 3 g/m ²	Irinotecan
> 12 bis 15 million Units/m ²	Daunorubicin*	Lomustin
Amifostin	Doxorubicin*	Melphalan > 50 mg/m ²
Arsenic trioxid	Epirubicin	Methotrexat ≥ 250 mg bis 12 g/m ²
Azacitidin	Etoposid (oral)	Oxaliplatin > 75 mg/m ²
Bendamustin	Idarubicin	Temozolomid (oral)
Busulfan	Ifosfamid	Vinorelnin (oral)
Carmustin ≤ 250 mg/m ² *	Imatinib (oral)	
Clofarabin*	Intrathekale Gaben (Methotrexat, Hydrocortison& Cytarabin)*	
Cyclophosphamid <1g/m ² *		
Cyclophosphamid (oral)		
Stufe 4 hoch emetogenes Potential (>90%)		
Altretamin	Methotrexat ≥ 12 g/m ² *	Cyclophosphamid + Antrazycline
Carboplatin*	Procarbazin (oral)	Cyclophosphamid + Doxorubicin*
Carmustin > 250 mg/m ²	Streptozocin	Cyclophosphamid + Epirubicin*
Cisplatin*	Thiotepa ≥ 300 mg/m ² *	Cyclophosphamid + Etoposid*
Cyclophosphamid ≥1 g/m ² *		Cytarabin 150 – 200 mg/m ² + Daunorubicin*
Cytarabin 3 g/m ² *		Cytarabin 300 mg/m ² + Etoposid*
Dacarbazin		Cytarabin 300 mg/m ² + Teniposid*
Dactinomycin*		Doxorubicin + Ifosfamid*
Mechlorethamin		Doxorubicin + Methotrexat 5 g/m ²
		Etoposid + Ifosfamid*

2.6.1 Antiemese-Prophylaxe

Alle Antiemetika wurden über einen zentralen Katheter in der Regel einen Hickman-Katheter oder über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) verabreicht. Die Patienten aus beiden Studiengruppen erhielten über die gesamte Dauer der Konditionierung eine antiemetische Prophylaxe mit Granisetron. Die Dosierung wurde mit $2 \times 40 \mu\text{g}/(\text{kgKGxd})$ berechnet. Die max. Tagesdosis betrug $2 \times 3 \text{ mg}$. Verabreicht wurde Granisetron als langsame, etwa 3-minütige i.v. Injektion. Die Gabe erfolgte mindestens 30 min vor Beginn der Konditionierungschemotherapie. Die Patienten der Fosaprepitant-Gruppe erhielten zusätzlich einmalig Fosaprepitant. Die Gabe erfolgte mindestens eine Stunde vor Beginn der Konditionierungschemotherapie. Die Dosierung wurde mit $4 \text{ mg}/\text{kgKG}$ berechnet mit einer max. Tagesdosis von 150 mg. Dabei erfolgte die Applikation als ED in Form einer i.v.-Infusion über 30 min.

2.6.2 Antiemetische Bedarfsmedikation

Bei anhaltender Übelkeit konnte den Patienten aus beiden Studiengruppen zusätzlich zu der etablierten antiemetischen Prophylaxe-Medikation eine antiemetische Bedarfsmedikation verabreicht werden. Dabei erfüllten die Medikamente Dimenhydrinat, Metoclopramid (MCP) und Levomepromazin die Einschlusskriterien. Die Dosierung von Dimenhydrinat wurde mit $3 \times 1 \text{ mg}/(\text{kgKGxd})$ berechnet. Die max. Tagesdosis betrug $3 \times 62 \text{ mg}$. Verabreicht wurde Dimenhydrinat als etwa 15-minütige i.v.-Infusion. MCP wurde mit einer Dosierung von $2 \times 5 - 10 \text{ mg/d}$ berechnet und als i.v. -Injektion verabreicht. Die max. Dosis lag bei $2 \times 10 \text{ mg/d}$. Levomepromazin wurde als 24 h DTI mit einer Startdosis von $0,1 \text{ mg}/(\text{kgKGxd})$ verabreicht. Die maximale Tagesdosis per DTI betrug $0,2 \text{ mg}/(\text{kgKGxd})$ als DTI.

2.7 Bestimmung der Wirksamkeit

Die Dokumentation der Patientendaten bezüglich des Zeitpunktes und der Häufigkeit des Erbrechens, sowie der eingesetzten antiemetischen Bedarfsmedikation wurde in der digitalen Patientenkurve durch das zuständige Pflegepersonal

dokumentiert und später aus der archivierten Kurve in die Studientabelle übernommen. Beim Einpflegen wurden dabei die entsprechenden Zeitpunkte nach Beginn des jeweiligen Konditionierungsprotokolls mit MEC oder HEC berücksichtigt. Die Wirksamkeit der beiden antiemetischen Prophylaxe-Schemata wurde anhand mehrerer Zeitpunkte und Faktoren ermittelt und beurteilt:

2.7.1 Anteil an Patienten mit Erbrechen

Für beide Studiengruppen wurde analysiert, wie viele Patienten in dem definierten Zeitraum von 240 h nach Beginn der Konditionierungstherapie erbrochen haben. Die Auswertung erfolgte dabei unter Berücksichtigung der einzelnen CINV-Phasen (akute, erste verzögerte und zweite verzögerte CINV Phase) sowie über alle drei CINV-Phasen hinweg.

2.7.2 Frequenz des Erbrechens

Die Erbrechens-Häufigkeit wurde gesamt und respektive zu den einzelnen CINV-Phasen (akute, erste und zweite verzögerte CINV-Phase) dokumentiert und ausgewertet.

2.7.3 Anteil der Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation

Der Anteil der Patienten, die zusätzlich eine Bedarfsmedikation erhalten haben wurden gesamt und respektive zu den einzelnen CINV-Phasen (akute, erste und zweite verzögerte Phase) ermittelt. Dabei wurde einerseits verglichen, ob die jeweiligen Patienten ein Konditionierungsprotokoll mit moderat-emetogenen Potential oder hoch-emetogenen Potential erhalten haben und andererseits, wie häufig die Patienten in den jeweiligen CINV -Phasen erbrochen haben. Zudem wurde die Anzahl der verabreichten Gaben (bzw. die Anzahl der Tage) einer antiemetischen Bedarfsmedikation analysiert.

2.7.4 Patienten ohne Erbrechen

Einerseits wurde der prozentuale Anteil an Patienten ohne Erbrechen in den einzelnen CINV-Phasen analysiert. Andererseits wurde der Anteil der Patienten verglichen, die eine vollständige Kontrolle der CINV erreichen konnten. Eine

vollständige Kontrolle wurde definiert als kein Erbrechen in allen CINV-Phasen ohne den Bedarf einer zusätzlichen Antiemese.

Musste ein Patient laut Dokumentation in keiner CINV Phase erbrechen und wurde keine zusätzliche Bedarfsmedikation verabreicht, so ist davon auszugehen, dass die CINV bei diesem Patient vollständig kontrolliert war. Hatte ein Patient nicht erbrochen, wurden jedoch zusätzlich antiemetisch wirksame Bedarfsmedikamente verabreicht, so ist davon auszugehen, dass keine vollständige Kontrolle der CINV vorlag.

2.7.5 Vergleich nach Transplantationsart

Die Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe wurde darüber hinaus in Abhängigkeit des Transplantationsmodus/HSZT-Spenders evaluiert. Dabei wurden der Anteil der Patienten, die ein Transplantat von einem haploidenten Familienspender (MMFD) erhalten haben, den Patienten mit einem allogenen HLA-gematchten Fremdspender (MUD bzw. MFD) gegenübergestellt und verglichen.

2.8 Bestimmung der Verträglichkeit

Während des Beobachtungszeitraums wurden die Komplikationen einer HSZT anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des National Cancer Institutes (NCI) der Vereinigten Staaten analysiert und dokumentiert (Health and Services, 2010).

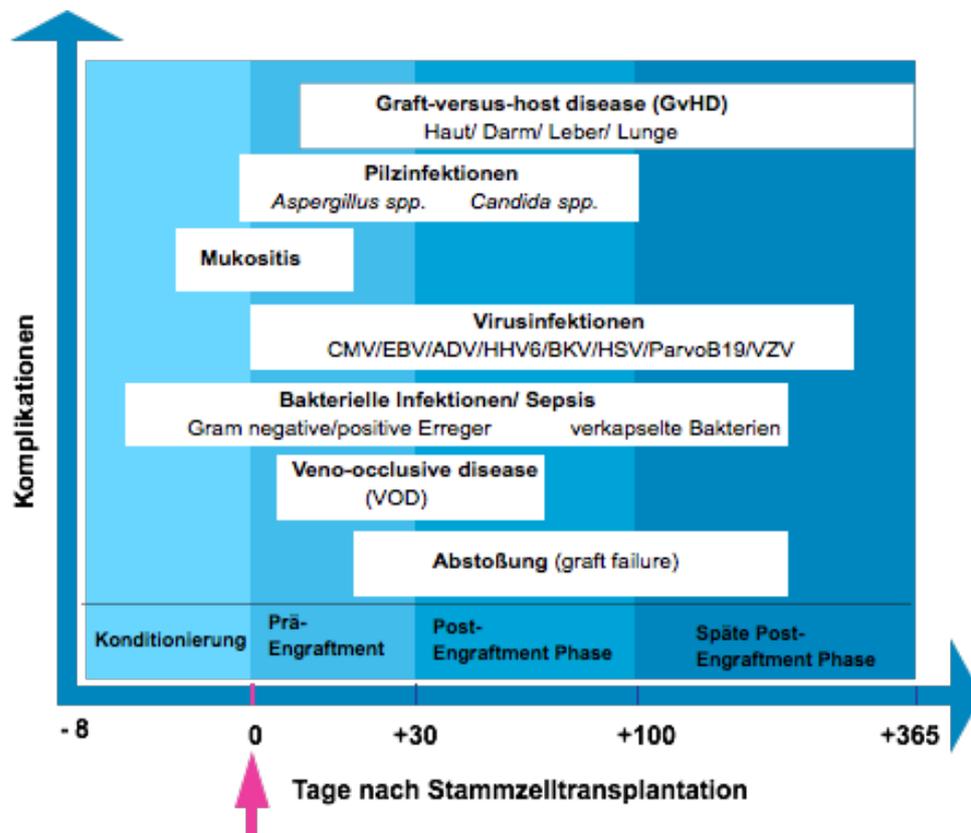


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf möglicher Komplikationen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT).

Eigene Darstellung modifiziert nach Saria und Gosselin-Acomb, 2007. CMV= Cytomegalievirus, EBV= Ebstein-Barr-Virus, ADV= Adenovirus, HHV6= Humanes Herpesvirus-6, BKV= BK-Virus, HSV= Herpes-Simplex-Virus, ParvoB19= Parvo-Virus B-19, VZV= Varizella-Zoster-Virus.

2.8.1 Elektrolyte, hepatische und renale Blutparameter

Eine tägliche Blutentnahme für Routinekontrollen der hepatischen und renalen Parameter, sowie der Serumelektrolyte wurde morgens zwischen 6 -7 Uhr durchgeführt. Die Abnahme erfolgte in der Regel über einen Hickman-Katheter bzw. einen vergleichbaren zentralvenös einliegenden Katheter (ZVK) der pädiatrischen Patienten in ein Lithium-Heparin-Plasma-Röhrchen zur Plasmagewinnung für klinische Chemie und Serologie. Die Messung und Analyse wurde vom Zentrallabor, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie Tübingen durchgeführt.

Die Messmethoden der für die Studie verwendeten Laborparameter waren:

- Photometrisch (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Kalzium)

- Enzymatisch (Kreatinin und Harnstoff)
- *Ion selective electrode* (ISE; Kalium, Natrium)
- Oxidationsmethode mit Vanadat (Bilirubin direkt und indirekt)

Dabei wurden die Ausgangswerte (Baseline) und die Extremwerte (Maximum oder Minimum) sowie der Endwert (Ende) miteinander verglichen. Maximum war der am höchsten gemessene Wert (AST, ALT, direktes Bilirubin, gesamt Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff) im Beobachtungszeitraum. Minimum war der am niedrigsten gemessene Wert (Kalium, Kalzium, Natrium) im Beobachtungszeitraum. Die Laborparameter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden als Ausgangswert definiert (=Baseline). Der Endwert entsprach dem letzten gemessenen Wert im Beobachtungszeitraum.

Als Normwerte wurden folgende Parameter definiert: ALT ≤ 39 U/l (Units pro Liter), AST ≤ 59 U/l, Gesamt-Bilirubin $\leq 1,1$ mg/dl (Milligramm pro Deziliter), direktes Bilirubin $\leq 0,3$ mg/dl, Kreatinin $\leq 0,7$ mg/dl, Harnstoff ≤ 46 mg/dl, Kalium 3,4 -4,9 mmol/l (Millimol pro Liter), Natrium 134 mmol/l -145 mmol/l und Kalzium 2,0 -2,6 mmol/l.

Die Messwerte (ALT, AST, indirektes Bilirubin, direktes Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff) wurden kategorisiert in $>1,5$ -fache und $>2,5$ -fache überschritten Überschreitung des Normwertes. Eine Hyponatriämie wurde in Werte <134 mmol/l und <130 mmol/l aufgeteilt, eine Hypokaliämie in Werte weniger 3,4 mmol/l und weniger 3,0 mmol/l und eine Hypokalziämie wurde in Werte $<2,0$ mmol/l und $<1,8$ mmol/l aufgeteilt.

2.8.2 Infektionen

Eine Infektion (Bakteriämie, Virämie, Fungämie) wird definiert als die Vermutung oder der Nachweis (z.B. mittels Blutkultur) eines Erregers oder eines klinischen Syndroms. Klinische Anzeichen einer Infektion können Hautbefunde (z.B. Purpura fulminans), der Nachweis von Leukozyten in einer sterilen Körperflüssigkeit oder typische Befunde in der Bildgebung (z.B. Infiltrate im Röntgen-Thorax) sein (Goldstein et al., 2005).

Eine systemische Entzündungsreaktion, das SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) wird in Übereinstimmung mit der Definition der *Internati-*

onal pediatric sepsis consensus conference (Goldstein et al., 2005) nach folgenden Kriterien diagnostiziert:

- Körpertemperatur ($>38,5^{\circ}\text{C}$ oder $<36,0^{\circ}\text{C}$)
- Herzfrequenz (> 2 Standardabweichungen (*engl.*: standard deviation; SD) über Altersnorm oder > 2 SD unter Altersnorm für jeweils $>0,5$ h Dauer)
- Atemfrequenz (> 2 SD über Altersnorm)
- Leukozyten (über oder unter Altersnorm ohne Chemotherapie)

Für die Diagnose SIRS müssen mindestens zwei der vier Kriterien erfüllt sein, wobei eines die abweichende Körpertemperatur oder die pathologische Leukozytenzahl sein muss (Bosk et al., 2015). Bei pädiatrisch-onkologischen Patienten ist aufgrund der Granulozytopenie die Leukozytopenie als Parameter des SIRS nicht uneingeschränkt anwendbar und muss immer im individuellen Kontext betrachtet werden (Meckler and Lindemulder, 2009).

Die Sepsis wird als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf Infektionen“ definiert (Singer et al. 2016). Eine Sepsis liegt beim Vorhandensein einer SIRS in Kombination mit dem gesicherten Nachweis einer Infektion vor (Bosk et al., 2015; Goldstein et al., 2005).

2.8.2.1 Bakterielle Infektionen

Eine Bakteriämie entsteht durch die Einschwemmung von Bakterien in den Blutkreislauf und kann durch den kulturellen Nachweis von Bakterien im Blut diagnostiziert werden. Im Gegensatz zur Sepsis hat der Patient jedoch keine klinischen Sepsis-Zeichen. Es handelt sich bei der Bakteriämie um einen mikrobiologischen Befund, dem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss wobei der Ausgangsort der Infektion entscheidend ist (Hagel et al., 2013).

2.8.2.2 Virale Infektionen

Virusinfektionen (Virämie) lassen sich in möglichst steril gewonnenem Patientenmaterial (Blut, Rachenspülwasser, Urin) mittels Polymerase-Ketten-

Reaktionen (*engl.*: polymerase chain reaction; PCR) nachweisen. Dabei werden bereits geringe Mengen an Nukleinsäuren analysiert und die entsprechende Viruslast quantifiziert (Modrow et al., 2010). Ein serologischer Nachweis der Nukleinsäuren potentieller Virusinfektionen (Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanes Herpesvirus-6 (HHV-6), Herpes-simplex-Virus (HSV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Adenovirus (ADV), Parvovirus B 19 und BK-Virus (BKV)) und der entsprechenden Viruslast fand vor Beginn der HSZT und regelmäßig im Verlauf 1 x wöchentlich in EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure; *engl.*: Ethylene diamine tetraacetic acid) Blut mittels PCR statt. Zudem fand 1x wöchentlich ein Screening auf virale Infektionen oder virale Reaktivierung im Rachenspülwasser, im Urin und im Stuhl (ADV) der Patienten statt. Bei individueller Infektionsgefährdung wurde das Screening bei Bedarf auf HHV-6, ADV, EBV und BKV im Plasma und BKV im Urin erweitert.

2.8.2.3 Pilzinfektionen

Die Definition für das Auftreten invasiver Pilzinfektionen, Fungämie (*engl.*: Invasive fungal infection, IFI) erfolgte nach den aktuellen Richtlinien der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) und der *Mycosis Study Group*. Zu den Beurteilungskriterien einer IFI zählen Wirtsfaktoren, mikrobiologische und klinische Symptome. Je nach Konstellation der Beurteilungskriterien lässt sich eine IFI als „gesichert“ (*engl.*: proven), „wahrscheinlich“ (*engl.*: probable) oder „möglich“ (*engl.*: possible) diagnostizieren. Eine wahrscheinliche (probable) IFI betrifft nur immungeschwächte Patienten und erfordert das Vorhandensein mindestens eines Wirtsfaktors (z.B. maligne Erkrankung, Einnahme von Immunsuppressiva, Akute GvHD), eines klinischen Symptoms (z.B. Radiologische Zeichen einer Pilzinfektion in der Lunge oder im Gehirn) und eines mykologischen Nachweises. Eine gesicherte (proven) IFI kann jeden Patienten betreffen, unabhängig davon ob der Patient immungeschwächt ist. Wenn ein Wirtsfaktor, ein klinisches Symptom und kein mykologischer Nachweis vorliegen, wird von einer möglichen IFI ausgegangen (Donnelly et al., 2020).

Pädiatrische sind im Vergleich zu erwachsenen Patienten ähnlich anfällig für eine IFI unterscheiden sich jedoch in ihrer klinischen und radiologischen Manifestation. Die Arbeitsgruppe der *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), die EORTC, die *International Immuno-compromised Host Society* und das *European Leukaemia Net* entwickelten daher die Leitlinie für die Diagnose, Prävention und Behandlung von IFI bei pädiatrischen Patienten mit Krebs oder allogener HSZT (Groll et al., 2014).

2.8.2.4 Infektionsprophylaxe

Neben der Einhaltung zahlreicher Expositions-Prophylaxe Maßnahmen, erhielten alle Patienten spätestens mit Beginn der Konditionierungstherapie eine medikamentöse Infektionsprophylaxe gegen:

1. *Pneumocystis carinii* (Wirkstoffkombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim) und
2. Pilzinfektionen (z.B. Polyene, Echinocandine oder Azol-Antimykotika), sowie eine
3. Antivirale Prophylaxe standardmäßig mit Aciclovir, bei geplanter α/β -T-Zell-Depletion, Ganciclovir während der Konditionierung und Foscarnet ab Tag 0, dem Tag der Stammzelltransplantation bis zur Entlassung.

2.8.3 Abstoßung (Graft failure)

Eine „klassische“ Abstoßungsreaktion, bei der sich verbliebene Lymphozyten des Empfängers gegen die transplantierten Zellen richten, kommt nach einer allogenen HSZT nur **selten** vor und ist von verschiedenen Faktoren (z.B. Stammzellquelle, Konditionierung, maligne Grunderkrankung, HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger) abhängig (Kato et al., 2013). Sie zeigt sich durch ein Abfallen der Zellzahlen im Blut nach initialem Anstieg der hämatopoetischen Zellen. Häufig ist eine akute Abstoßungsreaktion mit Fieber verbunden. Eine akute Abstoßung wird in der Regel symptomatisch mit Steroiden behandelt. Nachdem der Chimärismus einen autologen Anteil > 80% hat ist nach Abklingen der klinischen Symptomatik bei geplanter Retrans-

plantation eine erneute Konditionierung erforderlich. Dies betrifft nur maligne Grunderkrankungen. Nicht-maligne Erkrankungen benötigen mindestens eine 6-monatige therapiefreie Periode ehe eine erneute Stammzelltransplantation stattfinden kann. Die Stammzellen sollten dann möglichst von einem anderen Spender kommen (Valcárcel and Sureda, 2019).

2.8.4 Akute GvHD-Reaktion und GvHD-Prophylaxe

Die Diagnosekriterien für das Auftreten einer akuten GvHD entsprachen der Klassifikation nach Glucksberg (GLUCKSBERG et al., 1974; Harris et al., 2016). Entsprechend Tabelle 2 erfolgte die Einteilung in die Stadien der einzelnen Organmanifestationen in 0-4 für Haut, Leber und Darm und die Schweregradeinteilung I (leicht), II (moderat), III (schwer) und IV (lebensbedrohlich). Die GvHD-Prophylaxe wurde dem jeweiligen Transplantationsverfahren und dem damit verbundenen Risiko für das Auftreten einer GvHD-Reaktion angepasst. Zur GvHD-Prophylaxe wurden Cyclosporin A (CSA), eine Kombination aus CSA und Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), MMF in Kombination mit CSA, eine Kombination aus MMF mit CSA und MTX, sowie Tacrolimus verabreicht. Zudem wurden die beiden Antikörper Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Thymoglobulin eingesetzt. Alle eingesetzten Medikamente wurden in die Studientabelle eingepflegt und zwischen den beiden Studienkohorten verglichen.

Tabelle 2: Klassifikation der akuten GvHD

Eigene Darstellung modifiziert nach Glucksberg et al. 1974; Harris et al. 2016. Die Tabelle zeigt die Klassifikation der akuten GvHD (Graft versus host disease). Dabei werden die Beurteilungskriterien der Stadien 0-4 für Haut, Leber und Darm und die Gesamt-Schweregrad Einteilung I-IV einer akuten GvHD aufgeführt. Der Karnofsky-Performance-Status (KPS) wird in Klammern ergänzt, um den Funktionsstatus der Krebspatienten zu quantifizieren. Milligramm pro Deziliter= mg/dl, Körperoberfläche= Körperoberfläche, Milliliter= ml, Kilogramm= kg, d= Tag (engl.:day)

Stadium	Haut Klinisches Bild	Leber Bilirubin mg/dl	Darm Diarrhoe ml/d
0	Kein GvHD Erythem/Exanthem	Bilirubin < 2 mg/dl	Diarrhoe < 500 ml/d Kinder: < 10 ml/kg/d oder <4x/d
1	Makulopapulöses Exanthem < 25% KOF	Bilirubin 2-3 mg/dl	Diarrhoe 500-1000 ml/d Kinder: 10-19,9

			ml/kgKG/d oder 4-6x/d
2	Makulopapulöses Exanthem 25-50% KOF	Bilirubin 3-6 mg/dl	Diarrhoe 1000-1500 ml/d Kinder: 20-30 ml/kg/d oder 7-10x/d
3	Generalisiertes Exanthem	Bilirubin 6-15 mg/dl	Diarrhoe >1500ml/d Kinder: >30ml/kg/d oder >10x/d
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung und Desquamation > 5% KOF	Bilirubin > 15 mg/dl	„akutes Abdomen“ mit/ ohne paralytischem Ileus, blutige Diarrhoe
Grad			
I (leicht)	Haut Stadium 1-2; keine Leberbeteiligung, keine GI-Beteiligung, normale Aktivität mit Anstrengung möglich (Karnofsky 80%)		
II (moderat)	Haut Stadium 1-3; Leber und/ oder GI-Beteiligung Stadium 1, normale Aktivität nicht möglich (Karnofsky 70%)		
III (schwer)	Haut Stadium 2-3; Leber Stadium 2-3; GI-Stadium 2-3, deutliche Allgemeinbeeinträchtigung, Patient benötigt gelegentliche fremde Hilfe (Karnofsky 60%)		
IV (lebensbedrohlich)	Haut Stadium 2-4; Leber Stadium 2-4; GI-Stadium 2-4, Patient braucht besondere Betreuung und Hilfe (Karnofsky 40-50%)		

2.8.5 Veno-okklusive Verschlusskrankheit

Die Veno-okklusive Verschlusskrankheit (VOD) bezeichnet Symptome einer hepatischen Toxizität, die durch Ikterus, Flüssigkeitsretention und einer druck-schmerzhaften Hepatomegalie gekennzeichnet und potentiell lebensbedrohlich sind. Die Symptome einer VOD treten meist 35-40 Tage nach der HSZT auf. Die Kriterien für die Diagnose einer VOD wurde nach den Empfehlungen der EBMT beim Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien gestellt (Ruutu and Carreras, 2019):

- Ungeklärter erhöhter Verbrauch an Thrombozyten und transfusionsrefraktäre Thrombozytopenie
- Gewichtszunahme >5% über dem Ausgangswert, oder an drei aufeinanderfolgenden Tagen trotz Einsatz von Diuretika

- Hepatomegalie (idealerweise Vergleich der Lebergröße mittels Bildgebung)
- Aszites
- Steigender Bilirubin-Wert an drei aufeinanderfolgenden Tagen oder einem Bilirubin-Wert ≥ 2 mg/dl innerhalb von 72 Stunden

2.8.6 Orale Mukositis

Die orale Mukositis ist eine entzündliche Veränderung der Schleimhaut, die durch Ulzerationen gekennzeichnet ist und zu Schmerzen, Schluckbeschwerden und einer Beeinträchtigung der Sprechfähigkeit führen kann (Rubenstein et al., 2004). Neben der Bewertungsskala der Weltgesundheitsorganisation (*engl.*: World Health Organization, WHO) hat sich die CTCAE- Skala des NCI (Health and Services, 2010) zur Beurteilung des Schweregrads einer oralen Mukositis etabliert (Peterson et al., 2011). Neben dem klinischen Bild werden dabei die klinische Symptomatik und die klinischen Konsequenzen berücksichtigt.

Tabelle 3: Schweregrad orale Mukositis

Beurteilung des Schweregrads einer oralen Mukositis nach der WHO (World Health Organization) und der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes modifiziert nach Peterson et al. 2011)

WHO-Skala	CTCAE- Skala (Version 4.0)
Grad 0 = keine Mukositis	Grad I = Asymptomatisch oder leichte Symptome (keine Intervention angezeigt)
Grad I = Erythem, Wundsein	Grad II = Mäßige Schmerzen; keine Beeinträchtigung der oralen Aufnahme (modifizierte Diät angezeigt)
Grad II = Ulzeration (Aufnahme fester Nahrung noch möglich)	Grad III = Starke Schmerzen; Beeinträchtigung der oralen Aufnahme
Grad III = Ulzeration (Aufnahme von Flüssigkeit und flüssiger Nahrung noch möglich)	Grad IV = Lebensbedrohliche Folgen (dringende Intervention erforderlich)
Grad IV = Ulzeration (keine Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme möglich)	Grad V = Tod

2.9 Statistik

Die statistische Analyse der Studie erfolgte an insgesamt 120 Kindern und Jugendlichen. Untersucht und ausgewertet wurden dabei die Daten der Studienteilnehmer hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der anti-

emetischen Prophylaxe. 60 Patienten wurden der Kontrollgruppe und 60 Probanden der Fosaprepitant-Gruppe zugeteilt.

Die zugrunde liegenden laborchemischen Daten wurden mit Hilfe des Laborinformationssystems Swisslab LAURIS (Version 16.10.05.5, Roche Diagnostics IT Solutions GmbH, Berlin, Deutschland) erhoben.

Die demographischen und klinischen Parameter, alle weiteren erforderlichen Befunde, sowie die Arztbriefe stammten aus dem SAP-System der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen (SAP Netweaver SAP GUI für Windows, Version 7300.3.10.1084, SAP SE, Walldorf, Deutschland).

Die Daten wurden in tabellarischer Form in Microsoft Excel (Microsoft Excel 2010 Version 14.0 für Windows, Microsoft Deutschland GmbH, München, Deutschland) zusammengefasst, analysiert und statistisch ausgewertet.

Die statistischen Analysen, Auswertungen und graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe der Programme GraphPad Prism (Version 10 für Windows, der Firma GraphPad Software, Inc.) oder R (*The R Foundation for Statistical Computing*, Institut für Statistik und Mathematik, Wirtschaftsuniversität Wien, Österreich) durchgeführt und erstellt.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Erstdiagnose, Transplantationsart) und der klinischen Parameter (Anteil der Patienten mit Bedarfsmedikation, GvHD-Prophylaxe) wurden für die Häufigkeiten und die Unabhängigkeit der Kontingenztafeln der exakte Test nach Fisher und der Chi-Quadrat-Test (mit Yate's Kontinuitätskorrektur) verwendet. Damit konnten auch bei einer geringen Anzahl von Merkmalen zuverlässige Resultate bezüglich der Signifikanz berechnet werden. Mit Hilfe des *Paket rateratio.test von R* wurde die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse zwischen der Kontrollgruppe und der Fosaprepitant-Gruppe verglichen (Fay, 2010).

Die Ergebnisse der statistischen Analyse der Leber- und Nierenfunktionsparameter wurden als Mittelwerte dargestellt. Einstichproben-t-Tests (*one-sample t-test*, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$) wurden durchgeführt um zu prüfen, ob die beobachteten Messwerte über oder unter dem Normwert la-

gen. Dadurch wurde geprüft, ob der Normwert innerhalb des 95%-Vertrauensbereichs (*engl.*: 95% confidence intervals, CI) der Messwerte lag. Für den Fall, dass Werte signifikant über oder unter dem Normwert lagen, erfolgte ein paarweiser Vergleich zwischen den Ausgangswerten (Baseline) sowie den Maximal- und Minimalwerten. Dies wurde mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Stichproben (*Wilcoxon signed matched-pairs rank tests*) durchgeführt. Unterschiede wurden nur dann als signifikant angesehen, wenn sie klinisch relevant waren. Als klinisch relevant wurden ein signifikantes Unterschreiten der Normwerte bei Natrium, Kalium und Kalzium und ein signifikantes Überschreiten der Referenzwerte bei ALT, AST, direkten und gesamten Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff festgelegt.

Bei den Unterschiedstest wurden p -Werte von $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****) als signifikant definiert und in den Grafiken mit dem entsprechenden * markiert.

Weitere graphische Darstellungen wurden mit Mac OS X Numbers (Version 3.6.2, Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, Vereinigte Staaten, 2007) erstellt.

Die chemischen Strukturformeln wurden mit ChemoGraph Plus Standard (DigiLab Software GmbH, Altenholz, Deutschland) erstellt.

3 Ergebnisse

In die Analyse der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Studie wurden insgesamt 120 pädiatrische Patienten mit malignen und nicht malignen Erkrankungen eingeschlossen. Alle Patienten haben sich einer allogenen HSZT unterzogen und wurden mit einer antiemetischen Prophylaxe aus Granisetron (Kontrollgruppe) oder Granisetron mit Fosaprepitant (Fosaprepitant-Gruppe) behandelt.

3.1 Stichprobencharakteristika

3.1.1 Geschlechterverteilung

In beiden Studienkohorten, der Kontroll- und Fosaprepitant- Gruppe, ließ sich eine relativ homogene Geschlechterverteilung feststellen. Von den insgesamt 120 waren 53 (44,2%) weibliche und 67 (55,8%) männliche Studienteilnehmer. Davon waren in der Kontrollgruppe 25 (41,7%) weibliche und 35 (58,3%) männliche und in der Fosaprepitant-Gruppe 28 (46,7%) weibliche und 32 (53,3%) männliche Probanden.

3.1.2 Altersverteilung

Die Kinder und Jugendlichen wurden anhand ihres Alters zum Zeitpunkt der Transplantation in vier Altersklassen unterteilt. Die erste Gruppe umfasste Kleinkinder ab einem halbem Jahr bis zum Alter von zwei Jahren. Davon waren in der Kontrollgruppe 2 (3,3%) und in der Fosaprepitant-Gruppe ebenfalls 2 (3,3%) vertreten. Die zweite Subgruppe waren die Kinder zwischen zwei und sechs Jahren. Hier finden sich in der Kontrollgruppe 18 (30%) und in der Fosaprepitant-Gruppe 16 (26,7%) Kinder. Die dritte Subgruppe bildeten die sieben bis zwölf Jährigen. In der Kontrollgruppe wurden dabei 14 (23,3%) in der Fosaprepitant-Gruppe 21 (35%) Kinder eingestuft. Die Jugendlichen ab dreizehn Jahren und älter bildeten die vierte Subgruppe. In der Kontrollgruppe waren davon 26 (43,3%) in der Fosaprepitant-Gruppe 21 (35%) Jugendliche repräsentiert. Insgesamt lag das mediane Alter aller pädiatrischen Patienten bei 11,8 Jahren (Spannweite 0,7-23,4 Jahre). Das mediane Alter der Kontrollgruppe bei 11,8

Jahren (Spannweite 0,7-23,4 Jahre), der Mittelwert bei 10,9 Jahren, die Standardabweichung bei 5,6 (MW 10,9 \pm 5,6). Das mediane Alter der Fosaprepitant-Gruppe lag bei 11,7 Jahren (Spannweite 1,6-20,4 Jahre), der Mittelwert bei 10,6 Jahren und einer Standardabweichung von 5,4 (MW 10,6 \pm 5,4).

3.1.3 Erstdiagnose

Die Erstdiagnosen der Studienteilnehmer umfassten sowohl maligne, als auch nicht-maligne Erkrankungen. Die am häufigsten vertretene Diagnose unter den behandelten Kindern bildete die Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) mit einem gesamten Anteil von 23,3% ($n=28$), wobei der Anteil in der Kontrollgruppe bei 25% ($n=15$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 21,7% ($n=13$) lag.

Die Beta-Thalassämie major war mit insgesamt 14,2% ($n=17$) die zweithäufigste Diagnose, wobei der Anteil in der Kontrollgruppe bei 16,7% ($n=10$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 11,7% ($n=7$) lag.

Mit einem Gesamtanteil von 12,5% ($n=15$) war die Akute myeloische Leukämie (AML) in der gesamten Studienkohorte am dritthäufigsten vertreten. In der Kontrollgruppe waren 8,3% ($n=5$) in der Fosaprepitant-Gruppe 16,7% ($n=10$) der Patienten an einer AML erkrankt.

Die weiteren Erstdiagnosen waren im Gruppenvergleich relativ heterogen verteilt.

In der Kontrollgruppe hatten 11,7% ($n=7$) der Patienten ein Neuroblastom, 6,7% ($n=4$) eine Metachromatische Leukodystrophie, 5% ($n=3$) ein Rhabdomyosarkom und jeweils 3,3% ($n=2$) eine Blackfan- Diamond Anämie, ein Myelodysplastisches Syndrom oder eine Sichelzellanämie. Unter den insgesamt 16,7% ($n=10$), die unter „Sonstige maligne/nicht-maligne Erkrankungen“ aufgeführt sind (siehe Tabelle 4), waren anteilig jeweils 1,7% ($n=1$) mit einer Mukopolysaccharidose, einem variablen Immundefektsyndrom, einem Ependyom, einer schweren aplastischen Anämie, einer familiären hämophagozystischen Lymphohistiozytose, einem T-Zell Lymphom, einem B-Zell Lymphom, einem Medulloblastom, einer Juvenilen myelomonozytären Leukämie (JMML) und einem ICF 2 Immundefektsyndrom vertreten.

Im Vergleich dazu waren in der Fosaprepitant-Gruppe jeweils 11,7% ($n=7$) der Patienten an einer Metachromatischen Leukodystrophie oder einem Myelodysplastischen Syndrom erkrankt. Die Erstdiagnose eines Neuroblastoms war mit einem Anteil von 10% ($n=6$), die Sichelzellanämie mit 6,7% ($n=4$) und eine Blackfan-Diamond Anämie mit 1,7% ($n=1$) vertreten. Unter den 8,3% ($n=5$), die unter „Sonstige maligne/nicht-maligne Erkrankungen“ aufgeführt sind, waren jeweils 1,7% ($n=1$) der Patienten an Morbus Krabbe, einem T-Zell Lymphom, einem Dottersacktumor, einem Ewingsarkom und einem Burkitt- Lymphom erkrankt.

3.1.4 Stammzellspendertyp

Von den insgesamt 120 Patienten stammten die transplantierten Stammzellen bei 50 Patienten (41,7%) von HLA 10/10 oder 9/10 gematchten Fremdspendern (MUD). Aus der Kontrollgruppe erhielten 23 Patienten (38,3%) Stammzellen eines MUD, wobei bei 5 Patienten eine HLA- Übereinstimmung von 9/10 und bei 18 Patienten eine HLA- Übereinstimmung von 10/10 vorlag. Aus der Fosaprepitant-Gruppe wurden 27 Patienten (45%) mit Stammzellen eines MUD transplantiert, dabei hatten die Transplantate bei 8 Patienten eine HLA- Übereinstimmung von 9/10 und bei 19 Patienten eine HLA- Übereinstimmung von 10/10.

Insgesamt 49 Patienten (40,8%) der gesamten Studienkohorte wurden haploident von einem MMFD transplantiert, dabei waren aus der Kontrollgruppe 25 Patienten (41,7%) und aus der Fosaprepitant-Gruppe 24 Patienten (40%). In der Kontrollgruppe handelte es sich bei 13 Patienten um Stammzellen vom Vater, bei 11 von der Mutter und bei einem Patienten um Stammzellen vom Bruder. In der Fosaprepitant-Gruppe wurden 10 Stammzelltransplantate vom Vater, 12 von der Mutter und jeweils eines vom Onkel und vom Bruder verabreicht.

Eine passende Geschwister bzw. Familienspende (MFD/ MSD) lag insgesamt bei 21 Patienten (17,5%) vor. In der Kontrollgruppe erhielten 12 Patienten (20%), in der Fosaprepitant-Gruppe 9 Patienten (15%) eine passende Familienspende. In beiden Gruppen handelte es sich dabei ausschließlich um Geschwisterspenden (MSD).

3.1.5 Antikörper und Immunsuppressiva zur GvHD-Prophylaxe

Eine GvHD-Prophylaxe wurde nach dem Standard der Kinderklinik Tübingen durchgeführt. Zur Prophylaxe wurden Cyclosporin A, Methotrexat, MMF und ATG bzw. Thymoglobulin je nach Stammzellspender verabreicht. Bei keinem der verabreichten Medikamente war ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen festzustellen (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

3.1.6 Beobachtungszeitraum und Dauer der Konditionierung

Der Beobachtungszeitraum der gesamten Studienkohorte lag im Median bei 34 Tagen (Spannweite 15-242 Tage), in der Kontrollgruppe im Median bei 32 Tagen (Spannweite 15-91 Tage), in der Fosaprepitant-Gruppe im Median bei 37 Tagen (Spannweite 20-242 Tage).

Die Dauer der Konditionierungsprotokolle aller Studienpatienten betrug im Median 8 Tage (Spannweite 7-16 Tage).

Die beiden Studienkohorten zeigten bezüglich der Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Erstdiagnose, Stammzellspendertyp und GvHD-Prophylaxe keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

Tabelle 4: Patientencharakteristik

Patientencharakteristik bezüglich Alter, Geschlecht, Erstdiagnose, Stammzellspendertyp und GvHD-Prophylaxe. Vergleich der beiden Studiengruppen (Kontrollgruppe n=60 und Fosaprepitant-Gruppe n=60) mit absoluten und relativen Werten. P-Wert (engl.: probability value), n= Anzahl der Probanden, GvHD (engl.: Graft-versus host disease, MUD (engl.: Matched unrelated donor), MSD (engl.: Matched sibling donor), MMFD (engl.: Mismatched family donor), CSA= Cyclosporin A, MTX= Methotrexat, MMF= Mycophenolat Mofetil, ATG= Anti-Thymozyten Globulin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen ($p > 0,05$).

	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant- Gruppe N=60 n (%)	P-Wert
Alter [Jahre]			
Gruppe 1: 0,5- 2	2 (3,3)	2 (3,3)	> 0,9999
Gruppe 2: 2- 6	18 (30,0)	16 (26,7)	0,8397
Gruppe 3: 7- 12	14 (23,3)	21 (35,0)	0,228

Gruppe 4: ≥ 13	26 (43,3)	21 (35,0)	0,4546
Geschlecht			
männlich	35 (58,3)	32 (53,3)	0,7133
weiblich	25 (41,7)	28 (46,7)	0,7133
Erstdiagnose			
Akute lymphoblastische Leukämie	15 (25,0)	13 (21,7)	0,8294
Akute myeloische Leukämie	5 (8,3)	10 (16,7)	0,2693
Beta-Thalassämie major	10 (16,7)	7 (11,7)	0,6017
Blackfan Diamond Anämie	2 (3,3)	1 (1,7)	>0,9999
Myelodysplastisches Syndrom	2 (3,3)	7 (11,7)	0,1629
Metachomatische Leukodystrophie	4 (6,7)	7 (11,7)	0,5289
Neuroblastom	7 (11,7)	6 (10,0)	>0,9999
Rhabdomyosarkom	3 (5,0)	0 (0,0)	0,2437
Sichelzellanämie	2 (3,3)	4 (6,7)	0,6794
Sonstige maligne und nicht-maligne Erkrankungen	10 (16,7)	5 (8,3)	0,2693
Stammzellspendertyp			
Passender Fremdspender (MUD)	23 (38,3)	27 (45,0)	0,5788
Passender Geschwisterspender (MSD)	12 (20,0)	9 (15,0)	0,6317
Haploidenter nicht-passender Familienspender (MMFD)	25 (41,7)	24 (40,0)	>0,9999
GvHD-Prophylaxe			
CSA	7 (11,7)	4 (6,7)	0,5289
CSA + MTX	24 (40,0)	21 (35,0)	0,7063
MMF	21 (35,0)	22 (36,7)	>0,9999
MMF + CSA	2 (3,3)	4 (6,7)	0,6794
MMF + CSA + MTX	2 (3,3)	7 (11,7)	0,1629
Tacrolimus	5 (8,3)	9 (15,0)	0,3945
ATG	58 (96,7)	53 (88,3)	0,1629

3.2 Konditionierung, Chemotherapie und Bestrahlung

3.2.1 Chemotherapie

3.2.1.1 Antimetabolite

Das in beiden Studiengruppen mit 85% ($n=102$) am häufigsten verabreichte Zytostatikum ist das zu den Antimetaboliten zugehörige Purin-Analoga Fludarabin. In der Kontrollgruppe wurde Fludarabin bei 86,7% ($n=52$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 83,3% ($n=50$) der Patienten eingesetzt. Fludarabin wurde laut POGO Klassifikation (Dupuis et al., 2011) als MEC eingestuft.

Tabelle 5: Antimetabolite

Charakteristik der Studienpatienten bezüglich verabreichter Antimetabolite. Vergleich der beiden Studiengruppen (Kontrollgruppe $n=60$ und Fosaprepitant-Gruppe $n=60$) mit absoluten und relativen Werten. POGO= Pediatric Oncology Group of Ontario, P-Wert (engl.:probability value), n = Anzahl der Probanden. Bei der Anzahl der Patienten, die Antimetabolite erhalten haben, lag kein signifikanter Unterschied ($p = 0,7989$) zwischen den beiden Studiengruppen vor.

Antimetabolite [Anzahl (%)]	Kontroll Gruppe N=60 n(%)	Fosaprepitant- Gruppe N=60 n(%)	P-Wert	Emetogenität laut POGO
Fludarabin	52 (86,7)	50 (83,3)	0,7989	moderat emetogen

3.2.1.2 Alkylantien

Die meisten Zytostatika die in beiden Studiengruppen zur Konditionierung eingesetzt wurden waren aus der Gruppe der Alkylantien. Mit einem Anteil von insgesamt 50% ($n=60$) wurde dabei Tetraethylenpentamin (Thiotepa) in einer Dosierung von weniger als 300 mg/m^2 in beiden Gruppen am häufigsten verabreicht. In der Kontrollgruppe wurden anteilig 51,7% ($n=31$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 48,3% ($n=29$) der Patienten mit Thiotepa ($<300 \text{ mg/m}^2$) behandelt. Laut POGO Klassifikation (Dupuis et al., 2011) wurde Thiotepa ($< 300 \text{ mg/m}^2$) als niedrig emetogen kategorisiert.

Thiotepa in einer Dosierung von größer oder gleich 300 mg/m^2 wurde laut POGO als HEC (Dupuis et al., 2011) eingestuft und in der gesamten Studienkohorte an 30% ($n=36$) der Patienten verabreicht. In der Kontrollgruppe wurde Thiotepa ($\geq 300 \text{ mg/m}^2$) bei 28,3% ($n=17$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 31,7% ($n=19$) der Kinder und Jugendlichen eingesetzt.

Das zu den Stickstofflost-Verbindungen zugehörige Alkylanz Melphalan wurde mit einem Gesamtanteil von 38,3% ($n=46$) appliziert. In der Kontrollgruppe wurden 40% ($n=24$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 36,7% ($n=22$) der jungen Patienten mit Melphalan behandelt. Laut POGO (Dupuis et al., 2011) wurde Melphalan als MEC klassifiziert. Ebenfalls zu den Stickstofflost-Verbindungen zählte das als HEC einzustufende Alkylanz Cyclophosphamid, welches mit insgesamt 15% ($n=18$) weniger häufig verabreicht wurde. In der Kontrollgruppe wurde Cyclophosphamid bei 18,3% ($n=11$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 11,7% ($n=7$) der Patienten angewandt.

Die beiden Alkylsulfonate Treosulfan und Busulfan wurden laut POGO Klassifikation (Dupuis et al., 2011) beide als MEC eingestuft. Mit einem Gesamtanteil von 29,2% ($n=35$) wurde Treosulfan dabei etwas häufiger verabreicht. Treosulfan erhielten 20% ($n=12$) in der Kontrollgruppe und 38,3% ($n=23$) der Patienten in der Fosaprepitant-Gruppe. Dabei ist prozentual gesehen ein signifikant höherer Anteil in der Fosaprepitant-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($p=0,0438$) zu verzeichnen.

Busulfan wurde in beiden Gruppen anteilig an 21,7% ($n=26$) der Studienteilnehmer appliziert, wobei in der Kontrollgruppe 23,3% ($n=14$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 20% ($n=12$) der Patienten mit Busulfan behandelt wurden.

Tabelle 6: Alkylantien.

Charakteristik der Studienpatienten bezüglich verabreichter Alkylantien. *Vergleich der beiden Studiengruppen (Kontrollgruppe $n=60$ und Fosaprepitant-Gruppe $n=60$) mit absoluten und relativen Werten. POGO= Pediatric Oncology Group of Ontario, P-Wert (engl.:probability value), n = Anzahl der Probanden. Bei der Anzahl der Patienten, die Alkylantien erhalten haben, lag bei Thiotepa <300 mg/m² ($p=0,8552$), Thiotepa ≥ 300 mg/m² ($p=0,8423$), Melphalan ($p=0,8512$), Cyclophosphamid ($p=0,4439$) und Busulfan ($p=0,825$) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen vor. In der Fosaprepitant-Gruppe war der Anteil der Patienten, die mit Treosulfan behandelt wurden signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p=0,0438$).*

Alkylantien [Anzahl (%)]	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant- Gruppe N=60 n (%)	P-Wert	Emetogenität laut POGO
Thiotepa (<300 mg/m ²)	31 (51,7)	29 (48,3)	0,8552	niedrig emetogen
Thiotepa	17 (28,3)	19 (31,7)	0,8423	hoch

(≥ 300 mg/m ²)				emetogen
Melphalan	24 (49)	22 (36,7)	0,8512	moderat emetogen
Cyclophosphamid	11 (18,3)	7 (11,7)	0,4439	hoch emetogen
Treosulfan	12 (20)	23 (38,3)	0,0438	moderat emetogen
Busulfan	14 (23,3)	12 (20)	0,825	moderat emetogen

3.2.1.3 Topoisomeraseinhibitoren

Von den Topoisomeraseinhibitoren wurde Etoposid insgesamt an 10% ($n=12$) der Kinder und Jugendlichen verabreicht. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Fosaprepitant-Gruppe war dabei der Anteil bei jeweils 10% ($n=6$). Laut POGO Klassifikation (Dupuis et al., 2011) wurde Etoposid als niedrig emetogen eingestuft.

Tabelle 7: Topoisomeraseinhibitoren

Charakteristik der Studienpatienten bezüglich verabreichter Topoisomeraseinhibitoren. Vergleich der beiden Studiengruppen (Kontrollgruppe $n=60$ und Fosaprepitant-Gruppe $n=60$) mit absoluten und relativen Werten. POGO= Pediatric Oncology Group of Ontario, P-Wert (engl.:probability value), n = Anzahl der Probanden. Bei der Anzahl der Patienten, die Topoisomeraseinhibitoren erhalten haben, lag kein signifikanter Unterschied ($p>0.9999$) zwischen den beiden Studiengruppen vor.

Topoisomerase Inhibitoren [Anzahl (%)]	Kontrollgruppe (n=60)	Fosaprepitant-Gruppe (n=60)	P-Wert	Emetogenität laut POGO
Etoposid	6 (10)	6 (10)	>0,9999	niedrig emetogen

3.2.1.4 Platinkomplexverbindungen

Mit einem Gesamtanteil von 2,5% ($n=3$) wurde das zu den Platinkomplexverbindungen zugehörige Carboplatin selten verabreicht. In der Kontrollgruppe wurde keiner der jungen Patienten mit Carboplatin behandelt. In der Fosaprepi-

tant-Gruppe erhielten anteilig 5% ($n=3$) der Patienten Carboplatin. Laut POGO wird Carboplatin als HEC eingestuft (Dupuis et al., 2011).

Tabelle 8: Platinkomplexverbindungen

Charakteristik der Studienpatienten bezüglich verabreichter Platinkomplexverbindungen. Vergleich der beiden Studiengruppen (Kontrollgruppe $n=60$ und Fosaprepitant-Gruppe $n=60$) mit absoluten und relativen Werten. POGO= Pediatric Oncology Group of Ontario, P-Wert (engl.: probability value), n = Anzahl der Probanden. Bei der Anzahl der Patienten, die Platinkomplexverbindungen erhalten haben, lag kein signifikanter Unterschied ($p=0,2437$) zwischen den beiden Studiengruppen vor.

Platinkomplexverbindungen [Anzahl (%)]	Kontrollgruppe ($n=60$)	Fosaprepitant-Gruppe ($n=60$)	P-Wert	Emetogenität laut POGO
Carboplatin	0 (0)	3 (5)	0,2437	hoch emetogen

3.2.2 Ganzkörperbestrahlung

Eine TBI mit 12 Gray (Gy) erhielten insgesamt 7,5% ($n=9$) der Kinder und Jugendlichen. Dabei wurden in der Kontrollgruppe 8,3% ($n=5$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 6,7% ($n=4$) der Patienten mit 12 Gy ganzkörper bestrahlt. Eine TBI mit 12 Gy wurde laut internationaler Richtlinien als hoch emetogen eingestuft (McKenzie et al., 2019).

Eine TBI mit 4 Gy wurde bei 3,3% ($n=4$) der Patienten zur Konditionierung eingesetzt. Dabei waren in der Kontrollgruppe 5% ($n=3$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 1,7% ($n=1$) zu verzeichnen. Eine TBI mit 4 Gy wurde (nach McKenzie et al., 2019) als moderat emetogen eingestuft.

Tabelle 9: Ganzkörperbestrahlung (TBI)

Charakteristik der Studienpatienten bezüglich Ganzkörperbestrahlung. Vergleich der beiden Studiengruppen (Kontrollgruppe $n=60$ und Fosaprepitant-Gruppe $n=60$) mit absoluten und relativen Werten. P-Wert (engl.: probability value), n = Anzahl der Probanden, TBI (engl.: total body irradiation), Gy= Gray. Bei der Anzahl der Patienten, die eine TBI mit 12 Gy oder 4 Gy erhalten haben, lag jeweils kein signifikanter Unterschied ($p > 0.9999$ bzw. $p = 0,6186$) zwischen den beiden Studiengruppen vor.

TBI [Anzahl (%)]	Kontrollgruppe (n=60)	Fosaprepitant- Gruppe (n=60)	P-Wert	Emetogenität laut McKenzie et al. 2019
12 Gy	5 (8,3)	4 (6,7)	>0,9999	hoch emetogen
4 Gy	3 (5,0)	1 (1,7)	0,6186	moderat emetogen

3.2.3 Klassifikation der Emetogenität

Wie den Tabellen 5-9 zu entnehmen, unterschied sich die Verteilung der verabreichten chemotherapeutischen Substanzen und Ganzkörperbestrahlungen nicht signifikant ($p > 0,05$) mit Ausnahme von Treosulfan ($p = 0,0438$). Der prozentual gesehen signifikant höhere Anteil an Patienten mit Treosulfan in der Fosaprepitant-Gruppe ist zufällig und lässt sich durch einen hohen Prozentsatz an ALL Patienten erklären, bei denen neben einer Ganzkörperbestrahlung ein Treosulfan-basiertes Konditionierungsprotokoll eingesetzt wurde (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

Die Gesamt-Emetogenität der einzelnen Konditionierungsprotokolle wurde anhand der POGO Klassifikation (Dupuis et al., 2011) bewertet. Dabei bestimmte das Agens mit dem höchsten emetogenen Potential die Gesamt-Emetogenität des jeweiligen Protokolls (Dupuis et al., 2011). Mit einem Anteil von 52,5% ($n = 63$) erhielten insgesamt etwas mehr Patienten eine hoch emetogene Konditionierung. Mit anteilig 51,7% ($n = 31$) in der Kontrollgruppe und 53,3% ($n = 32$) in der Fosaprepitant-Gruppe unterschieden sich dabei die beiden Studiengruppen nicht signifikant ($p > 0,9999$).

Ein Konditionierungsprotokoll welches als moderat emetogen eingestuft wurde erhielten demnach 47,5% ($n = 57$) aller Studienteilnehmer, wobei der Anteil in der Kontrollgruppe bei 48,3% ($n = 29$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 46,7% ($n = 28$) lag. Hier gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,9999$) in der Verteilung zwischen den beiden Studiengruppen (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

3.2.4 Myeloablative Konditionierung und Konditionierung mit reduzierter Intensität

Eine myeloablative Konditionierung erhielten insgesamt 93,3% ($n=112$) der Patienten. Davon waren 90% ($n=54$) aus der Kontrollgruppe und 96,7% ($n=58$) aus der Fosaprepitant-Gruppe. Ein Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität wurde an insgesamt 6,7% ($n=8$) der jungen Patienten zur Konditionierung verabreicht. Der Anteil in der Kontrollgruppe lag dabei bei 10,0% ($n=6$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 3,3% ($n=2$). Bei der Verteilung der Konditionierungsregime zwischen den beiden Studienkohorten gab es keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$) (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

Tabelle 10: Emetogenes Potential der myeloablativen Konditionierungsregime

Die Tabelle zeigt das emetogene Potential der verabreichten myeloablativen Konditionierungsregime und die jeweilige Verteilung auf die Patienten der Kontrollgruppe ($n=60$) und der Fosaprepitant-Gruppe ($n=60$). Anhand der POGO-Klassifikation (Dupuis et al., 2011) bestimmte dabei das Agens mit dem höchsten emetogenen Potential die Gesamt-Emetogenität der einzelnen Konditionierungsregime. TBI= (engl.: Total body irradiation), TLI= (engl.: Total lymphoid irradiation), P-Wert (engl.: probability value), mg/m² = Miligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche, mg/kg= Miligramm pro Kilogramm Körpergewicht, Gy= Gray. Bei der Verteilung der myeloablativen Konditionierungsregime gab es keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen.

Myeloablative Konditionierung		Kontrollgruppe N=60 n (%)		Fosaprepitant-Gruppe N=60 n (%)	
Konditionierungsprotokoll	Dosierung	moderat emetogen [n]	hoch emetogen [n]	moderat emetogen [n]	hoch emetogen [n]
Treosulfan	3 x 14 g/m ²				
Fludarabin	5 x 30 mg/m ²	8	4	15	5
Thiotepa	1 x 10 mg/kg				
Treosulfan	3 x 14 g/m ²				
Fludarabin	5 x 30 mg/m ²			3	
Busulfan	4 x 3.2 - 4 x 4.0				
Fludarabin	mg/kg	6	1	4	2
Thiotepa	5 x 30 mg/m ² 1 x 10 mg/kg				
Busulfan	4 x 3.2 - 4 x 4.0				

Fludarabin	mg/kg		5		1
Thiotepa	5 x 30 mg/m ²				
	1 x 10 mg/kg				
Cyclophosphamid	4 x 40 mg/kg oder 2 x 60 mg/kg				
Busulfan	4 x 3,2 - 4 x 4,4 mg/kg		1		
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²				
Busulfan	4 x 3,2 - 4 x 4,4 mg/kg		1		3
Cyclophosphamid	2 x 60 mg/kg				
Melphalan	2 x 70 mg/m ²				
Busulfan	4 x 3,2 - 4 x 4,4 mg/kg				1
Cyclophosphamid	2 x 60 mg/kg				
Melphalan	2 x 70 mg/m ²	14	6	6	12
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²				
Thiotepa	1 x 10 mg/kg				
Melphalan	2 x 70 mg/m ²		2		
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²				
Thiotepa	1 x 10 mg/kg				
TLI	7 Gy				
Melphalan	2 x 70 mg/m ²		1		
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²				
Thiotepa	1 x 10 mg/kg				
Cyclophosphamide	1 x 60 mg/kg				
Melphalan	2 x 70 mg/m ²				
Busulfan	4 x 4 mg/kg				1
Cyclophosphamide	2 x 60 mg/kg				
Etoposide	1 x 60 mg/kg		5		4
TBI	12 Gy				
Thiotepa	1 x 10 mg/kg				1

Etoposide 1 x 60 mg/kg

TBI 12 Gy

Gesamt					
Anzahl der Patienten [n]		29	25	28	30
Anteil der Studiengruppe [%]		48,3	41,7	46,7	50,0

Tabelle 11: Emetogenes Potential der Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität

Die Tabelle zeigt das emetogene Potential der verabreichten Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität und die jeweilige Verteilung auf die Patienten der Kontrollgruppe (n=60) und der Fosaprepitant-Gruppe (n=60). Anhand der POGO-Klassifikation (Dupuis et al., 2011) bestimmte dabei das Agens mit dem höchsten emetogenen Potential die Gesamt-Emetogenität der einzelnen Konditionierungsregime. TBI= (engl.:Total body irradiation), P-Wert (engl.:probability value), mg/m² = Miligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche, mg/kg= Miligramm pro Kilogramm Körpergewicht, Gy= Gray. Bei der Verteilung der Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität gab es keine signifikanten Unterschiede (p>0,05) zwischen den beiden Studiengruppen.

Konditionierung mit reduzierter Intensität		Kontrollgruppe N=60 n (%)		Fosaprepitant-Gruppe N=60 n (%)	
Konditionierungsprotokoll	Dosierung	moderat emetogen [n]	hoch emetogen [n]	moderat emetogen [n]	hoch emetogen [n]
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²		2		1
Thiotepa	1 x 10 mg/kg				
Thiotepa	1 x 10 mg/kg				1
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²				
Cyclophosphamide	2 x 60 mg/ kg				
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²		3		
Cyclophosphamide	2 x 60 mg/kg				
TBI	4 Gy				
Fludarabin	4 x 40 mg/m ²		1		
Cyclophosphamide	2 x 60 mg/kg				
Gesamt					

Anzahl der Patienten [n]			6		2
Anteil der Studiengruppe [%]			10,0		3,3

3.3 Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe

Die Daten der Kinder und Jugendlichen beider Studiengruppen wurden bezüglich der Wirksamkeit der eingesetzten antiemetischen Prophylaxe während MEC/HEC analysiert.

In der akuten Phase (0 – 24 h) wurden in der Kontrollgruppe im Median 2 (Spannweite 1-4) und in der Fosaprepitant-Gruppe im Median 1 (Spannweite 1-4 Ereignisse) Erbrechens-Ereignisse dokumentiert ($p=0,0005$). In der ersten verzögerten Phase (> 24 – 120 h) traten in der Kontrollgruppe im Median 2 (Spannweite 1-20 Ereignisse) und in der Fosaprepitant-Gruppe 2 (Spannweite 1-7 Ereignisse) Erbrechens-Ereignisse auf ($p=0,0039$). Im Median 4 (Spannweite 1-15 Ereignisse) Erbrechens-Ereignisse wurden in der Kontrollgruppe während der zweiten verzögerten Phase (> 120 – 240 h) dokumentiert. Im Gegensatz dazu waren es in der Fosaprepitant-Gruppe im Median 3 (Spannweite 1-14 Ereignisse) ($p<0,0001$). In allen drei Phasen war dabei der Anteil in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p<0,05$).

Eine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation mit Dimenhydrinat wurde im Median mit 4 Gaben (Spannweite 1-11 Gaben) an die Patienten der Kontrollgruppe und mit im Median 5 Gaben (Spannweite 1-10 Gaben) an die Patienten der Fosaprepitant-Gruppe verabreicht. Im Median 7 Gaben (Spannweite 2-10 Gaben) MCP erhielten die Patienten der Kontrollgruppe und 3 Gaben (Spannweite 2-9 Gaben) die Patienten der Fosaprepitant-Gruppe. Eine zusätzliche 24-stündige DTI mit Levomepromazin wurde im Median 4 Tage (Spannweite 3-5 Tage) von den Patienten der Kontrollgruppe und im Median 5 Tage (Spannweite 3-8 Tage) von den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe benötigt (Cabanillas Stanchi et al., 2020). Bei der antiemetischen Bedarfsmedikation waren keine

signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen zu verzeichnen ($p > 0,05$).

3.3.1 Moderat emetogene Konditionierung

3.3.1.1 Anteil an Patienten mit Erbrechen

Der Anteil der Patienten, die nach Verabreichen einer MEC erbrechen mussten war sowohl in der akuten Phase der CINV, als auch in der ersten verzögerten Phase und in allen CINV Phasen zusammen signifikant höher ($p < 0,05$) in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Fosaprepitant-Gruppe.

Während in der akuten Phase 17 Patienten (58,6%) der Kontrollgruppe erbrechen mussten waren es in der Fosaprepitant-Gruppe nur 7 Patienten (25,0%) ($p = 0,0156$).

In der ersten verzögerten Phase haben in der Kontrollgruppe 27 Patienten (93,1%) und in der Fosaprepitant-Gruppe 16 Patienten (57,1%) erbrochen ($p = 0,002$).

In der zweiten verzögerten Phase war mit 21 Patienten (72,4%) der Kontrollgruppe und 19 Patienten (67,9%) der Fosaprepitant-Gruppe kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p = 0,7771$).

Die Anzahl der Patienten, die über alle drei CINV Phasen hinweg erbrochen haben unterschied sich wiederum signifikant. Dies waren 12 Patienten (41,4%) aus der Kontrollgruppe und 3 Patienten (9,4%) aus der Fosaprepitant-Gruppe ($p = 0,0148$).

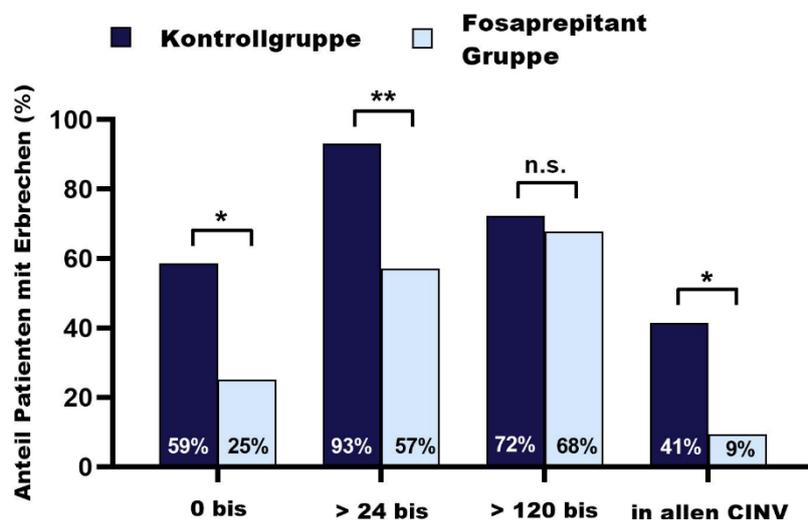


Abbildung 7: Anteil an Patienten mit Erbrechen während der Konditionierung mit einer moderat emetogenen Chemotherapie.

Dabei wurden die Patienten mit moderat emetogenen Chemotherapie aus der Kontrollgruppe ($n=29$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=28$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h) in der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h) und in allen CINV Phasen (engl.: chemotherapy induced nausea and vomiting) zusammen war dabei der Anteil der Patienten mit Erbrechen in der Kontrollgruppe signifikant größer als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p<0,05$). In der zweiten verzögerten Phase (>120 h- 240 h) war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten ($p>0,05$).

3.3.1.2 Anzahl der Erbrechens-Ereignisse

Die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse war in der akuten Phase, der ersten und zweiten verzögerten Phase und in allen drei Phasen zusammen signifikant häufiger in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Fosaprepitant-Gruppe.

In der akuten Phase wurden in der Kontrollgruppe 38 Ereignisse und in der Fosaprepitant 12 Ereignisse dokumentiert ($p=0,0005$).

In der ersten verzögerten Phase kam es zu 83 Erbrechens-Ereignissen in der Kontrollgruppe und 47 in der Fosaprepitant-Gruppe ($p=0,0039$).

In der zweiten verzögerten Phase haben die Patienten der Kontrollgruppe 148-malig, die Patienten der Fosaprepitant-Gruppe 77-malig erbrochen ($p<0,0001$).

Insgesamt über alle CINV Phasen hinweg, wurden in der Kontrollgruppe 269 Erbrechens-Ereignisse und in der Fosaprepitant-Gruppe 136 dokumentiert ($p<0,0001$).

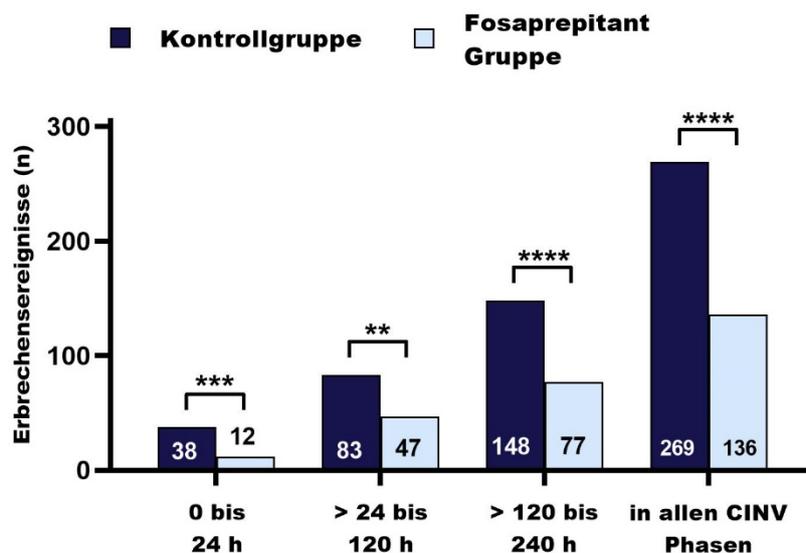


Abbildung 8: Anzahl der Erbrechens-Ereignisse während der Konditionierung mit einer moderat emetogenen Chemotherapie.

Dabei wurden die Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie aus der Kontrollgruppe ($n=29$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=28$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h) in der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h), der zweiten verzögerten Phase (>120 h- 240 h) und in allen CINV Phasen (engl.: chemotherapy induced nausea and vomiting) zusammen war dabei die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse in der Kontrollgruppe signifikant größer als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p<0,05$).

3.3.1.3 Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation

Dimenhydrinat erhielten in der Kontrollgruppe 25 (86,2%), in der Fosaprepitant-Gruppe 21 (75,0%) Patienten ($p=0,3313$). MCP wurde in der Kontrollgruppe an 7 Patienten (24,1%) und in der Fosaprepitant-Gruppe an 6 Patienten (21,4%) verabreicht ($p>0,9999$). Einen Levomepromazin Perfusor über 24 Stunden benötigten in der Kontrollgruppe 6 Patienten (20,7%) und in der Fosaprepitant-Gruppe 4 Patienten (14,3%) ($p=0,7297$). Bei keinem der Vergleiche gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten ($p>0,05$).

Es wurden in der Kontrollgruppe insgesamt 134 Gaben, in der Fosaprepitant-Gruppe 100 Gaben Dimenhydrinat appliziert ($p=0,4068$). In der Kontrollgruppe wurden 46 Gaben, in der Fosaprepitant-Gruppe 24 Gaben MCP verabreicht ($p=0,0593$). Die Anzahl der Tage mit einer 24-stündigen DTI Levomepromazin waren 25 in der Kontrollgruppe und 17 Tage in der Fosaprepitant-Gruppe ($p>0,9999$). Die Anzahl der verabreichten Gaben einer antiemetischen Bedarfsmedikation, sowie die Anzahl der Tage an denen ein 24-Stunden-Perfusor mit Levomepromazin benötigt wurde unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen. Bei den verabreichten Gaben des Medikaments MCP war eine Tendenz zu weniger Gaben in der Fosaprepitant-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar, jedoch kein signifikanter Unterschied messbar ($p=0,0593$).

Tabelle 12: Bedarfsmedikation bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie

Die Tabelle zeigt die absolute und relative Anzahl der Patienten, die eine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation mit Dimenhydrinat, Metoclopramid und Levomepromazin, während einer Konditionierung mit moderat emetogener Chemotherapie erhalten haben. Zudem ist die absolute Zahl der verabreichten Gaben (Dimenhydrinat und Metoclopramid), sowie die Anzahl der Tage an denen eine 24-stündige Dauertropfinfusion mit Levomepromazin verabreicht wurde. Dabei werden die Patienten der Kontrollgruppe mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe verglichen. P-Wert (engl.: probability value), n = Anzahl der Probanden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ($p<0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden.

Moderat emetogene Chemotherapie	Kontrollgruppe	Fosaprepitant-Gruppe	P-Wert
	N=60 n (%)	N=60 n (%)	
Anzahl der Patienten	29 (48,3)	28 (46,7)	>0,9999
Dimenhydrinat			
Anzahl der Patienten	25 (86,2)	21 (75)	0,3313
Verabreichte Dosen	134	100	0,4068
Metoclopramid (MCP)			
Anzahl der Patienten	7 (24,1)	6 (21,4)	>0,9999
Verabreichte Dosen	46	24	0,0593
Levomepromazin Perfusor			
Anzahl der Patienten	6 (20,7)	4 (14,3)	0,7297
Anzahl der Tage mit Dauertropfinfusion	25	17	>0,9999

3.3.1.4 Patienten ohne Erbrechen

Patienten, die über alle CINV-Phasen hinweg nicht erbrechen mussten, jedoch eine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation benötigten, unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Studiengruppen. Das Ausbleiben von Erbrechen, unterstützt durch eine antiemetische Bedarfsmedikation erreichte kein Patient der Kontrollgruppe und 5 Patienten (15,6%) der Fosaprepitant-Gruppe ($p=0,0235$).

Von einer vollständigen CINV Kontrolle wurde bei denjenigen Patienten ausgegangen, die in keiner CINV Phase erbrechen mussten und keine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation benötigten. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Fosaprepitant-Gruppe. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient, aus der Fosaprepitant-Gruppe 3 Patienten (9,4%) eine vollständige CINV Kontrolle erreichen ($p=0,7771$).

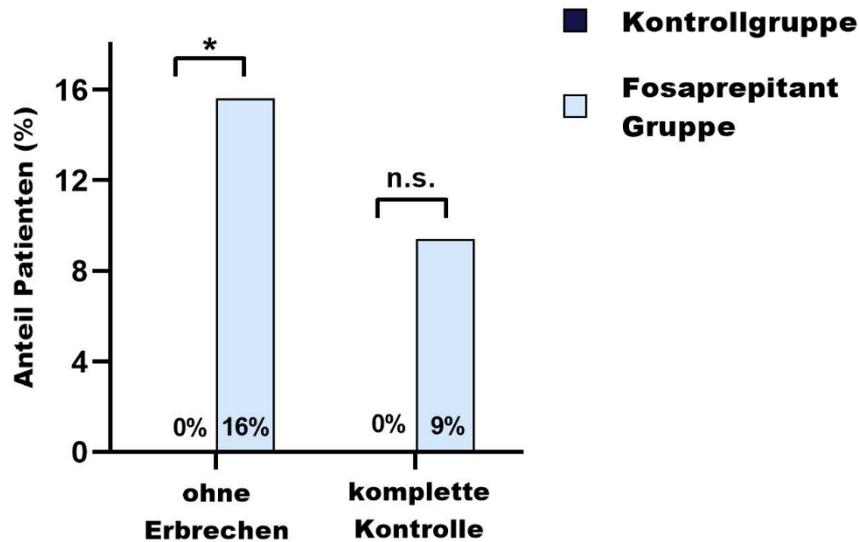


Abbildung 9: Anteil an Patienten ohne Erbrechen während der Konditionierung mit einer moderat emetogenen Chemotherapie

Dabei wurden die Patienten aus der Kontrollgruppe ($n=29$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=28$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. Signifikant mehr Patienten aus der Fosaprepitant-Gruppe waren ohne Erbrechen (mit antiemetischer Bedarfsmedikation) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0,05$). Bei den Patienten mit kompletter Kontrolle (kein Erbrechen ohne antiemetische Bedarfsmedikation) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten ($p>0,05$).

3.3.2 Hoch emetogene Konditionierung

3.3.2.1 Anteil an Patienten mit Erbrechen

Der Anteil an Patienten, die in der akuten und in allen drei CINV Phasen zusammen erbrochen haben, unterschied sich signifikant zwischen den beiden Studiengruppen. In der Kontrollgruppe, mussten in der akuten Phase 10 Patienten (32,3%) im Vergleich zu 3 Patienten (9,4%) in der Fosaprepitant-Gruppe erbrechen ($p=0,0319$). In beiden verzögerten CINV Phasen konnte kein signifikanter Unterschied an der Anzahl der Patienten mit Erbrechen festgestellt werden. In der ersten verzögerten Phase waren es 20 Patienten (64,5%) in der Kontrollgruppe und 13 Patienten (40,6%) in der Fosaprepitant-Gruppe ($p=0,0787$). In der zweiten verzögerten Phase mussten in der Kontroll-Gruppe 22 Patienten (71%) und 19 Patienten (59,4%) aus der Fosaprepitant-Gruppe erbrechen ($p=0,4302$).

Die Anzahl der Patienten, die über alle drei CINV Phasen hinweg erbrochen haben war in der Kontrollgruppe mit 8 Patienten (25,8%) signifikant höher im Vergleich zu einem Patienten (3,1%) aus der Fosaprepitant-Gruppe ($p=0,0127$).

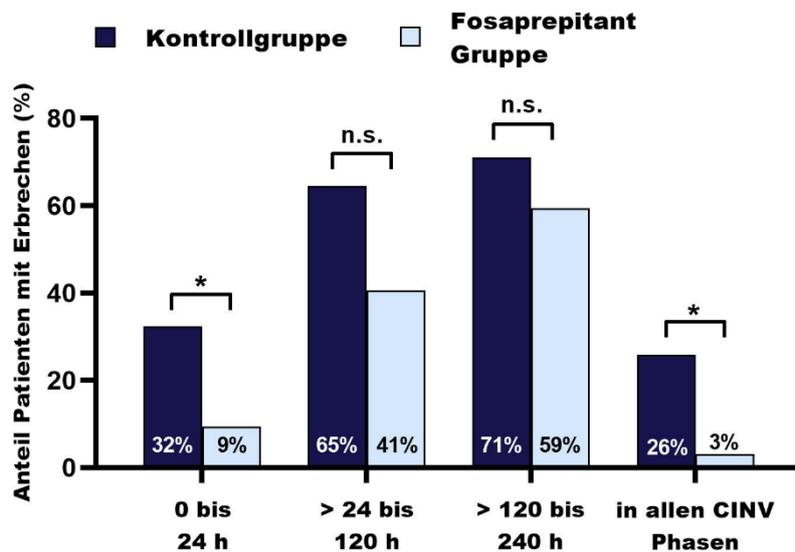


Abbildung 10: Anteil an Patienten mit Erbrechen während der Konditionierung mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.

Dabei wurden die Patienten mit hoch emetogenen Chemotherapie aus der Kontrollgruppe ($n=31$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=32$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h) und in allen CINV Phasen (engl.: chemotherapy induced nausea and vomiting) zusammen war dabei der Anteil der Patienten mit Erbrechen in der Kontrollgruppe signifikant größer als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p<0,05$). In der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h) und in der zweiten verzögerten Phase (>120 h- 240 h) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten ($p>0,05$).

3.3.2.2 Anzahl der Erbrechens-Ereignisse

Von den Patienten der Kontrollgruppe wurden in der akuten Phase 24 Ereignisse dokumentiert, in denen die Patienten erbrochen haben. Von den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe waren es in der akuten Phase 5 Ereignisse ($p=0,0004$). In der ersten verzögerten Phase kam es zu 96 Ereignissen in der Kontrollgruppe und 29 Ereignissen in der Fosaprepitant-Gruppe ($p<0,0001$).

In der zweiten verzögerten Phase haben die Patienten der Kontrollgruppe 121-mal, die Patienten der Fosaprepitant-Gruppe 65-mal erbrochen ($p<0,0001$).

Insgesamt über alle CINV Phasen hinweg, wurden in der Kontrollgruppe 241 Ereignisse, in der Fosaprepitant-Gruppe 99 Ereignisse dokumentiert ($p < 0,0001$). In der akuten, den beiden verzögerten Phasen und in allen Phasen zusammen ist die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p < 0,05$).

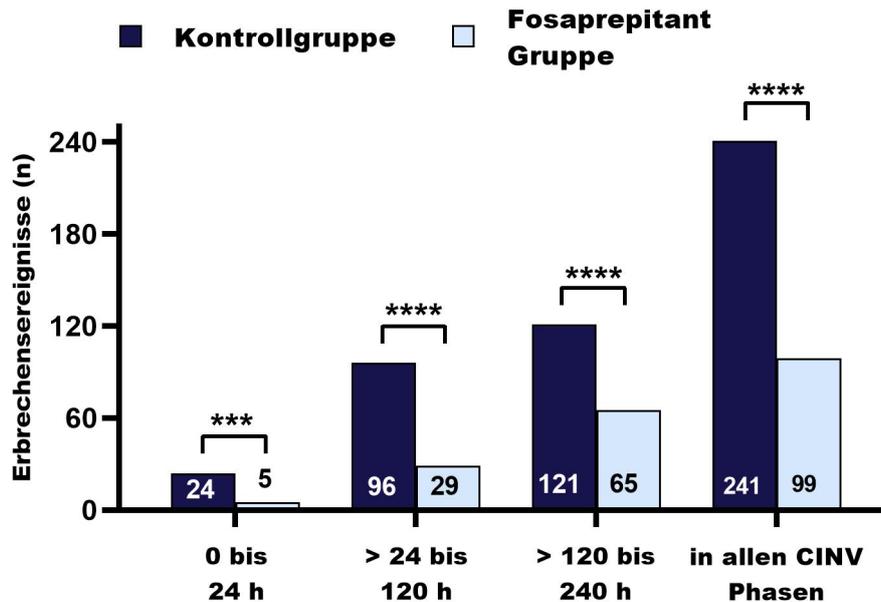


Abbildung 11: Anzahl der Erbrechens-Ereignisse während der Konditionierung mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.

Dabei wurden die Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie aus der Kontrollgruppe ($n=31$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=32$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h) in der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h), der zweiten verzögerten Phase (>120 h-240 h) und in allen CINV Phasen (engl.: chemotherapy induced nausea and vomiting) zusammen war dabei die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse in der Kontrollgruppe signifikant größer als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p < 0,05$).

3.3.2.3 Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation

Der prozentuale Anteil an Patienten, die eine zusätzlich antiemetisch wirksame Bedarfsmedikation mit Dimenhydrinat, MCP oder einem Levomepromazin Perfusor über 24-Stunden erhalten haben, unterschied sich in beiden Studiengruppen nicht signifikant ($p > 0,05$). Das Medikament Dimenhydrinat erhielten in der Kontrollgruppe 26, (83,9%), in der Fosaprepitant-Gruppe 22 (68,8%) Patienten ($p=0,2374$). MCP wurde in der Kontrollgruppe an 8 Patienten (25,8%) und in der Fosaprepitant-Gruppe an ebenfalls 8 Patienten (25%) verabreicht

($p > 0,9999$). Eine 24-stündige DTI mit Levomepromazin benötigten in der Kontrollgruppe 7 Patienten (22,6%) und in der Fosaprepitant-Gruppe ebenfalls 7 Patienten (21,9%) ($p > 0,9999$).

Es wurden in der Kontrollgruppe insgesamt 133 Gaben, in der Fosaprepitant-Gruppe 107 Gaben Dimenhydrinat verabreicht ($p = 0,7473$). In der Kontrollgruppe wurden 29 Gaben, in der Fosaprepitant-Gruppe 23 Gaben MCP als Bedarfsmedikation benötigt ($p = 0,4885$). Eine 24-stündige DTI Levomepromazin wurde sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Fosaprepitant-Gruppe 30 Tage appliziert ($p > 0,9999$). Die Anzahl der verabreichten Gaben einer antiemetischen Bedarfsmedikation, sowie die Anzahl der Tage an denen ein 24-Stunden DTI mit Levomepromazin benötigt wurde unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen ($p > 0,05$).

Tabelle 13: Bedarfsmedikation bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie

Die Tabelle zeigt die absolute und relative Anzahl der Patienten, die eine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation mit Dimenhydrinat, Metoclopramid und Levomepromazin, während einer Konditionierung mit hoch emetogener Chemotherapie erhalten haben. Zudem ist die absolute Zahl der verabreichten Gaben (Dimenhydrinat und Metoclopramid), sowie die Anzahl der Tage an denen eine 24-stündige Dauertropfinfusion mit Levomepromazin verabreicht wurde. Dabei werden die Patienten der Kontrollgruppe mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe verglichen. P-Wert (engl.: probability value), n= Anzahl der Probanden, DTI= Dauertropfinfusion. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden.

Hoch emetogene Chemotherapie	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant-Gruppe N=60 n (%)	P-Wert
Anzahl der Patienten	31 (51,7)	32 (53,3)	>0,9999
Dimenhydrinat			
Anzahl der Patienten	26 (83,9)	22 (68,8)	0,2374
Verabreichte Dosen	133	107	0,7473
Metoclopramid			
Anzahl der Patienten	8 (25,8)	8 (25,0)	>0,9999
Verabreichte Dosen	29	23	0,4885
Levomepromazin Perfusor			
Anzahl der Patienten	7 (22,6)	7 (21,9)	>0,9999
Anzahl der Tage mit DTI	30	30	>0,9999

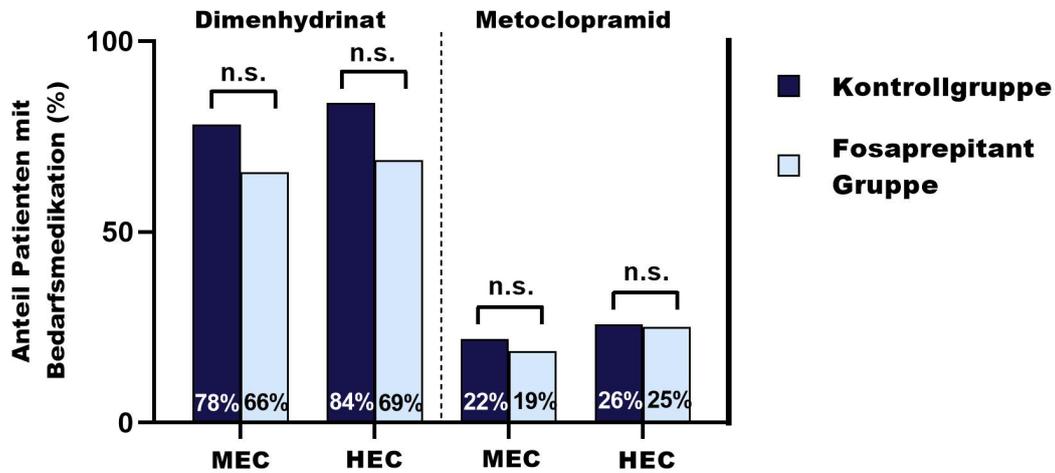


Abbildung 12: Anteil der Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation (Dimenhydrinat und Metoclopramid)

Im Vergleich wurden die Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie (MEC) der Kontroll- / und der Fosaprepitant-Gruppe und die Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie (HEC) der Kontroll- und Fosaprepitant-Gruppe einander gegenübergestellt, dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen ($p > 0,05$).

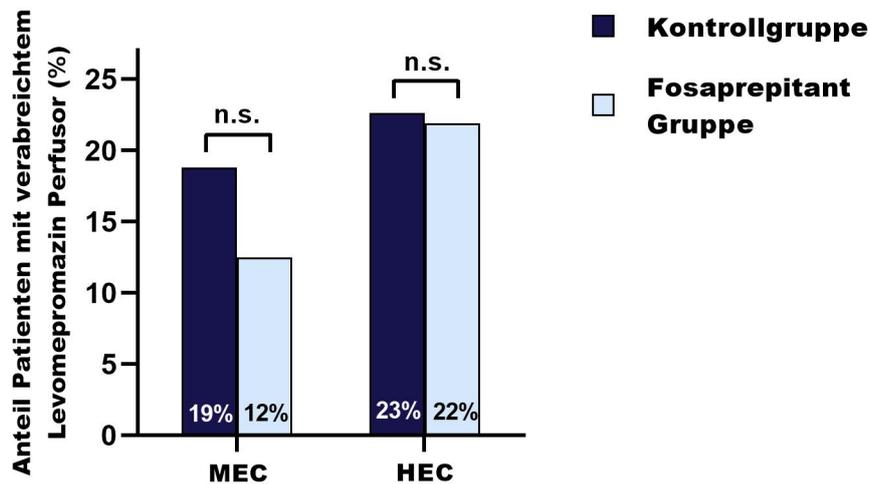


Abbildung 13: Anteil der Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation (Levomepromazin Perfusor über 24 Stunden)

Im Vergleich wurden die Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie (MEC) der Kontroll- / und der Fosaprepitant-Gruppe und die Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie (HEC) der Kontroll- und Fosaprepitant-Gruppe einander gegenübergestellt, dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen ($p > 0,05$).

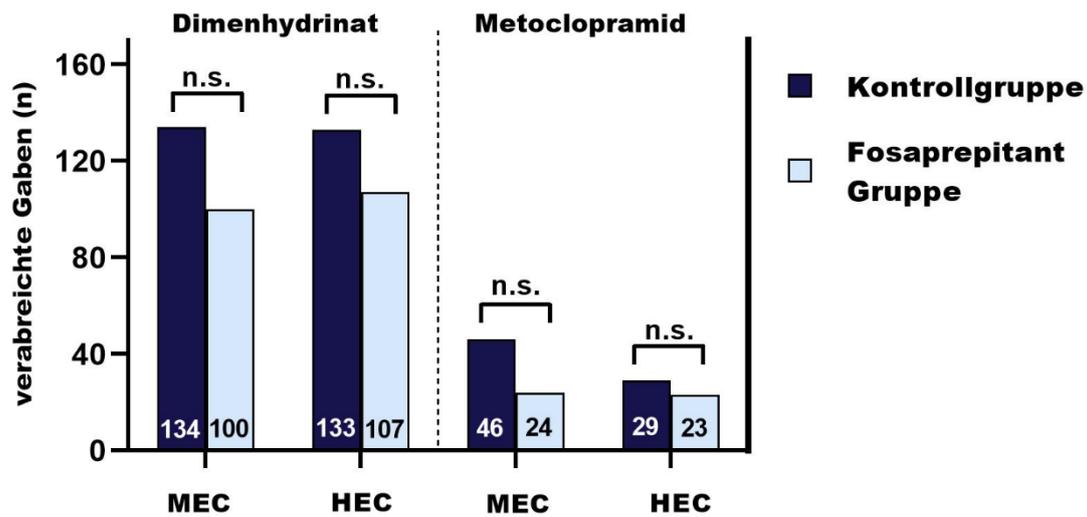


Abbildung 14: Verabreichte Gaben der antiemetischen Bedarfsmedikation (Dimenhydrinat und Metoclopramid)

Im Vergleich wurden die Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie (MEC) der Kontroll- / und der Fosaprepitant-Gruppe und die Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie (HEC) der Kontroll- und Fosaprepitant-Gruppe einander gegenübergestellt, dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen ($p > 0,05$).

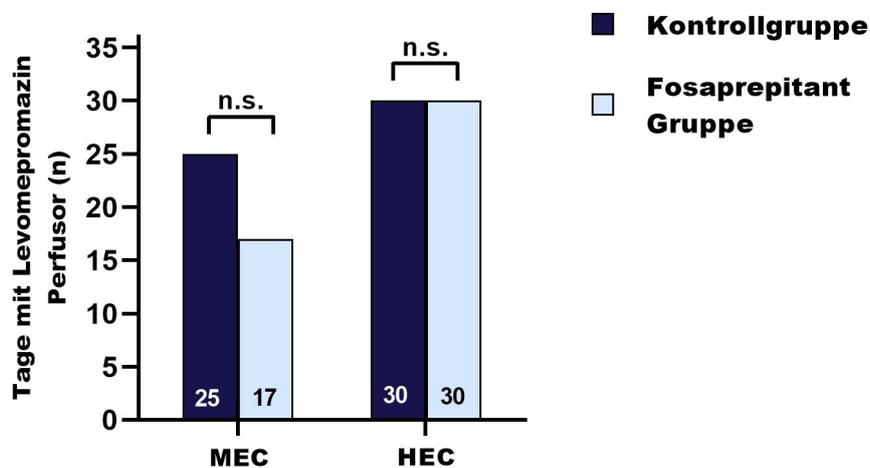


Abbildung 15: Anzahl der Tage mit 24-stündiger Dauertropfinfusion Levomepromazin.

Im Vergleich wurden die Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie (MEC) der Kontroll- / und der Fosaprepitant-Gruppe und die Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie (HEC) der Kontroll- und Fosaprepitant-Gruppe einander gegenübergestellt, dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen ($p > 0,05$).

3.3.2.4 Patienten ohne Erbrechen

Patienten, die über alle CINV-Phasen hinweg nicht erbrechen mussten, jedoch eine zusätzliche Antiemese als Bedarf benötigten, unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen ($p > 0,05$). Das Ausbleiben von Erbrechen, unterstützt durch eine antiemetische Bedarfsmedikation, erreichten 6 Patienten (19,4%) in der Kontrollgruppe und 11 Patienten (34,4%) in der Fosaprepitant-Gruppe ($p = 0,2574$).

Von einer vollständigen CINV Kontrolle wurde bei denjenigen Patienten ausgegangen, die in keiner CINV Phase erbrechen mussten und zusätzlich keine antiemetische Bedarfsmedikation benötigten. Dabei gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Fosaprepitant-Gruppe ($p > 0,05$). In der Kontrollgruppe erreichten 4 Patienten (12,9%), aus der Fosaprepitant-Gruppe 5 Patienten (15,6%) eine vollständige CINV Kontrolle ($p = 0,1132$).

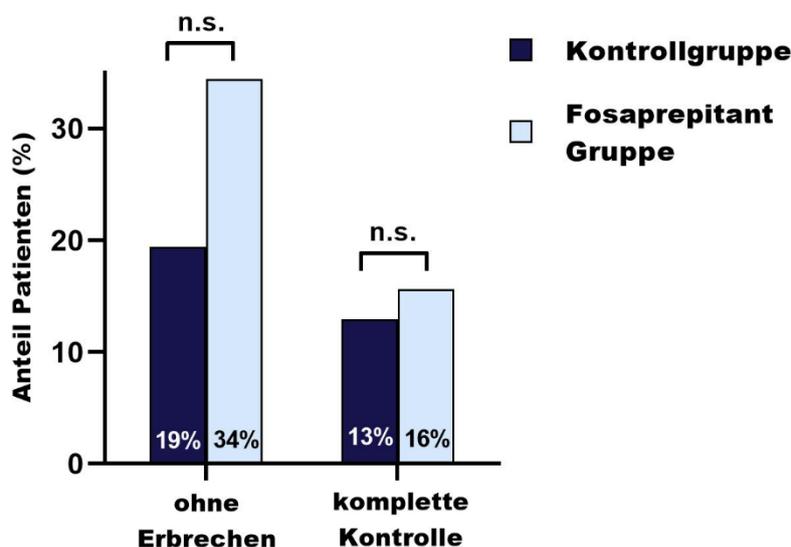


Abbildung 16: Anteil an Patienten ohne Erbrechen während der Konditionierung mit einer hoch emetogenen Chemotherapie.

Dabei wurden die Patienten aus der Kontrollgruppe ($n=31$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=32$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. Bei den Patienten ohne Erbrechen (mit antiemetischer Bedarfsmedikation) und den Patienten mit kompletter Kontrolle (kein Erbrechen ohne antiemetische Bedarfsmedikation) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten ($p > 0,05$).

3.4 Vergleich nach Transplantationsart

Ein Vergleich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe in Bezug auf die Transplantationsart (haploidente HSZT oder allogene HSZT von einem MUD/MFD) zeigte, dass ein antiemetisches Prophylaxe-Regime mit Fosaprepitant dem der Kontrollgruppe deutlich überlegen war.

In der Kontrollgruppe wurden 41,7% ($n=25$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 40% ($n=24$) der Patienten haploident transplantiert. 58,3% ($n=35$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und 60% ($n=36$) aus der Fosaprepitant-Gruppe erhielten ein allogenes Transplantat von einem passenden Fremdspender (MUD) oder einem passenden Familienspender (MFD). In der Kontrollgruppe empfingen 12 Patienten (20,0%) ein Transplantat von einem MFD und 23 Patienten (38,3%) von einem MUD. 9 Patienten (15,0%) in der Fosaprepitant-Gruppe erhielten ein Transplantat von einem MFD und 27 Patienten (45,0%) von einem MUD.

3.4.1 Patienten mit haploidenter HSZT

3.4.1.1 Anteil an Patienten mit Erbrechen

Der prozentuale Anteil an Patienten, die erbrechen mussten, unterschied sich zwischen den beiden Studiengruppen der Patienten die eine haploidente HSZT erhielten nicht signifikant ($p>0,05$).

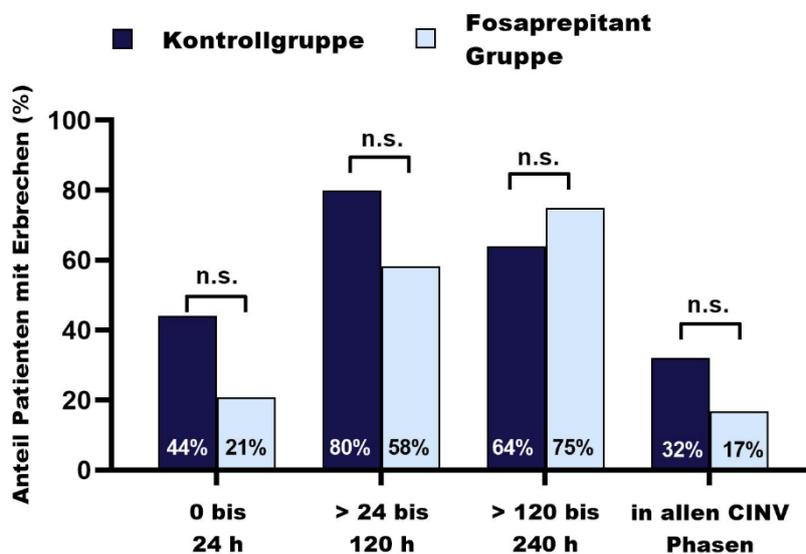


Abbildung 17: Anteil an haploident transplantierten Patienten mit Erbrechen.

Dabei wurden die haploident transplantierten Patienten aus der Kontrollgruppe (n=25) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe (n=24) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h), der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h), der zweiten verzögerten Phase (>120 h- 240 h) und in allen CINV Phasen (engl.: chemotherapy induced nausea and vomiting) zusammen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten ($p>0,05$).

3.4.1.2 Anzahl der Erbrechens-Ereignisse

Die absolute Zahl der Erbrechens-Ereignisse war in der Fosaprepitant-Gruppe während aller drei CINV-Phasen signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. In der akuten Phase wurden in der Kontrollgruppe 28 in der Fosaprepitant-Gruppe 10 Ereignisse dokumentiert ($p=0,0074$). 75 Ereignisse in der Kontrollgruppe und 35 Ereignisse in der Fosaprepitant-Gruppe traten in der ersten verzögerten Phase auf ($p=0,0004$). In der zweiten verzögerten Phase kam es in der Kontrollgruppe 95-mal und in der Fosaprepitant-Gruppe 53-mal zum Erbrechen ($p=0,0017$). In allen drei Phasen zusammen wurden in der Kontrollgruppe 198 und in der Fosaprepitant-Gruppe 98 Erbrechens-Ereignisse dokumentiert ($p<0,0001$).

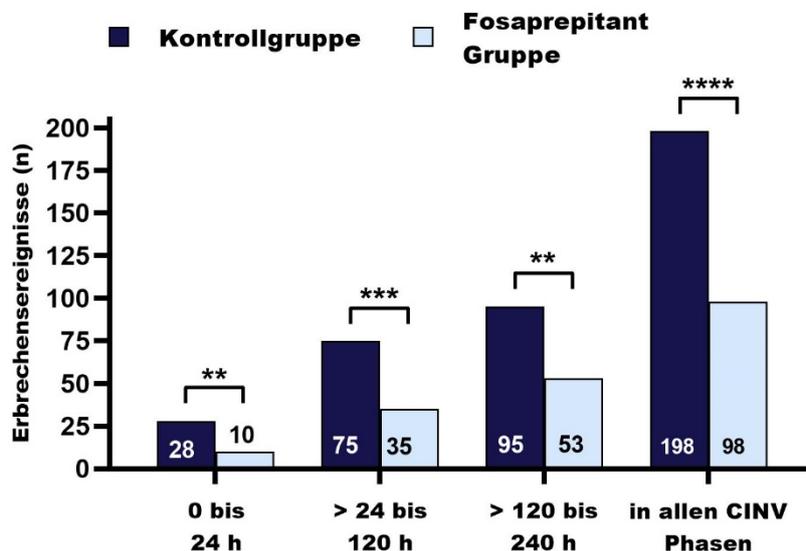


Abbildung 18: Anzahl der Erbrechens-Ereignisse bei haploident transplantierten Patienten.

Dabei wurden die haploident transplantierten Patienten aus der Kontrollgruppe (n=25) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe (n=24) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h) in der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h), der zweiten verzögerten Phase (>120 h- 240 h) und in allen CINV (engl.: chemotherapy induced nausea and vomiting) zusammen war dabei die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse in der Kontrollgruppe signifikant größer als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p<0,05$).

3.4.1.3 Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation

Der Anteil an Patienten, die eine zusätzlich antiemetisch wirksame Bedarfsmedikation mit Dimenhydrinat, MCP oder einer 24-stündigen DTI mit Levomepromazin erhalten haben, unterschied sich in beiden Studiengruppen nicht signifikant ($p>0,05$).

Die Anzahl der verabreichten Gaben einer antiemetischen Bedarfsmedikation, sowie die Anzahl der Tage an denen ein 24-Stunden Perfusor mit Levomepromazin benötigt wurde unterschied sich nicht signifikant zwischen der Kontroll- und der Fosaprepitant-Gruppe ($p>0,05$).

3.4.1.4 Patienten ohne Erbrechen

In der Kontrollgruppe war bei 13,8% ($n=3$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 20,8% ($n=5$) der Patienten kein Erbrechen aufgetreten. Eine komplette Kontrolle (kein Erbrechen und keine zusätzliche Gabe einer antiemetischen Bedarfsmedikation) erreichten 12,5% ($n=3$) aus der Fosaprepitant-Gruppe und kein Patient aus der Kontrollgruppe ($p=0,1099$). Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen war dabei nicht signifikant ($p>0,05$).

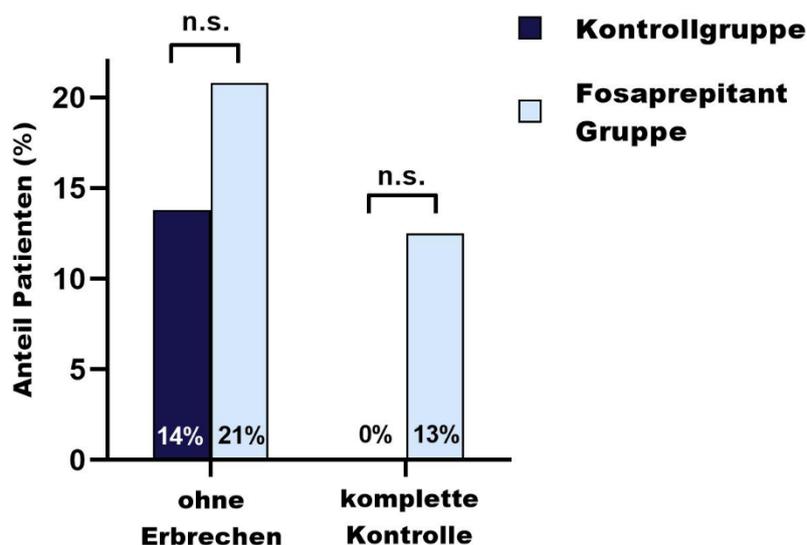


Abbildung 19: Anteil an haploidtransplantierten Patienten ohne Erbrechen.

Dabei wurden die Patienten aus der Kontrollgruppe ($n=25$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=24$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. Bei den Patienten ohne Erbrechen (mit antiemetischer Bedarfsmedikation) und den Patienten mit kompletter Kontrolle (kein Erbrechen ohne antiemetische Bedarfsmedikation) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten ($p>0,05$).

3.4.2 Patienten mit allogener HSZT von einem passenden Fremd- oder Familienspender

3.4.2.1 Anteil an Patienten mit Erbrechen

Bei den Patienten mit allogener HSZT von einem MUD/MFD kam es bei signifikant weniger Patienten der Fosaprepitant-Gruppe zum Erbrechen. In der akuten Phase mussten in der Kontrollgruppe anteilig 45,7% ($n=16$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 13,9% ($n=5$) ($p=0,0043$) erbrechen. 80% ($n=28$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und 41,7% ($n=15$) der Patienten aus der Fosaprepitant-Gruppe erbrachen während der ersten verzögerten Phase ($p=0,0015$). In der zweiten verzögerten Phase kam es bei 80% ($n=28$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und 55,6% ($n=20$) der Fosaprepitant-Gruppe zum Erbrechen ($p=0,0420$). In allen drei Phasen zusammen haben 34,3% ($n=12$) aus der Kontrollgruppe und 2,8% ($n=1$) aus der Fosaprepitant-Gruppe erbrochen ($p<0,0006$).

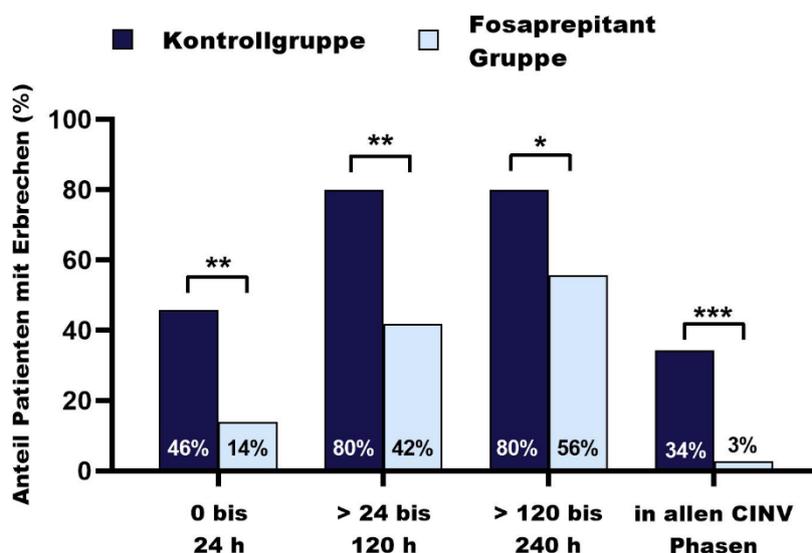


Abbildung 20: Anteil an allogenen transplantierten Patienten (MUD/MFD) mit Erbrechen

Dabei wurden die allogenen transplantierten Patienten aus der Kontrollgruppe ($n=35$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=36$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h), der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h), der zweiten verzögerten Phase (>120 h-240 h) und in allen CINV Phasen (engl.: chemotherapy

induced nausea and vomiting) zusammen war der Anteil an Patienten mit Erbrechen bei den Patienten der Kontrollgruppe signifikant größer ($p < 0,05$) als in der Fosaprepitant-Gruppe.

3.4.2.2 Anzahl der Erbrechens-Ereignisse

Bei den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe kam es in allen CINV-Phasen zu signifikant weniger Erbrechens-Ereignissen. In der akuten Phase wurden in der Kontrollgruppe 34 in der Fosaprepitant-Gruppe 7 Ereignisse dokumentiert ($p < 0,0001$). 105 Ereignisse in der Kontrollgruppe und 41 Ereignisse in der Fosaprepitant-Gruppe traten in der ersten verzögerten Phase auf ($p < 0,0001$). In der zweiten verzögerten Phase kam es in der Kontrollgruppe 174-mal und in der Fosaprepitant-Gruppe 89-mal zum Erbrechen ($p < 0,0001$). In allen drei Phasen zusammen wurden in der Kontrollgruppe 313 und in der Fosaprepitant-Gruppe 137 Erbrechens- Ereignisse dokumentiert ($p < 0,0001$).

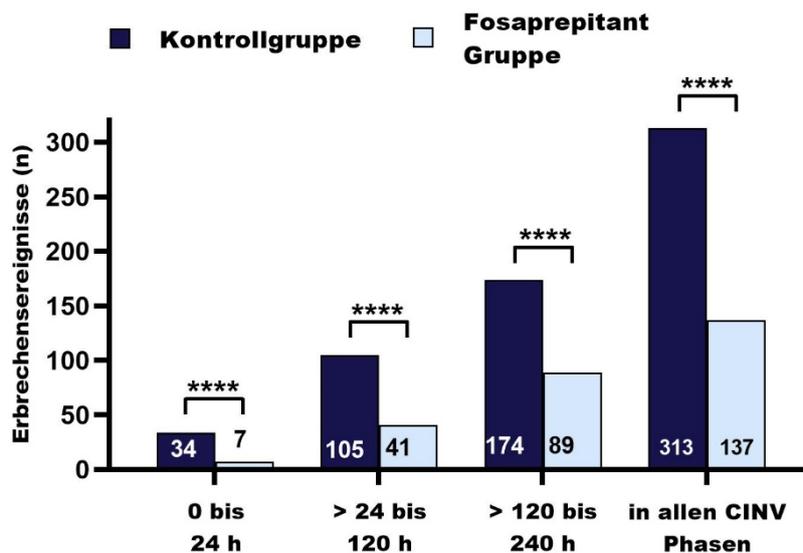


Abbildung 21: Anteil an allogenen transplantierten Patienten (MUD/MFD) mit Erbrechen

Dabei wurden die allogenen transplantierten Patienten aus der Kontrollgruppe (n=35) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe (n=36) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. In der akuten Phase (0-24 h) in der ersten verzögerten Phase (>24 h-120 h), der zweiten verzögerten Phase (>120 h- 240 h) und in allen CINV (engl.: chemotherapy induced nausea and vomiting) zusammen war dabei die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse in der Kontrollgruppe signifikant größer als in der Fosaprepitant-Gruppe ($p < 0,05$).

3.4.2.3 Patienten mit antiemetischer Bedarfsmedikation

Der Anteil an Patienten, die eine zusätzlich antiemetisch wirksame Bedarfsmedikation mit Dimenhydrinat, MCP oder einer 24-stündigen DTI mit Levome-

promazin erhalten haben, unterschied sich in beiden Studiengruppen nicht signifikant ($p>0,05$).

Die Anzahl der verabreichten Gaben einer antiemetischen Bedarfsmedikation, sowie die Anzahl der Tage an denen ein 24-Stunden Perfusor mit Levomepromazin benötigt wurde unterschied sich nicht signifikant zwischen der Kontrollgruppe und der Fosaprepitant-Gruppe ($p>0,05$).

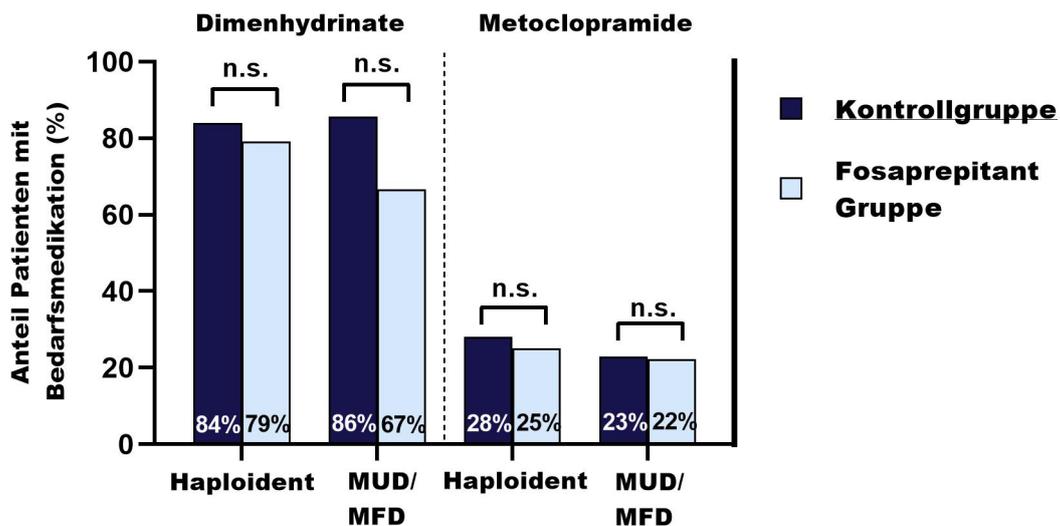


Abbildung 22: Anteil der Patienten (haplo/allogen) mit antiemetischer Bedarfsmedikation (Dimenhydrinat und Metoclopramid).

Im Vergleich wurden haploident transplantierte Patienten der Kontroll-/ und der Fosaprepitant-Gruppe und allogen transplantierte Patienten von einem MUD/MFD (engl.: Matched unrelated donor/matched family donor) der Kontroll- und Fosaprepitant-Gruppe einander gegenübergestellt, dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen ($p>0,05$).

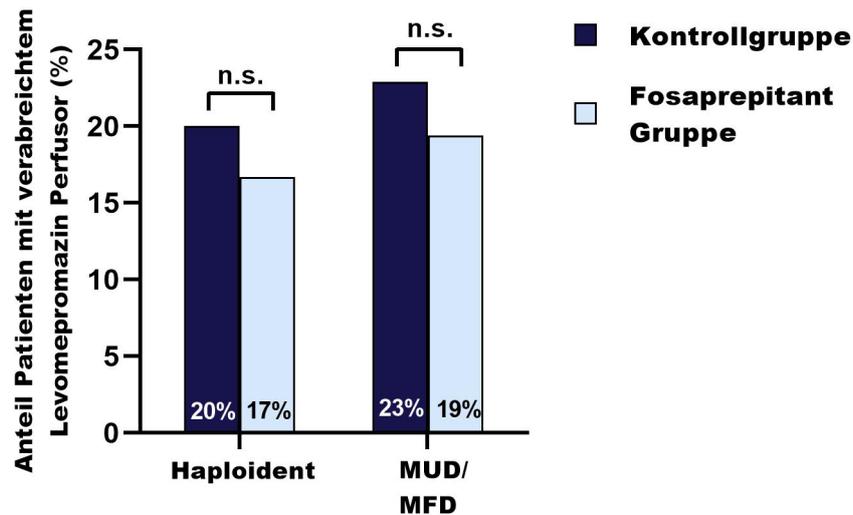


Abbildung 24: Anteil der Patienten (allogen/haplo) mit antiemetischer Bedarfsmedikation (Levomepromazin Perfusor über 24 Stunden).

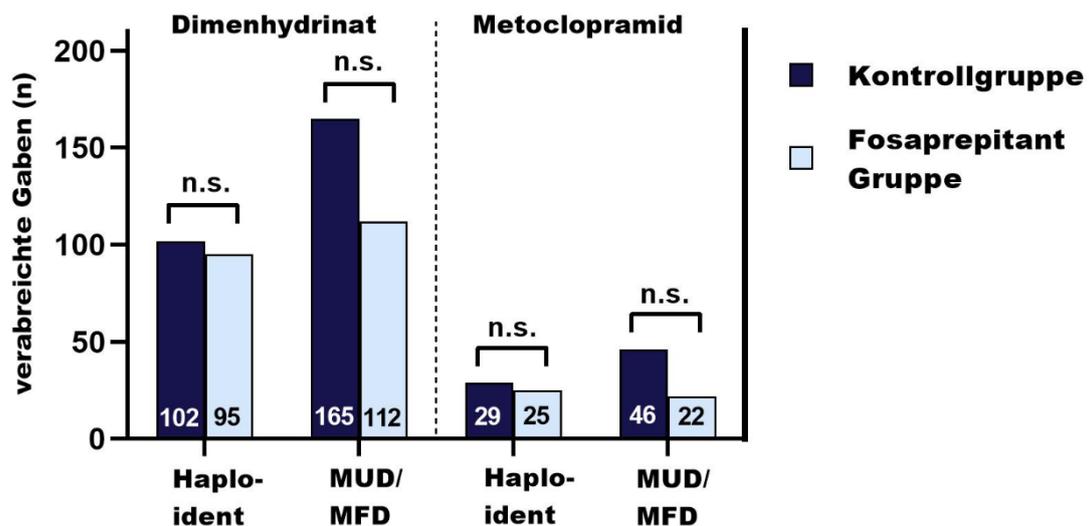


Abbildung 23: Verabreichte Gaben der antiemetischen Bedarfsmedikation bei Haplo/allogen transplantierten Patienten (Dimenhydrinat und Metoclopramid).

Im Vergleich wurden haploident transplantierte Patienten der Kontroll-/ und der Fosaprepitant-Gruppe und allogen transplantierte Patienten von einem MUD/MFD (engl.: Matched unrelated donor/matched family donor) der Kontroll- und Fosaprepitant-Gruppe einander gegenübergestellt, dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen ($p > 0,05$).

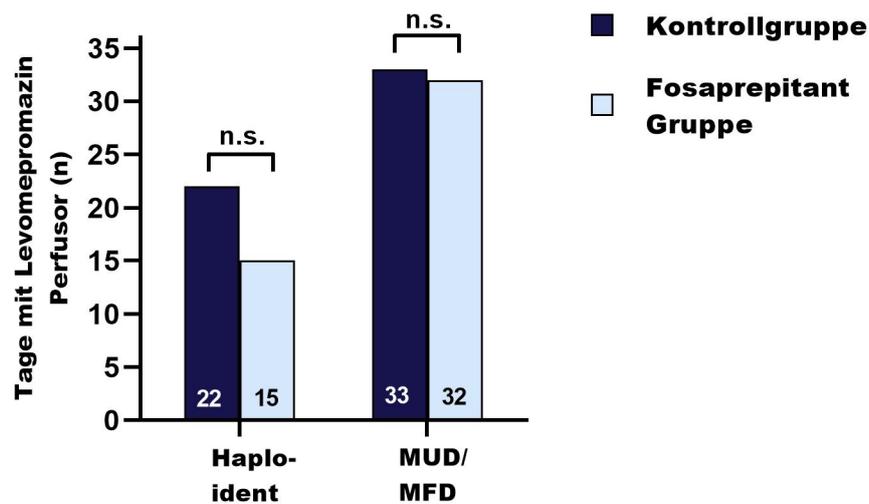


Abbildung 25: Anzahl der Tage mit 24-stündiger Dauertropfinfusion Levomepromazin bei haplo/allogen transplantierten Patienten.

Im Vergleich wurden haploident transplantierte Patienten der Kontroll-/ und der Fosaprepitant-Gruppe und allogen transplantierte Patienten von einem MUD/MFD (engl.: Matched unrelated donor/matched family donor) der Kontroll- und Fosaprepitant-Gruppe einander gegenübergestellt, dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen ($p > 0,05$).

3.4.2.4 Patienten ohne Erbrechen

Kein signifikanter Unterschied bestand bei den Patienten ohne Erbrechen. In der Kontrollgruppe war bei 8,6% ($n=3$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 27,8% ($n=10$) der Patienten kein Erbrechen aufgetreten ($p=0,1286$).

Signifikant höher war hingegen der Anteil der Patienten in der Fosaprepitant-Gruppe mit kompletter Kontrolle (kein Erbrechen und keine zusätzliche Gabe einer antiemetischen Bedarfsmedikation). In der Fosaprepitant-Gruppe erreichten 11,1% ($n=4$) und in der Kontrollgruppe 2,9% ($n=1$) eine komplette Kontrolle ohne Erbrechen ($p < 0,05$).

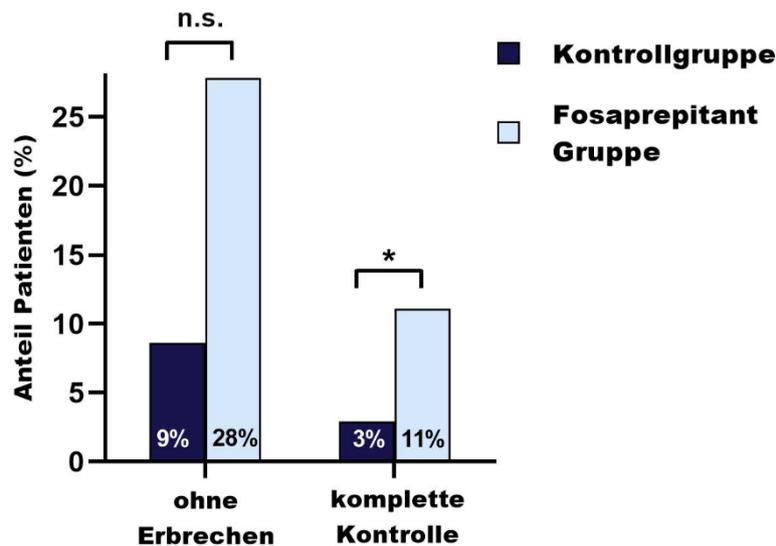


Abbildung 26: Anteil an allogenen transplantierten Patienten ohne Erbrechen.

Dabei wurden die Patienten aus der Kontrollgruppe ($n=35$) mit den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=36$) hinsichtlich der Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe verglichen. Bei den Patienten ohne Erbrechen (mit antiemetischer Bedarfsmedikation) war kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Fosaprepitant-Gruppe zu verzeichnen ($p>0,05$). Bei den Patienten mit kompletter Kontrolle (kein Erbrechen ohne antiemetische Bedarfsmedikation) war der Anteil der Patienten aus der Fosaprepitant-Gruppe signifikant höher ($p<0,05$).

3.5 Sicherheit und Verträglichkeit der antiemetischen Prophylaxe

3.5.1 Mortalität

In der Kontrollgruppe gab es keinen Patienten, der während des Aufenthalts auf der Transplantationsstation verstarb. In der Fosaprepitant-Gruppe verstarben 4 Patienten (6,7%) im Median 105 Tage (Spannweite 48-242 Tage) nach der HSZT. Ursachen für das Versterben der Patienten waren schwere Sepsis ($n=1$), Multiorganversagen ($n=1$) und GvHD °IV ($n=2$). Bei keiner der Ursachen kann ein Bezug zur Einmaldosis Fosaprepitant hergestellt werden.

3.5.2 Auswirkungen auf die Leberparameter

Die Analyse der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Leber wurde anhand der Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST), sowie dem direkten und gesamt Bilirubin bewertet und ist in Tabelle 14 abgebildet.

Alanin-Aminotransferase

Die Transaminase Alanin-Aminotransferase (ALT) war bei 26,7% ($n=16$) der jungen Patienten aus der Kontrollgruppe um das 1,5-fache (≥ 58.5 U/l) des Normwerts (≥ 39 U/l) erhöht. In der Fosaprepitant-Gruppe war ein Anteil von 18,3% ($n=11$) zu verzeichnen. In der Kontrollgruppe überstiegen 16,7% ($n=10$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 15,0% ($n=9$) der Kinder den Normwert um das 2,5-fache (≥ 97.5 U/l).

Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Fosaprepitant-Gruppe kam es zu einem signifikanten medianen Anstieg der ALT zwischen Ausgangswert und Maximum ($p < 0,0001$). Die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen waren dabei nicht signifikant ($p = 0,4971$) (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

Aspartat-Aminotransferase

In Bezug auf die AST war bei den Patienten der Kontrollgruppe bei anteilig 16,7% ($n=10$) ein Anstieg von mehr als dem 1,5-fachen (≥ 88.5 U/l) der Norm (≤ 59 U/l) zu ermitteln. Im Vergleich dazu lag der Anteil an Patienten, die den Normwert um das 1,5-fache überschritten in der Fosaprepitant-Gruppe bei 20% ($n=12$). Bei den Patienten der Kontrollgruppe überstiegen 13,3% ($n=8$) und in der Fosaprepitant-Gruppe 6,7% ($n=4$) den Normwert um das 2,5-fache (≥ 147.5 U/l).

Bilirubin gesamt

10% ($n=6$) der Kinder und Jugendlichen aus der Kontrollgruppe hatten eine Erhöhung des indirekten Bilirubins um das 1,5-fache ($\geq 1,65$ mg/dl) der Norm ($\leq 1,1$ mg/dl), in der Fosaprepitant-Gruppe waren es 13,3% ($n=8$). Einen Anstieg um mehr als das 2,5-fache ($\geq 2,75$ mg/dl) des Normwerts hatten 13,3% ($n=8$) der Patienten in der Kontrollgruppe und 6,7% ($n=4$) in der Fosaprepitant-Gruppe.

Bilirubin direkt

Zu einer Erhöhung des direkten Bilirubins um mehr als das 1,5-fache ($\geq 0,45$ mg/dl) des Normwerts ($\leq 0,3$ mg/dl) kam es bei 33,3% ($n=20$) der Kinder aus der Kontrollgruppe und 15% ($n=9$) aus der Fosaprepitant-Gruppe. Damit ist die Anzahl der Patienten mit Erhöhungen um das 1,5-fache des Normwerts in der

Kontrollgruppe signifikant höher ($p=0,0319$). 15% ($n=9$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und 18,3% ($n=11$) aus der Fosaprepitant-Gruppe hatten einen Anstieg des direkten Bilirubins um mehr als das 2,5-fache ($\geq 0,75$ mg/dl) zu verzeichnen.

Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Fosaprepitant-Gruppe kam es zu einem signifikanten medianen Anstieg des direkten Bilirubins zwischen Ausgangswert und Maximum ($p<0,0001$). Zwischen den beiden Studiengruppen war der Unterschied jedoch nicht signifikant ($p=0,5586$) (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

Der Anstieg der Transaminasen (ALT und AST) und des Bilirubins (direkt und indirekt) kann vermutlich auf die verabreichten Chemotherapeutika und dabei im Besonderen auf Melphalan und Busulfan zurückgeführt werden (Cabanillas Stanchi et al., 2020). Mit Ausnahme von signifikant mehr Patienten mit einem 1,5-fachen Anstieg des direkten Bilirubins über den Normwert in der Kontrollgruppe, unterscheiden sich die Leberfunktionsparameter nicht signifikant ($p>0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen.

Tabelle 14: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leberfunktionsparameter

Die Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Leberfunktionsparameter gibt Auskunft über den 1,5-fachen bzw. 2,5-fachen Anstieg über den jeweiligen Normwerten. Vergleich der beiden Studiengruppen mit absoluten und relativen Werten. P-Wert (engl.:probability value), n= Anzahl der Probanden, U/l= Units pro Liter, mg/dl= Milligramm pro Deziliter. Mit Ausnahme von signifikant mehr Patienten mit einem 1,5-fachen Anstieg des direkten Bilirubins über den Normwert in der Kontrollgruppe, unterscheiden sich die Leberfunktionsparameter nicht signifikant ($p>0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen.

Laborparameter	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant- Gruppe N=60 n (%)	P-Wert
Anstieg der Alanin-Aminotransferase: Normwert ≤ 39 U/l			
$\geq 1,5$ x Normwert ($\geq 58,5$ U/l)	16 (26,7)	11 (18,3)	0,3822
$\geq 2,5$ x Normwert ($\geq 97,5$ U/l)	10 (16,7)	9 (15,0)	$> 0,9999$
Anstieg der Aspartat-Aminotransferase: Normwert ≤ 59 U/l			
$\geq 1,5$ x Normwert ($\geq 88,5$ U/l)	10 (16,7)	12 (20,0)	0,8140
$\geq 2,5$ x Normwert ($\geq 147,5$ U/l)	8 (13,3)	4 (6,7)	0,3621

Anstieg gesamt Bilirubin: Normwert \leq 1,1 mg/dl			
$\geq 1,5$ x Normwert ($\geq 1,65$ mg/dl)	6 (10,0)	8 (13,3)	0,7772
$\geq 2,5$ x Normwert ($\geq 2,75$ mg/dl)	5 (8,3)	5 (8,3)	> 0,9999
Anstieg direktes Bilirubin: Normwert \leq 0,3 mg/dl			
$\geq 1,5$ x Normwert ($\geq 0,45$ mg/dl)	20 (33,3)	9 (15,0)	0,0319
$\geq 2,5$ x Normwert ($\geq 0,75$ mg/dl)	9 (15,0)	11 (18,3)	0,8071

3.5.3 Auswirkungen auf die Nierenfunktionsparameter

Die Analyse der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Niere wurde anhand des Kreatinins und des Harnstoffs bewertet.

Ein Anstieg des Kreatinin-Wertes über den Normwert ist dabei bei keinem der Studienpatienten zu ermitteln.

Eine Erhöhung der Norm (≤ 46 mg/dl) um das 1,5-fache (≥ 69 mg/dl) beziehungsweise um mehr als das 2,5-fache (≥ 115 mg/dl), konnte jeweils nur bei 1,7% ($n=1$) der Patienten aus der Fosaprepitant-Gruppe festgestellt werden. Bei keinem Patienten aus der Kontrollgruppe konnte ein Anstieg ermittelt werden. Zwischen den beiden Studiengruppen sind keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nierenwerte zu verzeichnen ($p > 0,05$).

Tabelle 15: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Nierenwerte

Die Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Nierenwerte gibt Auskunft über den 1,5-fachen bzw. 2,5-fachen Anstieg über den jeweiligen Normwerten. Vergleich der beiden Studiengruppen mit absoluten und relativen Werten. P-Wert (engl.: probability value), n= Anzahl der Probanden, mg/dl= Miligramm pro Deziliter. Keiner der Studienpatienten zeigt einen Anstieg des Kreatinins über das 1,5 -fache bzw. 2,5-fache der Norm, Eine Erhöhung der um das 1,5-fache bzw. 2,5-fache konnte jeweils nur bei einem Patienten aus der Fosaprepitant-Gruppe festgestellt werden. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen.

Laborparameter	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant- Gruppe N=60 n (%)	P-Wert
Anstieg Kreatinin: Normwert \leq 0,7mg/dl			
$\geq 1,5$ x Normwert ($\geq 1,05$ mg/dl)	0 (0)	0 (0)	> 0,9999
$\geq 2,5$ x Normwert ($\geq 1,75$ mg/dl)	0 (0)	0 (0)	> 0,9999
Anstieg Harnstoff: Normwert \leq 46 mg/dl			

≥ 1,5 x Normwert (≥ 69 mg/dl)	0 (0)	1 (1,7)	> 0,9999
≥ 2,5 x Normwert (≥ 115 mg/dl)	0 (0)	1 (1,7)	> 0,9999

3.5.4 Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt

Die Analyse der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf den Elektrolythaushalt wurde anhand einer Abnahme der Serumelektrolyte Kalium, Kalzium und Natrium bewertet. Die Unterschiede zwischen der Kontroll-/ und der Fosaprepitant-Gruppe waren dabei nicht signifikant ($p > 0,05$).

Kalium

Eine Abnahme des Kaliums auf weniger als 3,4 mmol/l war bei 25% ($n=15$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und 33,3% ($n=20$) aus der Fosaprepitant-Gruppe aufgetreten. 6,7% ($n=4$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und kein Patient aus der Fosaprepitant-Gruppe zeigten einen Abfall des Kaliums auf weniger als 3,0 mmol/l.

Kalzium

Ein Abfall des Kalziums um weniger als 2,0 mmol/l wurde bei 13,3% ($n=8$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und 16,7% ($n=10$) aus der Fosaprepitant-Gruppe gemessen. Bei keinem Patienten der gesamten Studienkohorte war eine Abnahme des Kalziums um mehr als 1,8 mmol/l aufgetreten.

Natrium

Natrium-Werte von weniger als 134 mmol/l traten bei 6,7% ($n=4$) der Patienten in der Kontrollgruppe und 11,7% ($n=7$) aus der Fosaprepitant-Gruppe auf. Bei 1,7% ($n=1$) der Patienten aus der Kontrollgruppe und keinem Patienten aus der Fosaprepitant-Gruppe konnte ein Natrium-Wert von weniger als 130 mmol/l gemessen werden.

Tabelle 16: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Serumelektrolyte

Die Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Serumelektrolyte gibt Auskunft über den Abfall von Kalium unter 3,4 mmol/l (Millimol pro Liter) bzw. unter 3,0 mmol/l, den Abfall von Kalzium unter 2,0 mmol/l bzw. 1,8 mmol/l und den Abfall von Natrium unter 134 mmol/l bzw. 130 mmol/l. Vergleich der beiden Studiengruppen mit absoluten und relativen Werten. P-

Wert (engl.:probability value), n= Anzahl der Probanden. Bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Serumelektrolyte treten keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen auf.

Laborparameter	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant- Gruppe N=60 n (%)	P-Wert
Abnahme von Kalium: Normwert 3,4 – 4,9 mmol/l			
< 3,4 mmol/l	15 (25,0)	20 (33,3)	0,4220
< 3,0 mmol/l	4 (6,7)	0 (0)	0,1187
Abnahme von Kalzium: Normwert 2,0 - 2,6 mmol/l			
< 2,0 mmol/l	8 (13,3)	10 (16,7)	0,7989
< 1,8 mmol/l	0 (0)	0 (0)	> 0,9999
Abnahme von Natrium: Normwert 1334-145 mmol/l			
< 134 mmol/l	4 (6,7)	7 (11,7)	0,5289
< 130 mmol/l	1 (1,7)	0 (0)	> 0,9999

3.5.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Klinische Nebenwirkungen, die mit der antiemetischen Therapie im Zusammenhang stehen könnten, traten selten auf und unterschieden sich nicht signifikant ($p<0,05$) zwischen der Kontrollgruppe und der Fosaprepitant-Gruppe. Insgesamt kam es bei fünf Patienten (8,3%) aus der Kontrollgruppe und acht (13,3%) aus der Fosaprepitant-Gruppe zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bei zwei Kindern (3,3%) aus der Fosaprepitant-Gruppe wurde ein Erythem beobachtet. Bei jeweils einem Patienten (1,7%) aus der Kontrollgruppe und aus der Fosaprepitant-Gruppe kam es zu Kopfschmerzen. Vermehrtes Schwitzen wurde von einem Patienten (1,7%) aus der Kontrollgruppe und zwei Patienten (3,3%) aus der Fosaprepitant-Gruppe berichtet. Juckreiz wurde bei einem Patienten (1,7%) aus der Fosaprepitant-Gruppe dokumentiert. Drei Patienten (5,0%) aus der Kontrollgruppe und zwei (3,3%) aus der Fosaprepitant-Gruppe entwickelten eine Obstipation. Symptome einer Neuropathie wurden von keinem Patienten berichtet (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

Tabelle 17: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Tabelle zeigt das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen einer antiemetischen Prophylaxe während der Konditionierung für eine Stammzelltransplantation. Dabei werden die Kontrollgruppe und die Fosaprepitant-Gruppe mit absoluten und relativen Werten miteinander verglichen. n = Anzahl der Probanden. P-Wert (engl.: probability value), n = Anzahl der Probanden. Bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen treten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen auf.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant-Gruppe N=60 n (%)	P-Wert
Erythem	0 (0)	2 (3,3)	0,4958
Kopfschmerzen	1 (1,7)	1 (1,7)	>0,9999
Schwitzen	1 (1,7)	2 (3,3)	>0,9999
Juckreiz	0 (0)	1 (1,7)	>0,9999
Obstipation	3 (5,0)	2 (3,3)	>0,9999
Symptome einer Neuropathie	0 (0)	0 (0)	>0,9999

3.5.6 Komplikationen einer Stammzelltransplantation

Die Komplikationen einer HSZT (siehe Tabelle 18) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen ($p > 0,05$).

Tabelle 18: Komplikationen einer Stammzelltransplantation

Komplikationen einer Stammzelltransplantation (U.S. NIH-NCI 2010) bezüglich GvHD (engl.: Graft versus host disease) Gesamtgrad 1-4 (nach Glucksberg et al., 1974), Abstoßung eines Transplantats (engl.: Graft Failure), Infektionen (fungale, virale, bakterielle), Venookklusive Verschlusskrankheit und Mukositis Grad IV (nach World Health Organization; WHO) Vergleich der beiden Studiengruppen (Kontrollgruppe $n=60$ und Fosaprepitant-Gruppe $n=60$) mit absoluten und relativen Werten. P-Wert (engl.: probability value), n = Anzahl der Probanden. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen ($p > 0,05$).

	Kontrollgruppe N=60 n (%)	Fosaprepitant-Gruppe N=60 n (%)	P-Wert
GvHD			
Gesamtgrad I	10 (16,7)	13 (21,7)	0,6435
Gesamtgrad II	4 (6,7)	2 (3,3)	0,6794
Gesamtgrad III	4 (6,7)	0 (0)	0,1187
Gesamtgrad IV	0 (0)	4 (6,7)	0,1187

Abstoßung (Graft failure)	8 (13,3)	2 (3,3)	0,946
Infektionen:			
Fungale Infektionen	10 (16,7)	15 (25,0)	0,3689
Virale Infektionen	35 (58,3)	37 (61,7)	0,8523
Bakterielle Infektionen	7 (11,7)	6 (10,0)	>0,9999
Veno-okklusive Verschlusskrank- heit	3 (5)	4 (6,7)	>0,9999
Mukositis IV°	31 (51,7)	42 (70,0)	0,0609

4 Diskussion

Trotz erheblicher Fortschritte bei der Anwendung moderner antiemetischer Medikamente gehört die Chemotherapie-induzierte Übelkeit mit Erbrechen für pädiatrische Patienten während einer onkologischen Behandlung zu den häufigsten und als besonders belastend empfundenen Nebenwirkungen (Basch et al., 2011b; Flank et al., 2017; Molassiotis et al., 2014). Dabei gilt insbesondere die Kontrolle der CINV während der Konditionierungs-Behandlung vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) als besonders herausfordernd. Ohne die Unterstützung durch eine antiemetische Prophylaxe kommt es in dieser Phase bei etwa 80% der jungen Patienten zu Übelkeit und Erbrechen (Barbounis et al., 1995; Kusnierczyk et al., 2002). Dabei können mehrere Faktoren zu der verstärkten Emetogenität beitragen. Myeloablative Therapien werden über mehrere aufeinanderfolgende Tage verabreicht, so dass die Patienten gleichzeitig von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen betroffen sein können (Kusnierczyk et al., 2002). Eine Vorgeschichte mit CINV während einer Bestrahlung oder Chemotherapie kann dann die Wahrscheinlichkeit von Übelkeit und Erbrechen während der Konditionierung erhöhen (Italian Group, 2000). Eine unkontrollierte CINV während einer HSZT kann zu erheblichen Flüssigkeitsverlusten, Mangelernährung, Elektrolytentgleisungen und einer erhöhten Morbidität führen. Angst und Unwohlsein der Transplantationspatienten und ihrer Familien können verstärkt werden und die Compliance negativ beeinflussen (Kusnierczyk et al., 2002; Koura et al., 1995).

Die Kontrolle der CINV ist ein wichtiger Bestandteil der Supportivtherapie während einer HSZT. Anhand von validierten Instrumenten zur Selbstbeurteilung und Bewertung des Schweregrads der Übelkeit wurde deutlich, dass die Kontrolle der akuten und der verzögerten CINV bei Kindern während einer myeloablativen Chemotherapie im Rahmen einer Konditionierung für eine HSZT trotz einer antiemetischen Prophylaxe nicht als ausreichend empfunden wurde (Flank et al., 2017). Eine vollständige Kontrolle der CINV (keine Übelkeit, kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation) konnte in

dieser Phase bisher nur bei wenigen jungen Patienten erreicht werden (Ballen et al., 2001; Duquette et al., 2011; Flank et al., 2017; Kusnierczyk et al., 2002).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die derzeitigen Empfehlungen der internationalen Leitlinienverbände zur antiemetischen Prophylaxe pädiatrischer Patienten in der Onkologie weiter optimiert und an die besonderen Bedürfnisse der jungen Patienten angepasst werden müssen.

Aprepitant und Fosaprepitant in der Pädiatrie

Einige Studien konnten bereits die gute antiemetische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aprepitant und Fosaprepitant während der Behandlung mit einer moderat- oder hoch-emetogenen Chemotherapie bei pädiatrischen Patienten zeigen (Kang et al., 2015; Radhakrishnan et al., 2019; Saito et al., 2019; Shillingburg and Biondo, 2014; Timaeus et al., 2018).

Kang et al. veröffentlichten 2015 eine Arbeit, in der sie im Rahmen einer randomisierten, doppel-verblindeten Phase III Studie insgesamt 302 Kinder mit einer malignen Erkrankung analysierten, die mit einer MEC oder HEC behandelt wurden. Das mediane Alter des Studienkollektivs lag bei 7 Jahren (Spannweite 0,5-17,8 Jahre). Die Patienten der Therapiegruppe erhielten eine antiemetische Prophylaxe mit Ondansetron und Aprepitant. Ondansetron und ein Placebo-Präparat wurde bei den Patienten der Kontrollgruppe verabreicht. Insgesamt wurden 152 Patienten in die Therapiegruppe und 150 Patienten in die Kontrollgruppe rekrutiert. Die Dosierung von Aprepitant wurde nach Patientenalter und –Gewicht in zwei Gruppen unterteilt. Kinder, zwischen sechs Monaten und jünger als 12 Jahren, wurden an Tag 1 mit 3,0 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (3,0 mg/kg) und einer Maximaldosis von 125 mg behandelt. An Tag 2 und 3 folgte jeweils eine berechnete Dosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht (maximal 80 mg). Die Kinder und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren erhielten 125 mg an Tag 1 und jeweils 80 mg an den Tagen 2 und 3. Die zusätzliche Gabe von Dexamethason war in beiden Gruppen erlaubt. Mit einem Anteil von 51% ($n=77$) in der Therapiegruppe und 26% ($n=39$) in der Kontrollgruppe, waren in der Therapiegruppe signifikant mehr ($p<0,0001$) Patienten vertreten, die

in der verzögerten Phase (25-120 h) der CINV eine vollständige Kontrolle (kein Erbrechen) erreichen konnten. Bei den häufigen Nebenwirkungen einer Tumorthherapie (Fieber in der Aplasie, Neutropenie und Anämie) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapiegruppe und der Kontrollgruppe. Laborveränderungen bezüglich der Leber- und Nierenwerte, sowie der Elektrolyte wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. (Kang et al., 2015).

Die orale Einnahme von Aprepitant stellt für Kinder oft eine große Herausforderung dar. Kleinkinder können Schwierigkeiten mit dem Schlucken der Tabletten haben. Auch klinische Nebenwirkungen einer Chemotherapie-Behandlung wie beispielsweise eine Mukositis oder CINV können die Einnahme zusätzlich erschweren (Cheng et al., 2008; Ethier et al., 2012; Wong, 2014). Die Gabe des intravenösen Prodrugs Fosaprepitant stellt für diese Patienten eine geeignete Alternative dar. Eine bioäquivalente Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Aprepitant und Fosaprepitant konnte in mehreren kontrollierten Studien mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden (Lasseter et al., 2007; Saito et al., 2013; Saito et al., 2019; Shillingburg and Biondo, 2014).

Der Einsatz von Fosaprepitant bei pädiatrischen Patienten wurde erstmals im Jahr 2014 in der Arbeit von Shillingburg und Biondo publiziert. Dabei wurden in einem Zeitraum von Februar 2009 bis Mai 2012 insgesamt 26 Patienten analysiert, die eine antiemetische Prophylaxe mit Aprepitant oder Fosaprepitant während der Behandlung mit MEC oder HEC erhalten haben. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 10,1 Jahren (Spannweite 11 Monate bis 17 Jahre). Mit Fosaprepitant wurden 7 der insgesamt 26 Studienteilnehmer behandelt. Diese waren im Median 14 Jahre alt (Spannweite 13 bis 17 Jahre). In dieser Studie ging es vor allem darum, die Verträglichkeit der beiden Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Fosaprepitant bei pädiatrischen Patienten zu bewerten. Beide Medikamente wurden von den Patienten gut und ohne unerwünschte Nebenwirkungen toleriert. Die Arbeit diente in der Folge als Grundlage zur Entwicklung einer gewichtsadaptierten Dosierungstabelle für die Anwendung von Aprepitant bei Kindern (Shillingburg and Biondo, 2014).

Im April 2018 erfolgte dann die erweiterte Zulassung durch die *US Food and Drug Administration* für die Anwendung von Fosaprepitant bei pädiatrische Patienten ab einem Alter von 6 Monaten (US Food and Drug Administration, 2018).

Timaeus et al. analysierten in einer monozentrischen retrospektiven Arbeit die Wirksamkeit von Fosaprepitant als antiemetische Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten während einer Chemotherapie. Dabei wurden insgesamt 35 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen zehn Monaten und 18 Jahren beobachtet. Die Patienten bekamen eine antiemetische Prophylaxe bestehend aus Ondansetron und Fosaprepitant (Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht, maximal 150 mg). Anhand der Patientenakten und einer telefonischen Befragung nach Entlassung konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Kontrolle der CINV (kein Erbrechen und kein Bedarf an einer zusätzlichen antiemetischen Medikation) bei 89% während der akuten Phase (<24 Stunden), bei 63% während der verzögerten Phase (25-120 Stunden) und bei 60% der Patienten während der akuten und der verzögerten Phase zusammen erreicht werden konnte. Von den insgesamt 10 Patienten, die an der telefonischen Nachbefragung teilnahmen, gaben 30% Erbrechen und 50% Übelkeit nach der stationären Entlassung an. Die Arbeit betrachtet mit 35 Patienten ein recht kleines Patientenkollektiv. Zudem wurde keine Kontrollgruppe als Vergleichskollektiv hinzugezogen (Timaeus et al., 2018).

Radhakrishnan et al. konnten im Rahmen einer größer angelegten randomisierten, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie die gute antiemetische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fosaprepitant bei pädiatrischen Patienten während der Behandlung mit einer hoch- oder moderat-emetogenen Chemotherapie bestätigen. Insgesamt wurden dabei 163 Kinder im Alter zwischen 1 und 12 Jahren rekrutiert. In die Therapiegruppe wurden davon 81 Patienten aufgenommen und erhielten eine antiemetische Prophylaxe aus i.v. Ondansetron (Dosierung von 0,15-0,3 mg/kg Körpergewicht, maximale Dosis 16 mg) und Dexamethason i.v. (Dosierung von 0,075 mg/kg Körpergewicht) sowie einer Gabe Fosaprepitant (Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht). Ondansetron und Dexamethason wurden nach Beendigung der Chemotherapie für weitere 48

Stunden oral verabreicht. In die Kontrollgruppe wurden 82 Kinder rekrutiert und anstelle der Einmalgabe Fosaprepitant mit einem Placebo-Präparat behandelt. Primär wurden die Patienten bestimmt, die während der verzögerten Phase (24-120h nach Chemotherapie) eine vollständige Kontrolle der CINV erreichen konnten. Die vollständige Kontrolle wurde definiert als kein Erbrechen, kein Würgen und keine Gaben zusätzlicher antiemetischer Bedarfsmedikation. Sekundär wurden die Patienten bestimmt, die während der akuten Phase (0-24 Stunden nach Chemotherapie) und während beider Phasen zusammen eine vollständige Kontrolle der CINV erreichen konnten. Eine Kontrolle der CINV war in der Therapiegruppe sowohl in der verzögerten Phase (79% zu 51%, $p < 0,001$), als auch in der akuten Phase der CINV (86% zu 60%, $p < 0,001$) und in beiden Phasen zusammen (70% zu 41%, $p < 0,001$) signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der Bedarf an einer zusätzlichen antiemetischen Bedarfsmedikation unterschied sich ebenfalls signifikant ($p = 0,0017$) mit 4% in der Therapiegruppe und 20% in der Kontrollgruppe. Damit konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Gabe Fosaprepitant, ergänzend zu Ondansetron und Dexamethason, die Kontrolle der CINV bei pädiatrischen Patienten, die mit MEC oder HEC behandelt wurden, signifikant verbessern konnte (Radhakrishnan et al. 2018).

Aufgrund der guten Ergebnisse hinsichtlich der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer antiemetischen Prophylaxe mit Fosaprepitant während der Behandlung mit MEC oder HEC bei erwachsenen onkologischen Patienten (Aapro et al., 2015; Celio et al., 2013; Clemmons et al., 2018) und Kindern (Radhakrishnan et al., 2019; Saito et al., 2019; Timaeus et al., 2018; Shillingburg and Biondo, 2014), wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen das antiemetische Prophylaxe-Regime im Jahr 2017 umgestellt. Ab diesem Zeitpunkt wurde den Patienten vor der ersten Applikation einer MEC oder HEC eine Einzeldosis Fosaprepitant (Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht) in Kombination mit Granisetron verabreicht.

In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung von Cabanillas Stanchi et al. wurden 83 Patienten im medianen Alter von 9 Jahren (Spannweite 2-17 Jahre) im Rahmen von 303 Chemotherapie-Zyklen mit MEC oder HEC analysiert.

41 Patienten wurden der Fosaprepitant-Gruppe zugeteilt und erhielten eine antiemetische Prophylaxe mit Fosaprepitant und Granisetron mit oder ohne Dexamethason. Den 42 Patienten der Kontrollgruppe wurde Granisetron mit oder ohne Dexamethason verabreicht. Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen der antiemetischen Prophylaxe unterschied sich nicht signifikant ($p > 0,05$) zwischen den beiden Studiengruppen. Bei der Fosaprepitant-Gruppe kam es in der akuten (23 zu 142 Ereignisse; $p < 0,0001$) und in der verzögerten (71 zu 255 Ereignisse; $p < 0,0001$) CINV-Phase zu signifikant weniger Erbrechens Ereignissen als in der Kontrollgruppe. Der Anteil der Chemotherapie-Zyklen, in denen die Patienten erbrechen mussten war in der Kontrollgruppe in der akuten (24% zu 45%; $p < 0,0001$) und in der verzögerten (28% zu 47%; $p < 0,0004$) CINV-Phase ebenfalls signifikant höher. Eine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation mit Dimenhydrinat wurde in der Kontrollgruppe (79 von 150; 52,7%) bei signifikant mehr ($p < 0,0001$) Chemotherapie-Zyklen als in der Fosaprepitant-Gruppe (45 von 153; 29,4%) benötigt (Cabanillas Stanchi et al., 2019).

Die Anwendung von Dexamethason ist aufgrund Bedenken hinsichtlich der Verteilung der Chemotherapie über die Blut-Hirn-Schranke, der Apoptose und möglicher Pilzinfektionen in einigen pädiatrischen Chemotherapie-Protokollen untersagt (Einhorn et al., 2017; Roila et al., 2016). Eine retrospektive Studie befasste sich daher mit einer antiemetischen Prophylaxe mit Fosaprepitant und Ondansetron ohne Dexamethason. In dieser Studie wurden 79 pädiatrische Patienten im medianen Alter von 8 Jahren (Spannweite 0,5 bis 17,9 Jahre) analysiert, die mit einer MEC oder HEC behandelt wurden. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine antiemetische Prophylaxe mit Ondansetron als eine Gewichtsadaptierte 24-stündige DTI. Kleinkinder mit 15 kg und weniger wurden mit 8 mg Ondansetron, Patienten zwischen 15 und 30 kg mit 16 mg, Kinder zwischen 30 und 45 kg mit 24 mg und alle mit einem Körpergewicht über 45 kg mit 32 mg Ondansetron am Tag bis 24 Stunden nach der Verabreichung der letzten i.v. Chemotherapie behandelt. Anschließend erhielten die Patienten je nach Körpergewicht Ondansetron (oral) mit 2 x 2-8 mg am Tag. Die Patienten der Fosaprepitant-Gruppe bekamen zusätzlich eine Einmalgabe Fosaprepitant in

einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht und maximal 150 mg am Tag. In die Kontrollgruppe wurden 39 Patienten und 40 Patienten in die Fosaprepitant-Gruppe eingeschlossen. Das emetogene Potential der verabreichten Chemotherapeutika unterschied sich nicht signifikant ($p=0,8812$) zwischen den beiden Studienkohorten. In der akuten CINV-Phase war der Anteil an Patienten mit Erbrechen in der Kontrollgruppe (66,7%) signifikant höher ($p=0,0005$) als in der Fosaprepitant-Gruppe (25%). Zudem war die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse in der Kontrollgruppe in der akuten Phase (88 Ereignisse) signifikant höher ($p<0,0001$) als in der Fosaprepitant-Gruppe (37 Ereignisse). In der verzögerten CINV-Phase war der Anteil an Patienten mit Erbrechen ebenfalls signifikant höher ($p=0,0017$) in der Kontrollgruppe (79,5%) als in der Fosaprepitant-Gruppe (42,5%). Mit 164 Ereignissen in der Kontrollgruppe, im Vergleich zu 103 Ereignissen in der Fosaprepitant-Gruppe, unterschied sich die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse in der verzögerten Phase ebenfalls signifikant ($p<0,0001$). Zudem war der Bedarf an einer zusätzlichen antiemetischen Medikation mit Dimenhydrinat in der Kontrollgruppe ($n=320$), im Vergleich zu den Patienten der Fosaprepitant-Gruppe ($n=198$), signifikant höher ($p<0,0001$). Bei den unerwünschten Nebenwirkungen einer antiemetischen Prophylaxe traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienkohorten auf ($p>0,05$) (Willier et al., 2019). Verglichen mit den Ergebnissen der Studie von Radhakrishnan et al. weisen in dieser Studie die Patienten der Kontrollgruppe, deutlich schlechtere Ergebnisse bei der Kontrolle der CINV auf. Diese sind vermutlich der antiemetischen Prophylaxe ohne Dexamethason zuzuschreiben. Dexamethason wird in der Studie von Radhakrishnan et al. als ein entscheidendes Element in der Kontrolle der CINV hervorgehoben. Ein Beleg, dass eine 24-stündige DTI mit Ondansetron die Effektivität verbessert und auf Dexamethason verzichtet werden kann, konnte nicht erbracht werden (Willier et al., 2019).

Ausführliche Studiendaten bezüglich der Anwendung von Fosaprepitant während einer HSZT bei Kindern sind derzeit nicht verfügbar. Im Rahmen einer Pilotstudie aus dem Jahr 2018 wurde erstmals die Anwendung von Fosaprepitant bei einem Patientenkollektiv von insgesamt fünf pädiatrischen Patienten wäh-

rend einer Stammzelltransplantation beschrieben. Diese Patienten erhielten Fosaprepitant, Kortikosteroide und Serotoninrezeptorantagonisten zur antiemetischen Prophylaxe. In dieser Arbeit wird eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit vor allem in der akuten Phase der CINV beschrieben. Ausführliche Daten wurden dabei nicht ausgeführt (Franco et al., 2018).

Betrachtet man die vorliegende Arbeit im Vergleich zu den anderen retrospektiven Studien, so ist dies die erste Anwendungsbeobachtung, welche die antiemetische Prophylaxe mit Granisetron (Kontrollgruppe) mit einer Behandlung mit Granisetron und einer zusätzlichen intravenösen Einmaldosis Fosaprepitant (Fosaprepitant-Gruppe) bei pädiatrischen Patienten während einer allogenen HSZT analysiert.

Verträglichkeit und Sicherheit

In der vorliegenden Studie erhielten die pädiatrischen Patienten Fosaprepitant in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht, angepasst an die empfohlene Dosis für Erwachsene (äquivalent zu 3-4 mg/kg Körpergewicht bei 40 – 60 kg Körpergewicht)(European Medicines Agency (EMA), 2022).

Signifikante Unterschiede bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen zwischen der Fosaprepitant- und der Kontrollgruppe traten nicht auf. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus veröffentlichten Studien (Radhakrishnan et al., 2019; Timaeus et al., 2018). Es musste kein Studienteilnehmer aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus der Studie ausgeschlossen werden (Cabanillas Stanchi et al., 2020). Klinische Nebenwirkungen, die mit der antiemetischen Therapie im Zusammenhang stehen könnten, traten selten auf. Neben Kopfschmerzen, Schwitzen und Juckreiz wurde von dem Auftreten eines Erythems und Obstipation berichtet. Die Angaben unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Kontroll- und der Fosaprepitant-Gruppe. Neurologische Nebenwirkungen wurden bei keinem der Studienpatienten beobachtet.

Aprepitant und Fosaprepitant sind sowohl Substrat, als auch moderater Induktor und Inhibitor des Cytochrom-P450 Enzyms 3A4 (CYP3A4) und können bei der

gleichzeitigen Gabe von anderen Cyp3A4-Substraten (z.B. Cyclophosphamid, Glukokortikoide, Benzodiazepine) zu einer erhöhten Konzentration im Blut führen. Dies kann die Toxizität steigern und die Wirksamkeit des verabreichten Agens negativ beeinflussen (Patel et al., 2017a). In dieser Arbeit wurden keine Medikamenten-Spiegel im Blut von zeitgleich verabreichten Medikamenten (Cyclophosphamid, Methylprednisolon) bewertet (Cabanillas Stanchi et al., 2020). Es wurden keine Arzneimittel-Interaktionen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet, wie in vorangegangenen Studien beschrieben (Grunberg et al., 2011; Okumura et al., 2017; Radhakrishnan et al., 2019; Saito et al., 2013). Hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Leber- und Nierenparameter sowie auf die Serumelektrolyte unterschieden sich die beiden Studiengruppen nicht signifikant. Einzig ein Anstieg des direkten Bilirubins über das 1,5-fache der Norm war in der Kontrollgruppe bei signifikant mehr Patienten im Vergleich zur Fosaprepitant-Gruppe zu verzeichnen (33,3% zu 15,0%; $p=0,0319$). Dieser Anstieg war vermutlich am ehesten der verabreichten Chemotherapeutika (insbesondere Melphalan und Busulfan) zuzuschreiben, welche etwas häufiger an die Patienten der Kontrollgruppe verabreicht wurden. Ein signifikanter Unterschied beim Anteil der Patienten, die mit Busulfan und Melphalan behandelt wurden, war zwischen den beiden Studienkohorten jedoch nicht zu verzeichnen.

Wirksamkeit

Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass eine antiemetische Prophylaxe mit einer Einmaldosis Fosaprepitant sowohl den Anteil der Patienten mit Erbrechen, als auch die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse während einer moderat- oder hoch-emetogenen Konditionierung signifikant reduzieren konnte (Cabanillas Stanchi et al., 2020).

Während einer Konditionierung mit MEC war in der Kontrollgruppe der Anteil der Patienten mit Erbrechen signifikant höher, verglichen mit der Fosaprepitant-Gruppe während der akuten Phase (58,6% zu 25,0%; $p=0,0156$), der ersten verzögerten Phase (93,1% zu 57,1%; $p=0,002$), sowie über alle drei CINV-Phasen (41,4% zu 9,4%; $p=0,0148$) hinweg.

Während einer Konditionierung mit HEC wurden in der Kontrollgruppe in der akuten Phase (32,3% zu 9,4%; $p=0,0319$) und über alle CINV-Phasen hinweg (25,8% zu 3,1%; $p=0,0127$) signifikant mehr Patienten registriert, die erbrochen hatten.

Die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse während aller CINV-Phasen war in der Kontrollgruppe, sowohl während der Konditionierung mit MEC (269 zu 136; $p<0,0001$), als auch mit HEC (241 zu 99; $p<0,0001$) signifikant höher als in der Fosaprepitant-Gruppe.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie handelt, sind die Schlussfolgerungen, die sich aus den Ergebnissen ermitteln lassen, begrenzt. Die Wirksamkeit der antiemetischen Prophylaxe wurde anhand der Erbrechens-Ereignisse analysiert. Die komplette Kontrolle der Übelkeit wurde definiert als kein Erbrechen und kein zusätzlicher Bedarf einer antiemetischen Bedarfsmedikation. Bei der Anzahl der Patienten, die eine komplette Kontrolle der CINV erreichen konnten, unterschieden sich die beiden Studiengruppen nicht signifikant während einer Konditionierung mit MEC oder HEC.

Hinsichtlich des zusätzlichen Bedarfs einer antiemetischen Medikation mit Dimenhydrinat, Metoclopramid oder Levomepromazin konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden. Weder die Anzahl der verabreichten Gaben, noch der Anteil an Patienten mit einer zusätzlichen Bedarfsmedikation unterschied sich signifikant zwischen den beiden Studienkohorten. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Fosaprepitant eine stärkere Wirkung auf das Erbrechen und weniger auf die Übelkeit der Patienten zeigt.

Wirksamkeit hinsichtlich der Transplantationsart

Betrachtet man die Fosaprepitant-Gruppe und die Kontrollgruppe hinsichtlich der Transplantationsart, so unterschied sich die Anzahl der Patienten, die eine haploidente HSZT oder ein Transplantat von einem passenden Fremdspender (MUD) erhielten, nicht signifikant zwischen den beiden Studienkohorten. Der Anteil der Patienten, die ein Transplantat von einem haploidenten Spender er-

hielten, war in der Kontrollgruppe bei 41,7% ($n=25$) und in der Fosaprepitant-Gruppe bei 40,0% ($n=24$) ($p>0,9999$). Ein Transplantat von einem passenden Fremdspender wurde in der Kontrollgruppe anteilig an 38,3% ($n=23$) und in der Fosaprepitant-Gruppe an 45,0% ($n=27$) der Patienten verabreicht ($p=0,5788$). Vergleicht man jedoch die Konditionierungs-Behandlung unter Berücksichtigung der Transplantationsart (haploident oder allogene von einem passenden Fremdspender), so fällt auf, dass sich dabei die eingesetzten Medikamente deutlich unterscheiden (Cabanillas Stanichi et al., 2020).

Die Patienten, die eine haploidente HSZT mit einem T-Zell-depletierten Transplantat erhielten, wurden zunächst mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Methylprednisolon behandelt. Im Anschluss daran startete die Konditionierungs-Chemotherapie mit Fludarabin, welches laut POGO als moderat-emetogen eingestuft wird (Dupuis et al., 2011).

Im Vergleich dazu wurde den Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen, die eine allogene HSZT mit einem Transplantat von einem passenden Fremdspender (MUD) erhalten haben, ATG und Methylprednisolon zeitgleich mit einer emetogenen Chemotherapie verabreicht. Obwohl dadurch eine verlängerte Gabe Methylprednisolon stattfand, konnte keine spezifische antiemetische Wirkung im Vergleich zu den haploident transplantierten Patienten festgestellt werden. Jedoch war bei den Patienten, die sich einer allogenen HSZT von einem MUD/MFD unterzogen hatten, der Anteil der Patienten mit Erbrechen in der Fosaprepitant-Gruppe in allen CINV-Phasen signifikant geringer, während sich der Anteil der Patienten mit Erbrechen bei den haploident transplantierten Patienten nicht signifikant zwischen der Fosaprepitant- und der Kontrollgruppe unterschied.

Die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse war mit Fosaprepitant, sowohl bei den haploident (98 zu 198; $p<0,0001$), als auch bei den allogenen von einem MUD/MFD transplantierten Patienten (137 zu 313; $p<0,0001$) in allen CINV-Phasen signifikant niedriger, als in der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich des zusätzlichen Bedarfs einer antiemetischen Medikation mit Dimenhydrinat, Metoclopramid oder Levomepromazin konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden.

Verglichen mit den Ergebnissen der Studie von Radhakrishnan et al. fiel auf, dass die CINV-Kontrollraten in dieser Arbeit deutlich niedriger waren, da kein zusätzlicher antiemetischer Effekt durch die verlängerte Gabe von Methylprednisolon während der Behandlung mit MEC oder HEC erzielt werden konnte. Bei der Kontrolle der CINV wurde in der Studie von Radhakrishnan et al. die Gabe von Dexamethason als ein entscheidendes Element hervorgehoben (Radhakrishnan et al., 2019).

Zukünftig sind weitere prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien erforderlich, um die vorliegenden Ergebnisse zu bewerten und die Evidenz der Ergebnisse zu erhöhen.

Leitlinienempfehlungen

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine antiemetische Prophylaxe aus Kortikosteroiden, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zu den drei wichtigsten Medikamentengruppen gehören, die eine verbesserte Kontrolle der CINV während einer emetogenen Chemotherapie bewirken können (Beelen et al., 2016). In den klinischen Leitlinien für pädiatrische Patienten wurde eine Empfehlung für den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant) erst im Jahr 2013 aufgenommen. Dabei wurde die Anwendung von Aprepitant auf Kinder beschränkt, die 12 Jahre und älter sind, und eine hoch-emetogene Chemotherapie erhalten (Dupuis et al., 2013). In der überarbeiteten Fassung der MASCC/ESMO Richtlinie aus dem Jahr 2017 wurde die Alterseinschränkung (ab 12 Jahren) aufgehoben und eine zusätzliche Empfehlung für Aprepitant bei Kindern, die eine MEC erhalten und kein Dexamethason erhalten dürfen, ergänzt (Dupuis et al., 2017; Patel et al., 2017b). Eine antiemetische Prophylaxe mit Fosaprepitant während einer MEC oder HEC wird bisher nicht für pädiatrische Patienten von den internationalen

klinischen Leitlinien empfohlen (Dupuis et al., 2017; Radhakrishnan et al., 2019; Dupuis et al., 2013; Hesketh et al., 2020).

In ihrer aktuellen Version aus dem Jahr 2019 wurde der 5-HT₃-Rezeptorantagonist Palonosetron mit in die Empfehlungen aufgenommen (Paw Cho Sing et al., 2019). Zudem wurde die Emetogenität einzelner Chemotherapeutika für pädiatrische Patienten angepasst (siehe Tabelle 19: Aktuelle POGO-Klassifikation im Anhang). Zum Zeitpunkt der Auswertung der in dieser Arbeit beschriebenen Studie, wurde zur Einstufung der Emetogenität der einzelnen Chemotherapeutika die POGO Leitlinie aus dem Jahr 2013 verwendet. Darin wurde Busulfan i.v. als moderat-emetogen eingestuft (Dupuis et al., 2013). In der aktuellen Version der Leitlinie der kanadischen *Pediatric Oncology Group of Ontario* wird Busulfan i.v. hingegen als hoch-emetogen bewertet (Paw Cho Sing et al., 2019; Sherani et al., 2019). Mit 23,3% ($n=14$) in der Kontrollgruppe und 20,0% ($n=12$) in der Fosaprepitant-Gruppe unterschied sich der Anteil an Patienten, die Busulfan i.v. erhalten haben nicht signifikant ($p=0,825$) zwischen den beiden Studiengruppen.

Schlussfolgerung und Ausblick

Vergleicht man diese Arbeit mit bisher veröffentlichten Daten zu erwachsenen Patienten, die sich einer HSZT unterzogen haben, und zu pädiatrischen Patienten, die eine moderat oder hoch-emetogene Chemotherapie erhalten haben (Grunberg et al. 2011; Radhakrishnan et al. 2018), so konnten die vorliegenden Ergebnisse ebenfalls den Vorteil einer antiemetischen Prophylaxe durch die Zugabe von Fosaprepitant belegen. Diese Arbeit beschreibt die Anwendung von Fosaprepitant bei Kindern die sich einer allogenen HSZT unterziehen. Dabei erfolgte eine Auswertung bezüglich der Emetogenität (moderat- oder hoch-emetogen) der einzelnen Konditionierungs-Regime und eine Auswertung bezüglich der Wirksamkeit einer antiemetischen Prophylaxe unter Berücksichtigung der Transplantationsart (haploident und allogene von einem passenden Fremdspender).

Um die Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen für Kinder und Jugendliche während einer Konditionierungs-Behandlung vor einer HSZT weiter zu verbessern und damit die Lebensqualität und den Behandlungserfolg positiv zu beeinflussen, werden weitere größer angelegte, prospektive Studien benötigt.

Dabei sollte berücksichtigt werden, dass sich die Emetogenität einer Therapie nicht ausschließlich mit dem Erbrechen und der Anzahl bzw. dem Zeitpunkt des Erbrechens zuverlässig feststellen lässt. Auch das subjektive Empfinden von Übelkeit spielt eine wesentliche Rolle und sollte in weiteren prospektiven Studien, zu den objektiv messbaren Parametern als geeignetes Instrument ergänzt werden, um Übelkeit und Unwohlsein der Patienten festzustellen und zu erfassen.

5 Zusammenfassung

Die Chemotherapie-induzierte Übelkeit mit Erbrechen (*engl.: chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV*) stellt für Kinder und Jugendliche während der Konditionierungs-Behandlung für eine allogene hämatologische Stammzelltransplantation (HSZT) eine hohe Belastung dar. Aufgrund guter Ergebnisse bei der antiemetischen Prophylaxe-Therapie mit Fosaprepitant bei Erwachsenen während einer Stammzelltransplantation und Einzelheilversuchen bei Kindern während einer moderat- oder hoch-emetogenen Chemotherapie, war das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer antiemetischen Prophylaxe mit Fosaprepitant und Granisetron mit einer antiemetischen Mono-Prophylaxe aus Granisetron während der Konditionierungs-Behandlung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) bei pädiatrischen Patienten zu vergleichen.

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden insgesamt 120 pädiatrische Patienten mit einem medianen Alter von 11,8 Jahren mit malignen und nicht-malignen hämato-,onkologischen Grunderkrankungen verglichen, die sich einer moderat oder hoch-emetogenen Konditionierungs-Behandlung für eine HSZT unterzogen haben. Das emetogene Potential der Chemotherapeutika wurde anhand der Klassifikation der *Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)* eingestuft. In die Kontrollgruppe wurden dabei 60 Patienten zugeteilt. Diese erhielten eine antiemetische Mono-Prophylaxe mit Granisetron (Dosierung: 2 x 40 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht am Tag ($\mu\text{g}/(\text{kgKGxd})$; maximale Dosis 2 mal 3 Milligramm (mg)) über die gesamte Dauer der Konditionierungsbehandlung. Zusätzlich zur antiemetischen Prophylaxe mit Granisetron wurde den 60 Patienten der Fosaprepitant-Gruppe eine Einmaldosis Fosaprepitant (Dosierung: 4 mg/kgKG; maximale Dosis 150 mg) intravenös mindestens eine Stunde vor Beginn der Konditionierungs-Chemotherapie verabreicht.

Dexamethason als zusätzliche antiemetische Prophylaxe war in beiden Studiengruppen untersagt. Eine antiemetische Bedarfsmedikation mit Metoclopramid, Dimenhydrinat oder Levomepromazin war für alle Studienteilnehmer erlaubt.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden antiemetischen Prophylaxe-Schemata wurde analysiert und verglichen. Dabei wurden das emetogene Potential der verabreichten Chemotherapie (moderat- oder hochemetogen), die Transplantationsart (haploident oder allogene von einem passenden Fremd- oder Familienspender) und die Phasen der CINV (akute: 0-24 Stunden, erste verzögerte: >24- 120 Stunden, zweite verzögerte: >120-240 Stunden und alle drei CINV-Phasen: 0-240 Stunden) berücksichtigt und verglichen.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine antiemetische Prophylaxe mit einer Einzeldosis Fosaprepitant sowohl den Anteil der Patienten mit Erbrechen, als auch die Anzahl der Erbrechens-Ereignisse während einer moderat- oder hochemetogenen Konditionierung signifikant reduzieren konnte. Dabei unterschieden sich unerwünschte Labor- und klinische Nebenwirkungen nicht signifikant zwischen den beiden Studienkohorten ($p > 0,05$). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die auf die antiemetische Prophylaxe zurückzuführen waren, traten selten auf und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen ($p > 0,05$). Es kam zu keinem Therapie-assoziierten Todesfall.

In Zusammenschau aller vorliegenden Ergebnisse, konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass eine antiemetische Prophylaxe mit Fosaprepitant und Granisetron gut verträglich, sicher und wirksam ist. Pädiatrische Patienten, die sich einer allogenen HSZT unterzogen haben, konnten von einer zusätzlichen Einzeldosis Fosaprepitant vor Behandlung mit einer moderat- oder hochemetogenen Chemotherapie profitieren. Diese Ergebnisse stimmten mit bisherigen Studien bei erwachsenen Patienten während einer allogenen HSZT und bei Kindern und Jugendlichen während der Behandlung mit einer moderat- oder hochemetogenen Chemotherapie überein.

Die Anzahl der Patienten, die eine komplette Kontrolle der CINV (kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Bedarfsmedikation) erreichen konnten, unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen während einer Konditionierung mit moderat- oder hochemetogener Chemotherapie.

rapie. Zudem konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des zusätzlichen Bedarfs einer antiemetischen Bedarfsmedikation mit Metoclopramid, Dimenhydrinat oder Levomepromazin festgestellt werden. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass Fosaprepitant eine stärkere Wirkung auf das Erbrechen und weniger auf die Übelkeit der Patienten zeigt.

Die Kontrolle der Chemotherapie- induzierten Übelkeit mit Erbrechen während einer Konditionierungs-Behandlung vor einer HSZT gilt bei pädiatrischen Patienten als besonders herausfordernd. Um die Lebensqualität und den Behandlungserfolg für die jungen Patienten positiv zu beeinflussen, sollte eine ausreichende antiemetische Prophylaxe angestrebt werden. Dafür werden zukünftig weitere größer angelegte, prospektive Studien benötigt. Neben den objektiv messbaren Parametern, wie der Anzahl und dem Zeitpunkt des Erbrechens, sollte dabei das subjektive Empfinden von Übelkeit mit validierten pädiatrischen Instrumenten zur Selbsteinschätzung objektiviert und berücksichtigt werden.

6 Literaturverzeichnis

- AAPRO, M., CARIDES, A., RAPOPORT, B. L., SCHMOLL, H. J., ZHANG, L. & WARR, D. 2015. Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety. *The oncologist*, 20, 450-458.
- AAPRO, M. S. & ALBERTS, D. S. 1981. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 7, 11-14.
- ANDREWS, P., DAVIS, C., BINGHAM, S., DAVIDSON, H., HAWTHORN, J. & MASKELL, L. 1990. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 68, 325-345.
- BACIGALUPO, A., BALLEEN, K., RIZZO, D., GIRALT, S., LAZARUS, H., HO, V., APPERLEY, J., SLAVIN, S., PASQUINI, M., SANDMAIER, B.-M., BARRETT, J., BLAISE, D., LOWSKI, R. & HOROWITZ, M. 2009. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15, 1628-1633.
- BADEN-WÜRTTEMBERG, L. vom 12.6. 2018. URL: <http://www.landesrecht-bw.de/jportal>.
- BAKER, K. S., BRESTERS, D. & SANDE, J. E. 2010. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Pediatric clinics of North America*, 57, 323-342.
- BALLEEN, K. K., HESKETH, A., HEYES, C., BECKER, P. S., EMMONS, R. V., FOGARTY, K., LAPOINTE, J., LIU, Q., HSIEH, C.-C. & HESKETH, P. J. 2001. Prospective evaluation of antiemetic outcome following high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *Bone marrow transplantation*, 28, 1061-1066.
- BARBOUNIS, V., KOUMAKIS, G., VASSILOMANOLAKIS, M., HATZICHRISTOU, H., TSOUSIS, S. & EFREMIDIS, A. 1995. A phase II study of ondansetron as antiemetic prophylaxis in patients receiving high-dose polychemotherapy and stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 3, 301-306.
- BARON, F., LABOPIN, M., NIEDERWIESER, D., VIGOUROUX, S., CORNELISSEN, J. J., MALM, C., VINDELOV, L. L., BLAISE, D., JANSSEN, J. J. W. M., PETERSEN, E., SOCIÉ, G., NAGLER, A., ROCHA, V. & MOHTY, M. 2012. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*, 26, 2462-2468.
- BASAK, G. W. 2019. Gastrointestinal Complications. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*.

- BASCH, E., PRESTRUD, A. A., HESKETH, P. J., KRIS, M. G., FEYER, P. C., SOMERFIELD, M. R., CHESNEY, M., CLARK-SNOW, R. A., FLAHERTY, A. M., FREUNDLICH, B., MORROW, G., RAO, K. V., SCHWARTZ, R. & LYMAN, G. H. 2011. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 4189-4198.
- BEELEN, D. W., BETHGE, W., BRECHT, A. & KRÖGER, N. 2016. 8. AKUTE KOMPLIKATIONEN UND SUPPORTIVE MASSNAHMEN (MIT AUSNAHME VON INFEKTIONEN UND GVHD).
- BLOECHL-DAUM, B., DEUSON, R. R., MAVROS, P., HANSEN, M. & HERRSTEDT, J. 2006. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *Journal of clinical oncology*, 24, 4472-4478.
- BLUM, R. A., MAJUMDAR, A., MCCREA, J., BUSILLO, J., ORLOWSKI, L. H., PANEBIANCO, D., HESNEY, M., PETTY, K. J., GOLDBERG, M. R. & MURPHY, M. G. 2003. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clinical therapeutics*, 25, 1407-1419.
- BORISON, H. L. 1989. Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Progress in neurobiology*, 32, 351-390.
- BOSK, A., GROLL, A. H. & HUFNAGEL, M. 2015. *Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. AWMF-Register Nr. 024-025 (Stand: 12/2015)* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025I_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf [Accessed 12.03.2022].
- CABANILLAS STANCHI, K. M., EBINGER, M., HARTMANN, U., QUEUDEVILLE, M., FEUCHT, J., OST, M., KOCH, M.-S., MALAVAL, C., MEZGER, M. & SCHOBER, S. 2019. Efficacy, safety and feasibility of antiemetic prophylaxis with fosaprepitant, granisetron and dexamethasone in pediatric patients with hemato-oncological malignancies. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 3439.
- CABANILLAS STANCHI, K. M., VEK, J., SCHLEGEL, P., RUPPRECHT, J. V., FLAADT, T., WEBER, S., MICHAELIS, S., LANG, P., HANDGRETINGER, R. & DÖRING, M. 2020. Antiemetic prophylaxis with fosaprepitant and granisetron in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 146, 1089-1100.
- CABANILLAS STANCHI, K. M., WILLIER, S., VEK, J., SCHLEGEL, P., QUEUDEVILLE, M., RIEFLIN, N., KLAUS, V., GANSEL, M., RUPPRECHT, J. V. & FLAADT, T. 2020. Antiemetic prophylaxis with fosaprepitant and 5-HT₃-receptor antagonists in pediatric patients

- undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3915.
- CAMPOS, D., PEREIRA, J. R., REINHARDT, R. R., CARRACEDO, C., POLI, S., VOGEL, C., MARTINEZ-CEDILLO, J., ERAZO, A., WITTEICH, J. & ERIKSSON, L.-O. 2001. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *Journal of clinical oncology*, 19, 1759-1767.
- CELIO, L., RICCHINI, F. & DE BRAUD, F. 2013. Safety, efficacy, and patient acceptability of single-dose fosaprepitant regimen for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Patient preference and adherence*, 7, 391.
- CHENG, K. K., GOGGINS, W. B., LEE, V. W. & THOMPSON, D. R. 2008. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study. *Oral oncology*, 44, 1019-1025.
- CLEMMONS, A. B., ORR, J., ANDRICK, B., GANDHI, A., SPORTES, C. & DEREMER, D. 2018. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of fosaprepitant, ondansetron, dexamethasone (FOND) versus FOND plus olanzapine (FOND-O) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with hematologic malignancies receiving highly emetogenic chemotherapy and hematopoietic cell transplantation regimens: the FOND-O trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24, 2065-2071.
- COATES, A., ABRAHAM, S., KAYE, S. B., SOWERBUTTS, T., FREWIN, C., FOX, R. & TATTERSALL, M. 1983. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 19, 203-208.
- COHEN, L., DE MOOR, C. A., EISENBERG, P., MING, E. E. & HU, H. 2007. Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Supportive care in cancer*, 15, 497-503.
- DE BOER-DENNERT, M., DE WIT, R., SCHMITZ, P. & DJONTONO, J. 1997. vBeurden V., Stoter G., Verweij J. *Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists*. *British Journal of Cancer*, 76, 1055-1061.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF. 2020. *Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020* [Online]. Available: <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> [Accessed 27.04.2021].
- DIX, D., CELLOT, S., PRICE, V., GILLMEISTER, B., ETHIER, M.-C., JOHNSTON, D. L., LEWIS, V., MICHON, B., MITCHELL, D. & STOBART, K. 2012. Association between corticosteroids and infection, sepsis, and infectious death in pediatric acute myeloid leukemia

- (AML): results from the Canadian infections in AML research group. *Clinical infectious diseases*, 55, 1608-1614.
- DONNELLY, J. P., CHEN, S. C., KAUFFMAN, C. A., STEINBACH, W. J., BADDLEY, J. W., VERWEIJ, P. E., CLANCY, C. J., WINGARD, J. R., LOCKHART, S. R. & GROLL, A. H. 2020. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, 71, 1367-1376.
- DUFFY, R. A., VARTY, G. B., MORGAN, C. A. & LACHOWICZ, J. E. 2002. Correlation of neurokinin (NK) 1 receptor occupancy in gerbil striatum with behavioral effects of NK1 antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301, 536-542.
- DUPUIS, L. L., BOODHAN, S., HOLDSWORTH, M., ROBINSON, P. D., HAIN, R., PORTWINE, C., O'SHAUGHNESSY, E. & SUNG, L. 2013. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatric blood & cancer*, 60, 1073-1082.
- DUPUIS, L. L., BOODHAN, S., SUNG, L., PORTWINE, C., HAIN, R., MCCARTHY, P. & HOLDSWORTH, M. 2011. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatric blood & cancer*, 57, 191-198.
- DUPUIS, L. L. & NATHAN, P. C. 2003. Options for the prevention and management of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Pediatric Drugs*, 5, 597-613.
- DUPUIS, L. L. & NATHAN, P. C. 2010. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy. *Pediatric Drugs*, 12, 51-61.
- DUPUIS, L. L., SUNG, L., MOLASSIOTIS, A., ORSEY, A. D., TISSING, W. & VAN DE WETERING, M. 2017. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Supportive care in cancer*, 25, 323-331.
- DUPUIS, L. L., SUNG, L., MOLASSIOTIS, A., ORSEY, A. D., TISSING, W. & VAN DE WETERING, M. 2017. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Supportive care in cancer*, 25, 323-331.
- DUQUETTE, D., ADAM, J.-P., GOULET, D. & DELAGE, R. 2011. Retrospective analysis of the efficacy of antiemetic prophylaxis in different preparative regimens for autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17, S282.

- EINHORN, L. H., RAPOPORT, B., NAVARI, R. M., HERRSTEDT, J. & BRAMES, M. J. 2017. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*, 25, 303-308.
- ERDMANN, F., KAATSCH, P., GRABOW, D. & SPIX, C. 2020. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University
- ETHIER, M.-C., REGIER, D. A., TOMLINSON, D., JUDD, P., DOYLE, J., GASSAS, A., NAQVI, A. & SUNG, L. 2012. Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer. *Supportive Care in Cancer*, 20, 1771-1777.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), C. F. M. P. F. H. U. C. 2022. *Assessment report Ivemend - Procedure No. EMEA/H/C/000743/III/0037* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ivemend-h-c-743-ii-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Accessed].
- FAY, M. P. 2010. Two-sided exact tests and matching confidence intervals for discrete data. *R J.*, 2, 53.
- FERNANDEZ, E., PEREZ, R., HERNANDEZ, A., TEJADA, P., ARTETA, M. & RAMOS, J. T. 2011. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, 3, 53-72.
- FERRARA, J., LEVINE, J., REDDY, P. & E., H. 2009. Graft-versus-host disease. *The Lancet*, 373, 1550-1561.
- FERRARA, J. L. & DEEG, H. J. 1991. Graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine*, 324, 667-674.
- FEYER, P., JAHN, F. & JORDAN, K. 2015. Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting. *BioMed Research International*, 2015, 893013.
- FEYER, P. C., MARANZANO, E., MOLASSIOTIS, A., ROILA, F., CLARK-SNOW, R. A. & JORDAN, K. 2011. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009. *Supportive Care in Cancer*, 19, 5-14.
- FLANK, J., SPARAVALO, J., VOL, H., HAGEN, L., STUHLER, R., CHONG, D., COURTNEY, S., DOYLE, J. J., GASSAS, A., SCHECHTER, T. & DUPUIS, L. L. 2017. The burden of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children receiving hematopoietic stem cell transplantation conditioning: a prospective study. *Bone Marrow Transplantation*, 52, 1294-1299.

- FRANCO, K. A., ELDER, J. J. & GULLEY, S. L. 2018. Initial Characterization of Fosaprepitant Use in Antiemetic Regimens for Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24, S339.
- GADNER, H., GAEDICKE, G. & NIEMEYER, C. 2006. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- GLUCKSBERG, H., STORB, R., FEFER, A., BUCKNER, C., NEIMAN, P., CLIFT, R., LERNER, K. & THOMAS, E. 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donor, s. *Transplantation*, 18, 295-304.
- GOLDSTEIN, B., GIROIR, B. & RANDOLPH, A. 2005. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*, 6, 2-8.
- GOODIN, S. & CUNNINGHAM, R. 2002. 5-HT₃-receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile. *The Oncologist*, 7, 424-436.
- GRALLA, R. 1993. Current issues in the management of nausea and vomiting. *Annals of oncology*, 4, S3-S7.
- GRALLA, R. J., OSOBA, D., KRIS, M. G., KIRKBRIDE, P., HESKETH, P. J., CHINNERY, L. W., CLARK-SNOW, R., GILL, D. P., GROSHEN, S. & GRUNBERG, S. 1999. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 2971-2994.
- GROLL, A. H., CASTAGNOLA, E., CESARO, S., DALLE, J.-H., ENGELHARD, D., HOPE, W., ROILIDES, E., STYCZYNSKI, J., WARRIS, A. & LEHRNBECHER, T. 2014. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet Oncology*, 15, e327-e340.
- GRUNBERG, S. 2007. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Annals of Oncology*, 18, 233-240.
- GRUNBERG, S., CHUA, D., MARU, A., DINIS, J., DEVANDRY, S., BOICE, J. A., HARDWICK, J. S., BECKFORD, E., TAYLOR, A. & CARIDES, A. 2011. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol—EASE. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 1495-1501.
- GRUNBERG, S. M., DEUSON, R. R., MAVROS, P., GELING, O., HANSEN, M., CRUCIANI, G., DANIELE, B., DE POUVOURVILLE, G., RUBENSTEIN, E. B. & DAUGAARD, G. 2004. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics: Perception versus reality. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American*

- Cancer Society*, 100, 2261-2668.
- GUENDISCH, S., BOECKELER, E., BEHREND, U., AMTMANN, E., EHRHARDT, H. & JEREMIAS, I. 2012. Glucocorticoids augment survival and proliferation of tumor cells. *Anti-cancer research*, 32, 4251-4261.
- GUPTA, K., WALTON, R. & KATARIA, S. 2021. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer treatment and research communications*, 26, 100278.
- GYURKOCZA, B. & SANDMAIER, B. M. 2014. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*, 124, 344-353.
- HAGEL, S., PLETZ, M., BRUNKHORST, F., SEIFERT, H. & KERN, W. 2013. Bakteriämie und Sepsis. *Der Internist*, 54, 399-407.
- HALE, J. J., MILLS, S. G., MACCOSS, M., DORN, C. P., FINKE, P. E., BUDHU, R. J., REAMER, R. A., HUSKEY, S.-E. W., LUFFER-ATLAS, D. & DEAN, B. J. 2000. Phosphorylated morpholine acetal human neurokinin-1 receptor antagonists as water-soluble prodrugs. *Journal of medicinal chemistry*, 43, 1234-1241.
- HANDGRETINGER, R., SCHUMM, M., LANG, P., GREIL, J., REITER, A., BADER, P., NIETHAMMER, D. & KLINGEBIEL, T. 1999. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 872, 351-362.
- HARRIS, A. C., YOUNG, R., DEVINE, S., HOGAN, W. J., AYUK, F., BUNWORASATE, U., CHANSWANGPHUWANA, C., EFEBERA, Y. A., HOLLER, E. & LITZOW, M. 2016. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 4-10.
- HEALTH, U. D. O. & SERVICES, H. 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4. 03. *US Department of Health and Human Services, Washington, DC*.
- HEMMATI, P. 2018. Allogene Stammzelltransplantation klinische Praxis und Perspektiven. *best practice onkologie*, 128-135.
- HESKETH, P., HARVEY, W., HARKER, W., BECK, T., RYAN, T., BRICKER, L., KISH, J., MURPHY, W., HAINSWORTH, J. & HALEY, B. 1994. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. *Journal of clinical oncology*, 12, 596-600.
- HESKETH, P., VAN BELLE, S., AAPRO, M., TATTERSALL, F., NAYLOR, R., HARGREAVES, R., CARIDES, A., EVANS, J. & HORGAN, K. 2003. Differential involvement of neuro-

- transmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *European journal of cancer*, 39, 1074-1080.
- HESKETH, P. J. 1999. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *The oncologist*, 4, 191-196.
- HESKETH, P. J. 2008. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*, 358, 2482-2494.
- HESKETH, P. J., GRUNBERG, S. M., GRALLA, R. J., WARR, D. G., ROILA, F., DE WIT, R., CHAWLA, S. P., CARIDES, A. D., IANUS, J. & ELMER, M. E. 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. *Journal of clinical oncology*, 21, 4112-4119.
- HESKETH, P. J., KRIS, M. G., BASCH, E., BOHLKE, K., BARBOUR, S. Y., CLARK-SNOW, R. A., DANSO, M. A., DENNIS, K., DUPUIS, L. L. & DUSSETZINA, S. B. 2020. Antiemetics: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 2782-2797.
- HOLDSWORTH, M. T., RAISCH, D. W. & FROST, J. 2006. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer*, 106, 931-940.
- HOROWITZ, M. M., GALE, R., SONDEL, P. M., GOLDMAN, J. M., KERSEY, J., KOLB, H.-J., RIMM, A. A., RINGDÉN, O., ROZMAN, C. & SPECK, B. 1990. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75, 555-62.
- IOANNIDIS, J., HESKETH, P. J. & LAU, J. 2000. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK).
- ITALIAN GROUP, F. A. R. 2000. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 342, 1554-1559.
- JAHN, F., FEYER, P. & JORDAN, K. 2012. Antiemetische Prophylaxe und Therapie bei chemo- und radiotherapieinduzierter Nausea und Emesis. *best practice onkologie*, 7, 38-51.
- JAHN, F., FEYER, P. & JORDAN, K. 2012. Antiemetische Prophylaxe und Therapie bei chemo- und radiotherapieinduzierter Nausea und Emesis. *best practice onkologie*, 7, 38-51.
- JAKOB, A., BOKEMEYER, C. & DU BOIS, A. 2003. Antiemetische therapie. *Der Onkologe*, 5, 482-494.
- JORDAN, K., JAHN, F. & AAPRO, M. 2015. Recent developments in the prevention of chemo-

- therapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Annals of Oncology*, 26, 1081-1090.
- JORDAN, K., PAUL, S. & HEISSNER, K. 2010. Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Cisplatin Chemotherapy. *The European Journal of Clinical & Medical Oncology*, 2, 1.
- JUGENDMEDIZIN, K. F. A. I. K. D. D. G. F. K.-U. 2012. Verschreibungsfreie Antihistaminika der ersten Generation. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 160, 992-995.
- KANG, H. J., LOFTUS, S., TAYLOR, A., DICRISTINA, C., GREEN, S. & ZWAAN, C. M. 2015. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16, 385-394.
- KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2014. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*, Pulheim, Thomas Karow.
- KATO, M., MATSUMOTO, K., SUZUKI, R., YABE, H., INOUE, M., KIGASAWA, H., INAGAKI, J., KOH, K., HASHII, Y. & TAUCHI, H. 2013. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone marrow transplantation*, 48, 1173-1178.
- KOURA, T., ITOH, T., MOTIMARU, J.-I., INOUE, M., HORIKOSHI, A., OHSHIMA, T., HAYASHI, I., TANI, M., FUJII, M. & HORIE, T. 1995. Rectus hematoma secondary to vomiting: a complication of conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Internal medicine*, 34, 39-41.
- KRIS, M. G., HESKETH, P. J., SOMERFIELD, M. R., FEYER, P., CLARK-SNOW, R., KOELLER, J. M., MORROW, G. R., CHINNERY, L. W., CHESNEY, M. J. & GRALLA, R. J. 2006. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal of clinical oncology*, 24, 2932-2947.
- KRÖGER, N. & ZANDER, A. 2015. *Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven/Nicolaus Kröger und Axel Zander.-*, Bremen, UNI-MED SCIENCE.
- KUIKEN, N. S., RINGS, E. H., HAVINGA, R., GROEN, A. K. & TISSING, W. J. 2016. Effect of minimal enteral feeding on recovery in a methotrexate-induced gastrointestinal mucositis rat model. *Supportive Care in Cancer*, 24, 1357-1364.
- KUSNIERCZYK, N., SAUNDERS, E. & DUPUIS, L. 2002. Outcomes of antiemetic prophylaxis in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 30, 119-124.
- LANG, P. & SCHLEGEL, P.-G. 2021. Stammzelltransplantation bei pädiatrischen soliden Tumoren. *Der Onkologe*, 1-6.

- LASSETER, K. C., GAMBALE, J., JIN, B., BERGMAN, A., CONSTANZER, M., DRU, J., HAN, T. H., MAJUMDAR, A., EVANS, J. K. & MURPHY, M. G. 2007. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 834-840.
- LATREILLE, J., STEWART, D., LABERGE, F., HOSKINS, P., RUSTHOVEN, J., MCMURTRIE, E., WARR, D., YELLE, L., WALDE, D. & SHEPHERD, F. 1995. Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 3, 307-312.
- LAU MOON LIN, M., ROBINSON, P. D., FLANK, J., SUNG, L. & DUPUIS, L. L. 2016. The safety of prochlorperazine in children: a systematic review and meta-analysis. *Drug safety*, 39, 509-516.
- LESLIE, R., SHAH, Y., THEJOMAYEN, M., MURPHY, K. & ROBERTSON, H. 1990. The neuropharmacology of emesis: the role of receptors in neuromodulation of nausea and vomiting. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 68, 279-288.
- LORENZEN, S. & LORDICK, F. 2016. *Nausea und Emesis in der Onkologie*, Bremen, UNI-MED VERLAG AG.
- LU, H. & ROSENBAUM, S. 2014. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 19, 262-276.
- MATTSSON, J., WESTIN, S., EDLUND, S. & REMBERGER, M. 2006. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 38, 629-633.
- MCCREA, J. B., MAJUMDAR, A. K., GOLDBERG, M. R., IWAMOTO, M., GARGANO, C., PANEBIANCO, D. L., HESNEY, M., LINES, C. R., PETTY, K. J. & DEUTSCH, P. J. 2003. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 74, 17-24.
- MCKENZIE, E., ZAKI, P., RAMAN, S., OLSON, R., MCFARLANE, T., DEANGELIS, C., CHAN, S., PIDDUCK, W., RAZVI, Y. & BUSHEHRI, A. 2019. Radiation-induced nausea and vomiting: a comparison between MASCC/ESMO, ASCO, and NCCN antiemetic guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27, 783-791.
- MECKLER, G. & LINDEMULDER, S. 2009. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emergency Medicine Clinics*, 27, 525-544.
- MODROW, S., FALKE, D., TRUYEN, U. & SCHÄTZL, H. 2010. Labormethoden zum Nachweis von Virusinfektionen. *Molekulare Virologie*. Springer.
- MOERTEL, C. G., REITEMEIER, R. J. & GAGE, R. P. 1963. A controlled clinical evaluation of

- antiemetic drugs. *Jama*, 186, 116-118.
- MOLASSIOTIS, A., AAPRO, M., DICATO, M., GASCON, P., NOVOA, S., ISAMBERT, N., BURKE, T., GU, A. & ROILA, F. 2014. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *Pain Symptom Manage Elsevier*, 47, 839-848.
- MOLASSIOTIS, A., STAMATAKI, Z. & KONTOPANTELIS, E. 2013. Development and preliminary validation of a risk prediction model for chemotherapy-related nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*, 21, 2759-2767.
- MORA, J., VALERO, M., DICRISTINA, C., JIN, M., CHAIN, A. & BICKHAM, K. 2019. Pharmacokinetics/pharmacodynamics, safety, and tolerability of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients. *Pediatric blood & cancer*, 66, e27690.
- NAGLER, A. & SHIMONI, A. 2019. Conditioning. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*.
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. 2022. *PubChem Compound Summary for CID 135413538, Fosaprepitant* [Online]. PubChem. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fosaprepitant> [Accessed 12.03.2022].
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. 2022. *PubChem Compound Summary for CID 135413536, Aprepitant*. [Online]. PubChem. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aprepitant> [Accessed 12.03.2022].
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. 2016. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 1. 2016*. [Online]. Available: www.nccn.org [Accessed 22.01.2022].
- NAVARI, R. M. 2015. Treatment of breakthrough and refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting. *BioMed Research International*, 2015.
- NAVARI, R. M. & AAPRO, M. 2016. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*, 374, 1356-1367.
- NEVILLE, K. A., FRATTARELLI, D. A., GALINKIN, J. L., GREEN, T. P., JOHNSON, T. D., PAUL, I. M. & VAN DEN ANKER, J. N. 2014. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*, 133, 563-567.
- OKUMURA, L. M., D'ATHAYDE RODRIGUES, F., FERREIRA, M. A. P. & MOREIRA, L. B. 2017. Aprepitant in pediatric patients using moderate and highly emetogenic protocols: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *British journal of clinical*

- cal pharmacology*, 83, 1108-1117.
- PAPADOPOULOU, A., MACDONALD, A., WILLIAMS, M., DARBYSHIRE, P. & BOOTH, I. 1997. Enteral nutrition after bone marrow transplantation. *Archives of disease in childhood*, 77, 131-136.
- PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., PETERS, C., GASPAR, H. B., CESARO, S., DREGER, P., DUARTE, R. F., FALKENBURG, J. H., FARGE-BANCEL, D., GENNERY, A., HALTER, J., KRÖGER, N., LANZA, F., MARSH, J., MOHTY, M., SUREDA, A., VELARDI, A., MADRIGAL, A. & EUROPEAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION EBMT (2014). , 744–750. [HTTPS://DOI.ORG/10.1038/BMT.2014.55](https://doi.org/10.1038/BMT.2014.55) 2014. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. Bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 744-750.
- PATEL, P., LEEDER, J. S., PIQUETTE-MILLER, M. & DUPUIS, L. L. 2017. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 83, 2148-2162.
- PATEL, P., ROBINSON, P. D., THACKRAY, J., FLANK, J., HOLDSWORTH, M. T., GIBSON, P., ORSEY, A., PORTWINE, C., FREEDMAN, J. & MADDEN, J. R. 2017. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: a focused update. *Pediatric blood & cancer*, 64, e26542.
- PATEL, P., ROBINSON, P. D., THACKRAY, J., FLANK, J., HOLDSWORTH, M. T., GIBSON, P., ORSEY, A., PORTWINE, C., FREEDMAN, J. & MADDEN, J. R. 2017. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: a focused update. *Pediatric blood & cancer*, 64, e26542.
- PAW CHO SING, E., ROBINSON, P. D., FLANK, J., HOLDSWORTH, M., THACKRAY, J., FREEDMAN, J., GIBSON, P., ORSEY, A. D., PATEL, P. & PHILLIPS, R. 2019. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: a clinical practice guideline. *Pediatric Blood & Cancer*, 66, e27646.
- PENDERGRASS, K., HARGREAVES, R., PETTY, K. J., CARIDES, A. D., EVANS, J. K. & HORGAN, K. J. 2004. An oral NK1 antagonist for the prevention of nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. *Drugs of Today*, 40, 853-863.
- PETERSON, D., BENSADOUN, R.-J. & ROILA, F. 2011. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 22, vi78-vi84.
- PIDALA, J., VOGELSANG, G., MARTIN, P., CHAI, X., STORER, B., PAVLETIC, S., WEISDORF, D., JAGASIA, M., CUTLER, C., PALMER, J., JACOBSON, D., ARAI, S. & LEE, S. J. H., 97(3), 451–458. [HTTPS://DOI.ORG/10.3324/HAEMATOL.2011.055186](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.055186) 2012. Overlap

- subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica*, 97, 451-458.
- POLI-BIGELLI, S., RODRIGUES-PEREIRA, J., CARIDES, A. D., JULIE MA, G., ELDRIDGE, K., HIPPLE, A., EVANS, J. K., HORGAN, K. J., LAWSON, F. & GROUP, A. P. S. 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, 3090-3098.
- RADHAKRISHNAN, V., JOSHI, A., RAMAMOORTHY, J., RAJARAMAN, S., GANESAN, P., GANESAN, T. S., DHANUSHKODI, M. & SAGAR, T. G. 2019. Intravenous fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced vomiting in children: a double-blind, placebo-controlled, phase III randomized trial. *Pediatric Blood & Cancer*, 66, e27551.
- RAO, K. V. & FASO, A. 2012. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management. *American health & drug benefits*, 5, 232.
- RESEARCH, I. G. F. A. 2004. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 725-729.
- ROILA, F., DONATI, D., TAMBERI, S. & MARGUTTI, G. 2002. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Supportive care in cancer*, 10, 88-95.
- ROILA, F., HERRSTEDT, J., AAPRO, M., GRALLA, R., EINHORN, L., BALLATORI, E., BRIA, E., CLARK-SNOW, R., ESPERSEN, B. & FEYER, P. 2010. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology*, 21, v232-v243.
- ROILA, F., HESKETH, P. J. & HERRSTEDT, J. 2005. Prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 17, 20-28.
- ROILA, F., MOLASSIOTIS, A., HERRSTEDT, J., AAPRO, M., GRALLA, R., BRUERA, E., CLARK-SNOW, R., DUPUIS, L., EINHORN, L. & FEYER, P. 2016. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology*, 27, v119-v133.
- ROMANO, C., DIPASQUALE, V. & SCARPIGNATO, C. 2019. Antiemetic drug use in children: what the clinician needs to know. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 68,

466-471.

- ROSCOE, J. A., MORROW, G. R., AAPRO, M. S., MOLASSIOTIS, A. & OLVER, I. 2011. Anticipatory nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*, 19, 1533-1538.
- RUBENSTEIN, E. B., PETERSON, D. E., SCHUBERT, M., KEEFE, D., MCGUIRE, D., EPSTEIN, J., ELTING, L. S., FOX, P. C., COOKSLEY, C. & SONIS, S. T. 2004. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100, 2026-2046.
- RUUTU, T. & CARRERAS, E. 2019. Hepatic Complications. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook*.
- SAITO, H., YOSHIZAWA, H., YOSHIMORI, K., KATAKAMI, N., KATSUMATA, N., KAWAHARA, M. & EGUCHI, K. 2013. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Annals of oncology*, 24, 1067-1073.
- SAITO, Y., KUMAMOTO, T., ARIMA, T., SHIRAKAWA, N., ISHIMARU, S., SONODA, T., NAKAJIMA, M., SUGIYAMA, M., ARAKAWA, A. & HASHIMOTO, H. 2019. Evaluation of aprepitant and fosaprepitant in pediatric patients. *Pediatrics International*, 61, 235-239.
- SALLER, R. & HELLENBRECHT, D. 1986. High doses of metoclopramide or droperidol in the prevention of cisplatin-induced emesis. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 22, 1199-1203.
- SEPÚLVEDA-VILDÓSOLA, A. C., BETANZOS-CABRERA, Y., LASTIRI, G. G., RIVERA-MÁRQUEZ, H., VILLASIS-KEEVER, M. A., DEL ANGEL, V. W., DÍAZ, F. C. & LÓPEZ-AGUILAR, E. 2008. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Archives of medical research*, 39, 601-606.
- SHAH, A. K., HUNT, T. L., GALLAGHER, S. C. & CULLEN JR, M. T. 2005. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. *Current medical research and opinion*, 21, 595-601.
- SHAW, B. & RUSSELL, N. 2008. Treatment options for the management of acute leukaemia relapsing following an allogeneic transplant. *Bone marrow transplantation*, 495-503.
- SHERANI, F., BOSTON, C. & MBA, N. 2019. Latest update on prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients. *Current oncology reports*, 21, 1-9.

- SHILLINGBURG, A. & BIONDO, L. 2014. Aprepitant and fosaprepitant use in children and adolescents at an academic medical center. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 19, 127-131.
- SOMMARIVA, S., PONGIGLIONE, B. & TARRICONE, R. 2016. Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 99, 13-36.
- STOCKHORST, U., SPENNES-SALEH, S., KÖRHOLZ, D., GÖBEL, U., SCHNEIDER, M. E., STEINGRÜBER, H.-J. & KLOSTERHALFEN, S. 2000. Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response? *Brain, behavior, and immunity*, 14, 198-218.
- STYCZYNSKI, J. & GIL, L. 2008. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone marrow transplantation*, 42, 77-81.
- SUN, C. C., BODURKA, D. C., WEAVER, C. B., RASU, R., WOLF, J. K., BEVERS, M. W., SMITH, J. A., WHARTON, J. T. & RUBENSTEIN, E. B. 2005. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Supportive Care in Cancer*, 13, 219-227.
- THORVALDSON, L., REMBERGER, M., WINIARSKI, J., OMAZIC, B., FISCHLER, B. & SUNDIN, M. 2016. HLA, GVHD, and parenteral nutrition are risk factors for hepatic complications in pediatric HSCT. *Pediatric Transplantation*, 20, 96-104.
- TIMAEUS, S., ELDER, J. & FRANCO, K. 2018. Evaluation of the use of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 40, 527-531.
- TINA SHIH, Y. C., XU, Y. & ELTING, L. S. 2007. Costs of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting among working-age cancer patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 110, 678-685.
- TYC, V. L., MULHERN, R. K. & BIEBERICH, A. A. 1997. Anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients: an analysis of conditioning and coping variables. *Journal of developmental and behavioral pediatrics*.
- US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2018. *EMEND - Fosaprepitant Dimeglumine. NDA 022023 -SUPPL-17* [Online]. Available: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM605696.pdf> [Accessed 06.04.2022].
- VALCÁRCEL, D. & SUREDA, A. 2019. Graft Failure. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook*.

- VARDY, J., CHIEW, K., GALICA, J., POND, G. & TANNOCK, I. 2006. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *British journal of cancer*, 94, 1011-1015.
- WALSH, J. 2017. Reflection on the pharmaceutical formulation challenges associated with a paediatric investigation plan for an off-patent drug. *AAPS PharmSciTech*, 18, 250-256.
- WANG, S. & BORISON, H. L. 1950. The vomiting center: a critical experimental analysis. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 63, 928-941.
- WARR, D. G., STREET, J. C. & CARIDES, A. D. 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. *Supportive Care in Cancer*, 19, 807-813.
- WELLBROCK, M., SPIX, C., GRABOW, D. & ERDMANN, F. 2021. Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *Der Onkologe*, 27, 401-409.
- WILLIER, S., CABANILLAS STANCHI, K. M., VON HAVE, M., BINDER, V., BLAESCHKE, F., FEUCHT, J., FEUCHTINGER, T. & DÖRING, M. 2019. Efficacy, safety and feasibility of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients receiving moderately and highly emetogenic chemotherapy—results of a non-interventional observation study. *Bmc Cancer*, 19, 1-11.
- WOLLMER, E. & NEUBAUER, A. 2011. Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. *Der Internist*, 52, 1429-1446.
- WONG, H. M. 2014. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal*, 2014.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310, 2191-2194.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit mit dem Titel „Antiemetische Prophylaxe und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit malignen und nicht-malignen hämato-onkologischen Erkrankungen während allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation“ wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Abteilung I mit Poliklinik: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie durchgeführt.

Die Studie wurde durch Frau Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring, Leiterin der Forschungsgruppe Psychoneuroimmunologie und Psychoonkologie, konzipiert.

Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring gab den Impuls zu dieser Arbeit. Sie betreute mich und korrigierte das Manuskript gemeinsam mit Frau Dr. rer. nat. Karin Cabanillas Stanchi.

Alle Patienten wurden in Tübingen transplantiert und von den Mitarbeitern der Kinderklinik betreut. Die Daten der Patienten wurden den digitalen Dokumentationssystemen, den Patientenakten und den Arztbriefen der Patienten entnommen. Die Zusammenstellung und Auswertung der Daten erfolgten durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig unter der Anleitung und Supervision durch Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Reutlingen, den

Julia Vek

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den vorliegenden Publikationen veröffentlicht:

CABANILLAS STANCHI, K. M., VEK, J., SCHLEGEL, P., RUPPRECHT, J. V., FLAADT, T., WEBER, S., MICHAELIS, S., LANG, P., HANDGRETINGER, R. & DÖRING, M. 2020. Antiemetic prophylaxis with fosaprepitant and granisetron in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 146, 1089-1100.

CABANILLAS STANCHI, K. M., WILLIER, S., VEK, J., SCHLEGEL, P., QUEUDEVILLE, M., RIEFLIN, N., KLAUS, V., GANSEL, M., RUPPRECHT, J. V. & FLAADT, T. 2020. Antiemetic prophylaxis with fosaprepitant and 5-HT3-receptor antagonists in pediatric patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3915.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Dipl. psych. Michaela Döring für das Ermöglichen der Dissertation, die sehr gute Betreuung, hilfreiche Beratung, Unterstützung und die motivierenden Zusprüche während des Studienzeitraums und darüber hinaus.

Dr. rer. nat. Karin M. Cabanillas Stanchi danke ich herzlich für die hilfreichen Anmerkungen und das Korrekturlesen dieses Manuskripts.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger, dem Pflegeteam und den Ärzten der Station 16 bedanken.

Meinem Bruder Tobias Bürkle, meiner Mutter Helene Bürkle und meinen Freunden Cornelius H.C. Geiselhart, Alexander Treis und Katharina Allgaier danke ich ganz besonders für die praktische Hilfe und die wertvollen Tipps beim Erstellen dieser Arbeit.

Von Herzen danke ich meinem Mann Florian Vek für die Unterstützung und das uneingeschränkte Verständnis.

Und nicht zuletzt bin ich zutiefst dankbar und stolz auf meine beiden wunderbaren Söhne Jannis und Milo Vek denen ich diese Arbeit widme.

10 Anlagen

Tabelle 19: Aktuelle POGO-Klassifikation

Stufe 1 bis 4 des akuten emetogenen Potentials von antineoplastischen Medikamenten bei pädiatrischen Patienten eigene Darstellung modifiziert nach Paw Cho Sing et al., 2019. Die Tabelle zeigt die POGO- Klassifikation des emetogenen Potentials antineoplastischer Medikamente bei pädiatrischen Patienten aufgeteilt in Stufe 1 und 2. In Klammern wird dabei das jeweilige Risiko ohne die Gabe einer Antiemese zu erbrechen, aufgeführt. Alle Medikamente werden intravenös (i.v) verabreicht, Ausnahmen werden gesondert bezeichnet. I.m= intramuskulär, mg= Milligramm, m² = Quadratmeter, g= Gramm.

Stufe 1

minimal emetogenes Potential (<10%)

Emetogenität einzelner Chemotherapeutika:	Emetogenität bei Kombination mehrerer Chemotherapeutika:
<ul style="list-style-type: none"> Asparaginase (E.coli) i.m ≤ 6000 IU/m² Asparaginase (Erwinia) i.m ≤ 25000 IU/m² Chlorambucil p.os ≤ 0,2 mg/kg/d Doxorubicin i.v. 10 mg/m² Liposomales Doxorubicin i.v. ≤ 50 mg/m² Mercaptopurin p.os ≤ 4,2 mg/kg Methotrexat p.os/ s.c ≤ 10 mg/m² Pracinostat p.os 25-45 mg/m²/Dosis Vincristin i.v. ≤ 1,5 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatin intra arteriell ≤ 60 mg/m² + Doxorubicin intra arteriell ≤ 30 mg/m²/Dosis Cisplatin intra arteriell ≤ 60 mg/m² + Pirarubicin intra arteriell ≤ 30 mg/m² Mercaptopurin p.os ≤ 2,5 mg/kg+ Methotrexat p.os ≤ 0,1 mg/kg/d

Stufe 2

niedrig emetogenes Potential (10-30%)

Emetogenität einzelner Chemotherapeutika:	Emetogenität bei Kombination mehrerer Chemotherapeutika:
<ul style="list-style-type: none"> Cyclophosphamid i.v. 500 mg/m² Cyclophosphamid p.os 2-3 mg/kg Dasatinib p.os 60-120 mg/m² Erlotinib p.os 35-150 mg/m²/ d Everolimus p.os 0,8- 9 mg/m²/ d Gefitinib p.os 150- 500 mg/m²/ d Imatinib p.os 260 mg/m²/ d Mafosfamid i.th 1-6,5 mg Melphalan p.os 0,2 mg/kg Mercaptopurin p.os ≥ 4,2 mg/kg Methotrexat i.v. 38-83 mg/m² Mitoxantron i.v. ≤ 33 mg/m² Procarbazin p.os 50-100 mg/m²/d Ruxolitinib p.os 15-21 mg/m² Selumetinib p.os 20-30 mg/m² Sorafenib p.os 150-325 mg/m² Temozolamid p.os 200 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> Cytarabin i.v 60 mg/m² + Methotrexat i.v. 90 mg/m²

Stufe 3 moderat emetogenes Potential (30-90%)

Emetogenität einzelner

Chemotherapeutika:

- Cyclophosphamid i.v. 1000 mg/m²
- Cytarabin i.v. 75 mg/m² C
- Dactinomycin i.v. 10 µg/kg
- Doxorubicin i.v. 25 mg/m²
- Gemtuzumab i.v. 3-9 mg/m²
- Imatinib p.os > 260mg/m²/d
- Interferon alpha i.v. 15-30 mio U/m²/d
- Ixabepilon i.v. 3-10 mg/m²
- Methotrexat i.v. 5 g/m²
- Methotrexat i.th.
- Topotecan p.os 0,4-2,3 mg/m²/d

Emetogenität bei Kombination mehrerer

Chemotherapeutika:

- Cytarabin i.v. 100 mg/m² /Dosis+ Daunorubicin i.v. 45 mg/m² + Etoposid i.v. 100 mg/m² + Prednisolon p.os + Thioguanin p.os 80 mg/m²
- Cytarabin i.v. 60-90 mg/m² + Methotrexat i.v. 120 mg/m²
- Liposomales Doxorubicin i.v. 20-50 mg/m² + Topotecan p.os 0,6 mg/m² /d

Stufe 4 hoch emetogenes Potential (>90%)

Emetogenität einzelner

Chemotherapeutika:

- Asparaginase (Erwinia) i.m. ≥ 20000 IU/m²
- Busulfan i.v. ≥ 0,8 mg/kg
- Busulfan p.os ≥ 1 mg/kg
- Carboplatin i.v. ≥ 175 mg/m²
- Cisplatin i.v. ≥ 12 mg/m²
- Cyclophosphamid i.v. ≥ 1200 mg/m²
- Cytarabin i.v. ≥ 3 g/m²/d
- Dactinomycin i.v. ≥ 1,35 mg/m²
- Doxorubicin i.v. ≥ 30 mg/m²
- Idarubicin p.os ≥ 30 mg/m²
- Melphalan i.v.
- Methotrexat i.v. ≥ 12 g/m²

Emetogenität bei Kombination mehrerer

Chemotherapeutika:

- Cyclophosphamid i.v. > 600 mg/m²+ Dactinomycin i.v. ≥ 1 mg/m²
- Cyclophosphamid i.v. 400 mg/m²/Dosis + Doxorubicin i.v. ≥ 40 mg/m²
- Cytarabin i.v. ≥ 90 mg/m²/Dosis + Methotrexat i.v. ≥ 150 mg/m²
- Cytarabin i.v. + Teniposid i.v.
- Dacarbazin i.v. ≥ 250 mg/m²/Dosis + Doxorubicin i.v. ≥ 60 mg/m²
- Dactinomycin i.v. 900 µg/m²/Dosis + Ifosfamid i.v. 3 g/m²
- Etoposid i.v. ≥ 60 mg/m²/Dosis + Ifosfamid i.v. 1,2 g/m²
- Etoposid i.v. ≥ 60 mg/m²/Dosis + Thiotepa i.v. ≥ 300 mg/m²