

**Diplomarbeit**

**Fieber nach Actinomycin-D bei Patienten/Patientinnen  
mit Wilmstumoren und/oder Nephroblastomatose -  
eine retrospektive Studie**

eingereicht von

**Nina Andrea Maier**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie**

unter der Anleitung von

Dr. Daniela Sperl

Priv. Doz. Dr. Volker Strenger

Graz, am 3.5.2018

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 3.5.2018*

*Maier Nina Andrea eh*



## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit und während meiner Studienzeit unterstützt und motiviert haben.

Als Erstes möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Freund bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind. Ebenfalls gilt mein Dank meinem Bruder, der diese Arbeit Korrektur gelesen hat.

Danken möchte ich auch meinen beiden Diplomarbeitbetreuenden, Dr. Daniela Sperl und Priv. Doz. Dr. Volker Strenger, welche mich tatkräftig bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben. Danke für das interessante Thema, die vielen Anregungen und Hilfestellungen.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Actinomycin-D (ACT-D) wird u.a. bei Nephroblastomen (Wilmstumoren) und Nephroblastomatose als Zytostatikum eingesetzt. Nach ACT-D-Gabe wird ein Anstieg der Körpertemperatur beschrieben, die Häufigkeit dafür ist jedoch nicht bekannt. Andererseits ist Fieber auch ein Warnsignal für eine Infektion. Die Unterscheidung, ob Fieber nach ACT-D-Gabe aufgrund einer Medikamentennebenwirkung oder einer Infektion aufgetreten ist, kann im Einzelfall schwierig sein.

## Patientinnen und Patienten und Methoden

Wir analysierten retrospektiv alle Patientinnen und Patienten, die von 2005-2016 an der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie, Graz, im Rahmen ihrer Nephroblastom-/Nephroblastomatose-Behandlung ACT-D erhielten. Erhoben wurden Körper-Temperatur, CRP, Blutkulturergebnisse und eine eventuell durchgeführte Antibiotikatherapie vom Tag der ACT-D-Gabe bis 7 Tage danach.

## Ergebnisse

Bei 16 Patientinnen und Patienten (m=8, w=8; Alter median 3,25 Jahre, Bereich 0,91-12,85 Jahre; Nephroblastom, n=11; Nephroblastomatose, n=2; Nephroblastom mit gleichzeitiger Nephroblastomatose, n=3) wurden insgesamt 154 ACT-D-Episoden analysiert. In 17/154 (11,03%) trat nach ACT-D-Gabe Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ; median  $38,4^{\circ}\text{C}$ , Bereich  $38 - 39,9^{\circ}\text{C}$ ) auf.

In 16/17 Fieber-Episoden (94,1%) erhielten die Patienten und Patientinnen ein Antibiotikum, davon wurde in 2/17 Episoden (11,8%) die Therapie bereits vor ACT-D-Gabe begonnen, in einem Fall konnte eine eventuell stattgefundene Antibiotikagabe nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Der Beginn des Fiebers zeigte sich bei 3/17 (17,65%) Fieber-Episoden am Tag der ACT-D-Gabe, bei 6/17 (35,29%) am Tag 1, bei 3/17 (17,56%) am Tag 2, bei 1/17 (5,88%) am Tag 3, bei 2/17 (11,76%) am Tag 5 und bei 2/17 (11,76%) am Tag 7 nach ACT-D-Gabe. Bei 13/17 (76,5%) der Fieber-Episoden ist eine CRP-Erhöhung dokumentiert (CRP $>5,0$  mg/L; median 17,65 mg/L; Bereich 5,6-126 mg/L). Bei einer Episode konnte ein

respiratorischer Infekt klinisch nachgewiesen werden, bei 2 anderen war eine Bakterienkultur positiv. Bei keiner weiteren der 15/17 (88,23%) Episoden konnten Erreger mittels Blutkulturen und virologischen Tests nachgewiesen werden.

### **Diskussion und Schlussfolgerung**

Nach 11,04 % der ACT-D Gaben ist Fieber – teilweise auch mit CRP-Anstieg - dokumentiert worden. Eine antibiotische Therapie wurde in der Mehrzahl der Fälle begonnen, obwohl nur einmal eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden konnte. Bei Fieber nach ACT-D-Gabe muss ein Arzneimittel-induziertes Fieber differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Eine Unterscheidung zu einer Infektion und die Entscheidung über eine antibiotische Therapie müssen im Einzelfall und nach klinischen Faktoren erfolgen.

# Abstract

## Introduction:

Actinomycin D (ACT-D) is a cytostatic drug used for the treatment of nephroblastoma. After the administration of ACT-D, an elevation of the body temperature is described, its frequency, however, is unknown. Fever is often the first sign of an infection; therefore it is so important to differentiate between adverse drug reactions and infections.

## Methods:

The data of 16 children treated for nephroblastoma and/or nephroblastomatosis between 2005 and 2016 at the Division of Pediatric Hemato-Oncology at the Medical University of Graz was analyzed retrospectively. All patients were treated with ACT-D. The collected data included body temperature, CRP levels, blood cultures and antibiotic treatment within seven days after the ACT-D administration.

## Results:

16 patients (m=8, f=8); with nephroblastoma (n=11), nephroblastomatosis (n=2) or both (n=3) with an overall of 157 episodes of ACT-D injections were included. After 17/154 ACT-D injections (11.03%) fever ( $>38^{\circ}\text{C}$ ; median  $38.4^{\circ}\text{C}$ , range  $38 - 39.9^{\circ}\text{C}$ ) was measured.

Patients received antibiotic treatment in 16/17 cases with fever after ACT-D injections (94.11 %), in 2/16 cases (12.5%) even before ACT-D administration.

The start of the fever shows in 3/16 episodes containing fever on the day of the ACT-D administration (18.75%), in 5/16 cases (31.25%) on day 1, in 3/16 (18.75%) on day 2, in 1/16 (6.25%) on day 3, in 2/16 (12.5%) on day 5 and in 2/16 (12,5%) on day 7 after ACT-D injection. 12 times, elevated levels of CRP are documented in episodes with fever after ACT-D administration (CRP  $>5.0$  mg/L; median 30.6; range 5.2 -126). A respiratory infection was clinically diagnosed in one of the episodes. A positive blood culture was found in 2 episodes. No pathogen was found in the testing of the remaining 15/17 (88.23%) episodes with fever.

**Conclusions:**

In 11.03 % of the ACT-D administrations, fever - partly with elevated CRP levels -was detected. Antibiotic treatment was started in most of the cases, although only one bacterial infection had been proven. A distinction must be drawn between infection and drug fever and the decision about whether or not to provide antibiotics must be made individually for each case by means of the clinical manifestation.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis .....	viii
Glossar und Abkürzungen .....	xi
Abbildungsverzeichnis .....	xii
Tabellenverzeichnis .....	xiv
1 Einleitung .....	1
1.1 Problembeschreibung.....	1
1.2 Fragestellung.....	1
1.3 Ziele, Absichten und Einschränkungen der Arbeit.....	2
2 Theoretischer Hintergrund.....	4
2.1 Wilms tumor .....	4
2.1.1 Begriffsdefinition .....	4
2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	4
2.1.3 Stadieneinteilung .....	5
2.1.4 Klinik.....	7
2.1.5 Diagnostik.....	7
2.1.6 Therapie .....	8
2.2 Nephroblastomatose.....	15
2.3 Actinomycin-D .....	16
2.4 Medikamentenassoziiertes Fieber.....	18
2.5 Venocclusive disease.....	19
2.6 Allgemeine Nebenwirkungen Chemotherapie.....	20
2.7 Infektionen bei onkologischen Grunderkrankungen.....	21
2.8 Aktueller Forschungsstand .....	22
3 Material und Methoden .....	24
3.1 Patientinnen und Patienten.....	24
3.2 Zielgrößen.....	26
3.2.1 Hauptzielgröße (Fieber nach ACT-D Gabe) .....	26
3.2.2 Nebenzielgröße ( Antibiotikagabe, Laborparameter, Blutkultur) .....	28
3.3 Statistik .....	35

3.4	Systematische Literaturrecherche .....	36
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe .....	37
4.2	Zeitpunkt und Dauer des Fiebers vor und nach ACT-D.....	37
4.2.1	Zeitpunkt (an welchen Tagen nach ACT-D Gabe trat Fieber auf).....	38
4.2.2	Tag des erstmaligen Auftretens von Fieber nach ACT-D.....	38
4.2.3	Dauer des Fiebers (in Tagen) nach ACT-D.....	39
4.2.4	Gegenüberstellung Anzahl der gesamten Temperaturmessungen mit Messungen von Fieber.....	40
4.2.5	In welcher Episodenanzahl trat Fieber nach ACT-D auf?.....	41
4.2.6	Gegenüberstellung der gemessenen Temperaturwerte in Episoden mit und ohne Fieber .....	43
4.2.7	Aufenthaltsdauer bei stationären Patientinnen und Patienten .....	45
4.3	Begleitmedikation.....	46
4.3.1	Begleitmedikation in Episoden mit und ohne Fieber .....	47
4.3.2	Antibiotikatherapie .....	48
4.4	Aufteilung der Episoden nach Patientinnen und Patientencharakteristika .....	49
4.4.1	Aufteilung der Episoden nach Geschlecht.....	49
4.4.2	Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Diagnose .....	50
4.4.3	Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Aufteilung der Gesamtdosis (Einzeldosis vs. Gesamtdosis aufgeteilt auf 2 oder 3 Tage) .....	51
4.4.4	Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Dosis .....	53
4.4.5	Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit dem Alter.....	53
4.5	Episodenaufteilung mit Häufigkeit von Fieber pro Patientin bzw. Patient .....	55
4.6	Laborwerte vor und nach ACT-D Gabe .....	57
4.6.1	Leukozyten .....	57
4.6.2	Thrombozyten.....	61
4.6.3	Neutrophile Granulozyten .....	65
4.6.4	Lymphozyten .....	69
4.6.5	CRP.....	74
4.6.6	PCT.....	78
4.6.7	Interleukin-6 .....	79
4.7	Blutkultur .....	79
4.8	VOD.....	80

5	Diskussion .....	81
5.1	Antworten auf die Forschungsfrage.....	81
5.1.1	Zeitpunkt und Dauer des Fiebers vor und nach ACT-D.....	81
5.1.2	Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Aufteilung der Gesamtdosis (Einzeldosis vs. Gesamtdosis aufgeteilt auf 2 oder 3 Tage) .....	82
5.1.3	Begleitmedikation.....	83
5.1.4	Aufteilung der Episoden nach Patientinnen und Patientencharakteristika ....	84
5.1.5	Laborwerte vor und nach ACT-D Gabe .....	87
5.2	Einschränkungen zu Inhalt und Methode .....	90
5.3	Schlussfolgerungen.....	91
	Literaturverzeichnis .....	93
	Anhang .....	96

## Glossar und Abkürzungen

ACT-D	Actinomycin D
ADR	Adriblastin (=Doxorubicin)
CARBO	Carboplatin
CPM	Cyclophosphamid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYCLO	Cyclophosphamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FN	Febrile Neutropenie
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
IL-6	Interleukin-6
MeSH	Medical Subject Headings
MRT	Magnetresonanztomographie
NWTS	National Wilms Tumor Study
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin
SIOP	The International Society of Paediatric Oncology
SOS	Sinusoidal-obstructive-disease
VCR	Vincristin
VOD	Veno-occlusive disease
VP16	Etoposid
WT	Wilmstumor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Anzahl der Temperaturmessungen (d0 vor ACT-D bis d7 nach ACT-D) .	27
Abbildung 2- Anzahl der stationären Patientinnen und Patienten (d0 vor ACT-D bis d7 nach ACT-D).....	28
Abbildung 3- Anzahl der pro Tag . (d1 bis d7 nach ACT-D) entlassenen Patientinnen und Patienten .....	28
Abbildung 4- Grafische Darstellung zu Verteilung der Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe.....	37
Abbildung 5 – Verteilung der Tage mit Fieber vor und nach ACT-D Gabe.....	38
Abbildung 6 - Tag des erstmaligen Auftretens von Fieber nach ACT-D.....	39
Abbildung 7 - Fieberdauer in Tagen.....	40
Abbildung 8 – Gegenüberstellung der Anzahl der gemessenen Temperaturwerte mit der Anzahl der gefundenen erhöhten Temperaturwerte pro Tag.....	41
Abbildung 9 – Anzahl von Fieber pro Episode .....	42
Abbildung 10- Verteilung der Episodenanzahl auf die Patientinnen und Patienten .....	43
Abbildung 11 – Boxplot der gemessenen Temperaturwerte (in Grad Celsius) alle Episoden .....	44
Abbildung 13- Aufenthaltsdauer nach ACT-D Gabe (Mittelwert) .....	46
Abbildung 14- Begleitmedikation alle Episoden.....	47
Abbildung 15 – Begleitmedikation in Episoden mit und ohne Fieber .....	48
Abbildung 16 - Antibiotika Therapie bei Fieber nach ACT-D .....	49
Abbildung 17 - Aufteilung der Episoden und Häufigkeit von Fieber nach Geschlecht.....	50
Abbildung 18 – Häufigkeit von Fieber in Zusammenhang mit der Diagnose.....	51
Abbildung 19- Häufigkeit von Fieber im Vergleich zwischen Einzeldosis und auf mehrere Tage gesplittete Gesamtdosis .....	52
Abbildung 20- Verteilung der Episoden und Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit dem Alter .....	54
Abbildung 21 - Anzahl aller Episoden (ohne und mit Fieber) pro Patientin bzw. Patient..	57
Abbildung 22- Boxplot Leukozyten (in $10^9/L$ ) alle Episoden.....	58
Abbildung 23- Boxplot Leukozyten (in $10^9/L$ ) in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	59
Abbildung 24- Boxplot Leukozyten (in $10^9/L$ ) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D .....	60
Abbildung 25- Boxplot Thrombozyten (in $10^9/L$ ) alle Episoden.....	62
Abbildung 26- Boxplot Thrombozyten (in $10^9/L$ ) in Episoden mit Fieber nach ACT-D ...	63
Abbildung 27- Boxplot Thrombozyten (in $10^9/L$ ) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D.	64

Abbildung 28- Boxplot Neutrophile Granulozyten (in %) alle Episoden .....	66
Abbildung 29- Boxplot Neutrophile Granulozyten (in %) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D .....	68
Abbildung 30-Boxplot Lymphozyten (in %) alle Episoden.....	70
Abbildung 31 Lymphozyten (in %) in Episoden mit Fieber nach ACT-D .....	72
Abbildung 32 Lymphozyten (in %) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D .....	73
Abbildung 33- Boxplot CRP (in mg/L) alle Episoden .....	75
Abbildung 34- Boxpot CRP (in mg/L) in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	76
Abbildung 35- Boxplot CRP (in mg/L) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D .....	77
Abbildung 36- Aufteilung der positiven und negativen Blutkulturen auf Episoden mit und ohne Fieber .....	79

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- Stadieneinteilung des Nephroblastoms .....	5
Tabelle 2- SIOP-Klassifikation der Nierentumore der Kindheit nach präoperativer Chemotherapie.....	6
Tabelle 3- SIOP-Klassifikation der Nierentumore der Kindheit bei primär resezierten Tumoren .....	7
Tabelle 4- Bei der Chemotherapie des Nephroblastoms eingesetzte Medikamente .....	9
Tabelle 5- Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
Tabelle 6- Zusammenfassung der wichtigsten Patientencharakteristika.....	26
Tabelle 7- Laborparameter und Referenzwerte .....	33
Tabelle 8- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).....	34
Tabelle 9 – Zusammenhang Episodenzahl mit Auftreten von Fieber .....	42
Tabelle 10- Temperaturwerte in Episoden ohne Fieber nach ACT-D.....	44
Tabelle 11- Temperaturwerte in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	45
Tabelle 12 – Fisher-Exakt-Test zur Beurteilung der Häufigkeit von Fieber nach Geschlecht .....	50
Tabelle 13- Fisher-Exakt-Test zur Beurteilung des Unterschiedes zwischen Einzeldosis und gesplitteter ACT-D Gabe.....	53
Tabelle 14- Dosis pro kg Körpergewicht bei allen Episoden, in den Episoden mit Fieber und in den Episoden ohne Fieber .....	53
Tabelle 15- Episodenanzahl und Häufigkeit von Fieber pro Altersgruppe .....	54
Tabelle 16- Episodenanzahl und Häufigkeit von Fieber pro Patientin oder Patient .....	56
Tabelle 17- Leukozyten alle Episoden .....	58
Tabelle 18- Leukozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	59
Tabelle 19- Leukozyten in Episoden ohne Fieber nach ACT-D .....	60
Tabelle 20- Thrombozyten alle Episoden.....	61
Tabelle 21- Thrombozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	62
Tabelle 22- Thrombozyten in Episoden ohne Fieber nach ACT-D .....	63
Tabelle 23- Neutrophile Granulozyten in allen Episoden .....	65
Tabelle 24- Neutrophile Granulozyten (absolut) in allen Episoden .....	66
Tabelle 25- Neutrophile Granulozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	67
Tabelle 26- Neutrophile Granulozyten (absolut) in Episoden mit Fieber nach ACT-D .....	67
Tabelle 27- Neutrophile Granulozyten in Episoden ohne Fieber nach ACT-D .....	68
Tabelle 28- Neutrophile Granulozyten (absolut) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D...	69

Tabelle 29- Lymphozyten alle Episoden .....	70
Tabelle 30- Lymphozyten (absolut ) in allen Episoden.....	71
Tabelle 31-Lymphozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D .....	71
Tabelle 32- Lymphozyten (absolut) in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	72
Tabelle 33- Lymphozyten in Episoden ohne Fieber.....	73
Tabelle 34- Lymphozyten (absolut) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D.....	74
Tabelle 35- Aus dem CRP-Boxplot entfernte Werte.....	74
Tabelle 36- CRP alle Episoden.....	75
Tabelle 37- CRP in Episoden mit Fieber nach ACT-D.....	76
Tabelle 38- CRP in Episoden ohne Fieber nach ACT-D.....	77
Tabelle 39- Fisher-Exakt-Test zur Beurteilung der Signifikanz der Häufigkeit einer CRP- Erhöhung im Vergleich d0 vor der ersten ACT-D Gabe zu d0 in allen Episoden .....	78

# 1 Einleitung

## 1.1 Problembeschreibung

Actinomycin-D (ACT-D), Handelsname Cosmegen® wird u.a. bei Nephroblastomen und Nephroblastomatose als Teil der Chemotherapie zur Therapie eingesetzt. Nach ACT-D-Gabe wird ein Anstieg der Körpertemperatur beschrieben, die Häufigkeit dafür ist jedoch nicht bekannt. Andererseits ist Fieber (Körpertemperatur über 38°Celsius) auch ein Warnsignal für eine Infektion, was aufgrund der erhöhten Infektionsgefahr bei Chemotherapie häufig vorkommt. Eine Infektion, welche bei onkologischen Patientinnen und Patienten auftritt, kann erhebliche Auswirkungen haben. Dazu zählen die Einweisung in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und erhöhte Mortalität. Die Unterscheidung zwischen Fieber, welches aufgrund einer Infektion auftritt und einer harmloseren Medikamentennebenwirkung, gestaltet sich oftmals als kompliziert und muss je nach Einzelfall getroffen werden. In dieser Arbeit wird versucht werden, die Zusammenhänge zwischen einer ACT-D Gabe und einem Anstieg der Körpertemperatur zu erklären. [1][2]

## 1.2 Fragestellung

In dieser Diplomarbeit wird versucht werden, auf folgende Fragen Antworten zu finden:

1. Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe?
2. Zu welchem Zeitpunkt tritt Fieber nach Actinomycin-D auf?
3. Wie lange dauert das Fieber?
4. Was ist die Ursache für das Fieber? (Infektion oder Medikamenten induziertes Fieber?)
5. Was könnten weitere Ursachen für das bei den Patientinnen und Patienten aufgetretene Fieber sein?
6. Gibt es bestimmte Patientengruppen bei denen Fieber gehäuft auftritt? (Vergleich männlich und weiblich, Vergleich zwischen verschiedenen Altersgruppen, Vergleich zwischen Nephroblastom und Nephroblastomatose, Vergleich Einzeldosis vs. Gesplittete ACT-D Gabe)

7. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der zusätzlich gegebenen Chemotherapie und der Häufigkeit von Fieber?
8. Wie verändert sich das Blutbild bei Fieber? Liegt eine Neutropenie, Lymphozytopenie oder Thrombozytopenie vor?
9. Wird eine Antibiotikatherapie gestartet und welche?
10. Gibt es Patientinnen oder Patienten, bei denen Fieber gehäuft auftritt? Was könnte der Grund dafür sein?

### **1.3 Ziele, Absichten und Einschränkungen der Arbeit**

Ziel der Diplomarbeit ist es, einen eventuell vorhandenen Zusammenhang zwischen der Gabe von ACT-D zur Behandlung eines Nephroblastoms oder einer Nephroblastomatose und einem danach aufgetretenen Fiebers (Körpertemperatur über 38°) festzustellen. Mit Hilfe der Temperaturkurve und von Laborparametern versuchen wir herauszufinden, ob Fieber bei Patientinnen und Patienten nach ACT-D Gabe als Nebenwirkung der Chemotherapie oder aufgrund einer Infektion aufgetreten ist. Fieber ist eine bekannte Nebenwirkung nach einer Verabreichung von ACT-D, allerdings stammen die in der Packungsbeilage angegebenen Nebenwirkungen aus einzelnen Fallberichten und es liegen keine Studien über die Häufigkeitsverteilung vor.

Es liegen einige Einschränkungen der Arbeit vor. Dazu zählen die geringe Patientinnen und Patientenanzahl (16) und die daraus resultierenden 154 Episoden der ACT-Gaben. Bei diesen 154 ACT-D Verabreichungen konnte nur 19mal Fieber nachgewiesen werden, zweimal bestand das Fieber bereits zum Zeitpunkt vor Act-D Gabe und 17-mal nach ACT-D Verabreichung. Um eine statistische relevante Aussagekraft zu erhalten, müsste die Diplomarbeit als multizentrale Studie weitergeführt werden, um möglichst viele Fälle dieser selten vorkommenden pädiatrischen onkologischen Erkrankung einschließen zu können. Des Weiteren sollten auch Verbesserungen bezüglich der zu erhebenden Daten durchgeführt werden, derzeit gibt es keine Temperaturwerte nach ambulanten ACT-D Gaben. Auch bei Medikamentengaben im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, wurden gemessene Temperaturwerte im Laufe der sieben Tage nach der Verabreichung immer weniger, da die Patientinnen und Patienten oftmals aus dem Krankenhaus entlassen wurden und daheim keine Aufzeichnung der Temperaturkurve stattfindet. Da die Diplomarbeit eine retrospektive Studie ist, ist dies auch ähnlich bei den zu erhebenden Laborparametern.

Ein Blutbild wird nicht jeden Tag gemacht, sondern mehrmals die Woche zur Kontrolle und bei Bedarf (z.B. vor und nach der Verabreichung von Chemotherapeutika, bei Verschlechterung des klinischen Erscheinungsbildes etc.). Nach einer Entlassung sind bis zum nächsten ambulanten Termin oder der Wiederaufnahme keine Blutbildkontrollen vorhanden. Dadurch sind die vorhandenen Laborparameter je nach Patientin/Patient unterschiedlich und dadurch nicht ideal vergleichbar.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Wilmstumor**

#### **2.1.1 Begriffsdefinition**

Das Nephroblastom (auch Wilmstumor nach dem Chirurgen Max Wilms genannt), ist ein maligner, embryonaler Tumor der Niere und kann sich als einzelner Tumor, multifokale unilaterale Läsion (12%) oder als bilateraler Tumor (7%) präsentieren [3]. Normalerweise setzt sich der Wilmstumor aus 3 verschiedenen histologischen Geweben zusammen: Blastem-Komponente, mesenchymale Komponente und epitheliale Komponente. Sind alle drei Gewebsdifferenzierungen vorhanden, spricht man von einer Standardhistologie. Dies muss nicht immer gegeben sein, je nach Größenverhältnis und Grad der Differenzierung ergeben sich verschiedene histologische Erscheinungsbilder, die sich in ihrer Therapie und Prognose erheblich voneinander unterscheiden können.

#### **2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie**

Bösartige Tumore der Niere machen ca. 6 % der pädiatrischen Krebserkrankungen aus, dabei ist das Nephroblastom der häufigste Tumor (93%) [3]. Die Inzidenz liegt laut dem Österreichischen Krebsregister der Statistik Austria bei 8,2/1.000.000 Kindern unter 14 Jahren (Stand 2.10.2015). Ein Häufigkeitsgipfel zeigt sich zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr, selten wird auch von Fällen bei Erwachsenen berichtet [3] [4], [5]. Die 5-Jahresüberlebensrate in Europa ist 85%, wobei Nephroblastome bei Patientinnen und Patienten die vor ihrem 4. Lebensjahr diagnostiziert werden, eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate haben (87%) als ältere Patientinnen und Patienten (81%) [3].

Das Nephroblastom tritt gehäuft bei Kindern mit Fehlbildungssyndromen und Tumor-Prädispositions-Syndromen auf (17,4%-19%) [6][7]. Häufig lassen sich Mutationen am Wilmstumor1-Gen (WT-1 Gen) auf Chromosom 11p13 nachweisen. Eine Deletion auf diesem Gen ist assoziiert mit dem WAGR-Syndrom, welches man in 0,75% der Nephroblastompatienten findet [8]. WAGR ist ein Akronym für Wilmstumor, Aniridie, (uro)genitale Fehlbildungen (wie auch Gonadoblastom) und geistige Retardierung. Ein weiteres Fehlbildungssyndrom, das ebenfalls mit einer Mutation am WT-1 Gen assoziiert ist, ist das Denys-Drash-Syndrom. Hier führt eine Punktmutation zu einem

Nephroblastom, Pseudohermaphroditismus und Glomerulopathie. Auch einige Syndrome, die zu Großwuchs führen, sind mit dem Nephroblastom assoziiert. Hierzu zählt das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Exomphalos, Makroglossie und Gigantismus) mit Veränderungen am WT-2 Gen. Bei all diesen Syndromen tritt das Nephroblastom nicht obligat auf, jedoch in einem viel höheren Prozentsatz als in der normalen Bevölkerung. Zwischen 20-30 Prozent beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom [9], bei 30 % der Betroffenen beim WAGR-Syndrom und bei 90% der Patientinnen und Patienten mit Denys-Drash-Syndrom [6]. Des Weiteren sind auch das Perlmann-Syndrom und das Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom mit einem erhöhten Nephroblastomrisiko verbunden.

### 2.1.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der SIOP-Klassifikation und ist für die weitere Behandlung und Prognose der Patienten von großer Bedeutung. Bei der Einteilung der Stadien wird berücksichtigt, ob die Nierenkapsel intakt ist und ob Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen vorhanden sind (siehe Tabelle 1).

Stadium	Beschreibung
I	Tumor auf die Niere beschränkt mit intakter Nierenkapsel, vollständig entfernbar
II	Tumor reicht über die Niere hinaus, vollständig entfernbar, keine betroffenen Lymphknoten
III	unvollständige Tumorentfernung , Befall von regionären Lymphknoten, keine Fernmetastasen vorhanden
IV	Fernmetastasen, insbesondere hämatogene Metastasen in Lunge, Leber, Skelett und Gehirn oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der abdominopelvinen Region
V	bilateraler Tumor zum Diagnosezeitpunkt

**Tabelle 1-** Stadieneinteilung des Nephroblastoms

Die “International Society of Paediatric Oncology” (SIOP) hat auch eine Einteilung zur Risikostratifizierung von kindlichen Nierentumoren herausgegeben. Hier wird aufgrund der Histologie in drei Risikogruppen aufgeteilt: „low risk“, „intermediate risk“ und „high risk“ (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). [10] [11]

<b>Tumore nach präoperativer Chemotherapie</b>	
„low risk“ - Gruppe (niedrige Malignität)	Mesoblastisches Nephrom
	Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
	Komplett nekrotisches Nephroblastom
„intermediate risk“ Gruppe (Standardrisikotyp)	Nephroblastom – epithelialer Typ
	Nephroblastom – stromareicher Typ
	Nephroblastom – Mischtyp
	Nephroblastom – regressiver Typ
	Nephroblastom mit fokaler Anaplasie
„high risk“ - Gruppe (hohe Malignität)	Nephroblastom – blastemreicher Typ
	Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
	Klarzellensarkom der Niere (CCSK)
	Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

**Tabelle 2-** SIOP-Klassifikation der Nierentumore der Kindheit nach präoperativer Chemotherapie

<b>Primär resezierte Tumoren</b>	
„low risk“ - Gruppe (niedrige Malignität)	Mesoblastisches Nephrom
	Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
„intermediate risk“ Gruppe (Standardrisikotyp)	Nicht-anaplastisches Nephroblastom und seine Varianten
	Nephroblastom mit fokaler Anaplasie
„high risk“ - Gruppe (hohe Malignität)	Nephroblastom mit diffuser Anaplasie -
	Klarzellensarkom der Niere (CCSK)
	Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

**Tabelle 3-** SIOP-Klassifikation der Nierentumore der Kindheit bei primär resezierten Tumoren

#### **2.1.4 Klinik**

90% der Kinder präsentieren sich mit dem Hauptsymptom der atypischen, palpablen oder sichtbaren abdominellen Tumorschwellung. Andere häufige Symptome sind abdominelle Schmerzen, Makrohämaturie, Fieber und Hypertonus durch den Renineffekt. Etwa 10% der Tumore sind symptomlos und werden zufällig diagnostiziert [12].

#### **2.1.5 Diagnostik**

Bei Verdacht auf ein Nephroblastom versucht man eine Diagnose ohne Durchführung einer Biopsie zu stellen. Dazu eignet sich die Verwendung von bildgebender Diagnostik, die definitive Einteilung zu einer Risikogruppe bekommt man allerdings erst mit der histologischen Untersuchung nach der Tumorresektion. Es stehen keine diagnostischen Tumormarker zur Verfügung.

Bei der klinischen Untersuchung achtet man vor allem auf Lokalisation und Größe des Tumors, Größe der Milz und der Leber, Blutdruck, tastbare Lymphknoten und auf kongenitale Anomalien. Des Weiteren wird auch eine Laboruntersuchung durchgeführt.

Für einen Therapiebeginn ohne histologischen Nachweis nach SIOP 2001/GPOH sind eine abdominelle Ultraschalluntersuchung und eine weitere bildgebende Diagnostik (MRT oder CT) mit oder ohne Kontrastmittelgabe nötig. MRT-Aufnahmen sind zu bevorzugen, da es hier zu keiner Strahlenexposition kommt und die Aussagekraft größer ist. Zum Ausschluss von Lungenmetastasen wird immer ein Thoraxröntgen in zwei Ebenen durchgeführt. Werden weitere Metastasen vermutet, werden ein CT der Thorax, Leber, Gehirn und eventuell anderer Regionen angefertigt. Eine Skelettszintigrafie muss immer bei einer hohen Malignität des Tumors postoperativ durchgeführt werden [10] [13]. Besonderes Augenmerk sollte auch auf die Abklärung der kontralateralen Niere gelegt werden, da in etwa 7% der Fälle ein bilateraler Tumor vorliegt [3] [12].

Differentialdiagnostisch sollte an das Neuroblastom, Nephroblastomatose, das in dieser Altersgruppe sehr selten auftretende Nierenzellkarzinom, einen Rhabdoidtumor, ein kongenitales mesoblastisches Nephron, Zystennieren und einigen anderen seltenen Ursachen gedacht werden.

### **2.1.6 Therapie**

Die Therapie des Nephroblastoms setzt sich aus mehreren verschiedenen Therapieelementen zusammen und sollte in einem darauf spezialisierten kinderonkologischen Zentrum stattfinden. Zur Behandlung gehören Chemotherapie, Radiotherapie und die chirurgische Intervention. Eine Chemotherapie und eine Operation findet man in den meisten Behandlungsprotokollen, während eine Radiotherapie nur unter bestimmten Voraussetzungen benötigt wird. Die besten Ergebnisse werden durch die Kombination von diesen Therapiemöglichkeiten erzielt. Prinzipiell wird bei der Therapie zwischen zwei Ansätzen des zeitlichen Ablaufes dieser Therapiemodule unterschieden. Nach den Therapieleitlinien von SIOP (The International Society of Paediatric Oncology) und GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) wird eine präoperative Chemotherapie durchgeführt. Im Gegensatz dazu steht die primär chirurgische Vorgangsweise der NWTS (National Wilms Tumor Study). Bei beiden Ansätzen ist das Outcome sehr gut, bei der 4-wöchigen präoperativen Chemotherapie gibt es jedoch den Vorteil der Tumorverkleinerung, was wiederum das Risiko einer intraoperativen Tumorrupturn senkt. Auch kommt es oft zu einem „Downstaging“ (=Verbesserung der Stadieneinteilung), dies minimiert die postoperative Chemotherapie.

Weiteres kann man durch die präoperative Chemotherapie auch „good responder“ im Stadium 4 erkannt werden. Das Ansprechen auf die Chemotherapie ist zudem ein wichtiger prognostischer Faktor. Ob ein Nephroblastom auf die Chemotherapie angesprochen hat, kann man anhand des Tumolvolumens feststellen [14][10].

## Chemotherapie

Bei der Behandlung des Nephroblastoms nach SIOP/GPOH werden je nach Protokoll eine präoperative und falls nötig auch eine postoperative Kombinationschemotherapie eingesetzt. Die eingesetzten Medikamente (siehe Tabelle 4) und die Dosierungen hängen von dem Stadium des Tumors, der Histologie, dem Tumolvolumen (< oder > als 500 ml) und davon ab, ob der Tumor lokalisiert wächst oder ob schon eine Metastasierung stattgefunden hat. Damit eine Chemotherapie überhaupt verabreicht werden kann, muss die absolute Neutrophilenzahl über 1000/ $\mu$ l oder die Zahl der Thrombozyten über 100.000/ $\mu$ l liegen. [10]

Medikamenten-Name	Abkürzung	Dosierung	Maximaldosis	Verabreichungs-art
Actinomycin-D	ACT-D	45 $\mu$ g/kg/i.v.	2000 $\mu$ g	Bolusinjektion
Vincristin	VCR	1,5 mg/m <sup>2</sup> /i.v.	2,0 mg	Bolusinjektion
Doxorubicin	DOX	50 mg/m <sup>2</sup> /i.v.	300 mg/m <sup>2</sup> (kumulativ)	Infusion über 6h
Etoposid	VP16	150 mg/m <sup>2</sup> /1h	2700 mg/m <sup>2</sup> (kumulativ)	Infusion über 1h/3d
Carboplatin	CARBO	200 mg/m <sup>2</sup> /1h	3600 mg/m <sup>2</sup> (kumulativ)	Infusion über 1h/3d
Cyclophosphamid	CYCLO/CPM	450 mg/m <sup>2</sup> /1h	8100 mg/m <sup>2</sup> (kumulativ)	Infusion über 1h/3d

**Tabelle 4-** Bei der Chemotherapie des Nephroblastoms eingesetzte Medikamente

Aufgrund der toxischen Eigenschaften der Chemotherapeutika, gibt es auch Vorgaben bezgl. der Dosisreduktionen.

Bei der präoperativen Chemotherapie finden folgende Änderungen statt: Bei einem Körpergewicht unter 12 kg wird die Dosis für alle Medikamente um 2/3 reduziert. Bei schweren Nebenwirkungen wird die Dosis für alle Medikamente im nächsten Zyklus um 2/3 reduziert. Im Stadium IV wird die Dosis zusätzlich noch um 50% reduziert, wenn Säuglinge unter 6 Monaten behandelt werden.

Bei der postoperativen Chemotherapie finden folgende Änderungen statt:

Bei allen postoperativen Chemotherapieprotokollen findet eine Dosisreduktion um 50% bei Säuglingen unter 6 Monaten statt. Bei einem Körpergewicht unter 12 kg wird die Dosis für alle Medikamente auf 2/3 reduziert. Dies dient zur Prophylaxe einer Venocclusive disease. Bei schweren Nebenwirkungen wird die Dosis für alle Medikamente im nächsten Zyklus auf 2/3 reduziert. Während der Bestrahlung erfolgt keine ACT-D Gabe wegen der sonst aggraviert auftretenden Nebenwirkungen wie Knochenmarkssuppression, Erythembildung und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die übrige Chemotherapie wird während der Radiatio um 2/3 Dosis reduziert. Ausgenommen hiervon sind Stadium 3, intermediäre Malignität und Stadium 4 bei kompletter Remission der Metastasen nach präoperativer Chemotherapie oder kompletter chirurgischer Metastasenentfernung, hier werden die Medikamente in gewohnter Dosierung verabreicht und nicht reduziert. [10][1]  
[Anhang 1: Übersicht Therapieplan bei lokalisierten Erkrankungen]

### **Präoperative Chemotherapie:**

Die präoperative Chemotherapie dauert bei Stadium I, II und III (Stadieneinteilung siehe Tabelle 1) vier Wochen und besteht aus einer Kombination von Vincristin und Actinomycin-D. Actinomycin-D wird in Woche 1 und 3 gegeben, Vincristin wird in Woche 1,2,3 und 4 verabreicht. [10] [Anhang 2: Präoperative Behandlung, Stadium I, II, III]

Bei Stadium IV wird eine 6-wöchige Dreifachkombination als präoperative Chemotherapie gegeben. Diese besteht aus Vincristin, Actinomycin-D und Doxorubicin. Vincristin wird insgesamt 6mal gegeben, je einmal in Woche 1 bis 6. Von Actinomycin-D werden 3 Dosen verabreicht (in Woche 1,3 und 5). In Woche 1 und 5 verabreicht man Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/i.v. in einer Infusion über mindestens 6 Stunden. Man verabreicht Doxorubicin über diesen langen Zeitraum, um so die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von

kardiotoxischen Nebenwirkungen zu vermindern. Sowohl vor Beginn der Therapie als auch nach je 100 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin muss eine Echokardiographie durchgeführt werden. Werden Metastasen nur im CT sichtbar, allerdings nicht im Nativröntgen, erfolgt die präoperative Behandlung nach dem präoperativen Schema für lokalisierte Stadien.

[Anhang 3: Präoperative Behandlung, Stadium IV]

Nach der präoperativen Chemotherapie findet zunächst einmal die Operation statt. Im Anschluss daran wird entsprechend des Protokolls für eine postoperative Chemotherapie die Behandlung falls nötig weiter geführt. Diese richtet sich nach dem histologischen Befund [10]

### **Postoperative Chemotherapie Stadium I:**

Bei Stadium I, niedrige Malignität wird keine postoperative Chemotherapie benötigt.

[Anhang 4: Stadium I, niedrige Malignität]

Im Stadium I, intermediäre Tumormalignität mit Tumolvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml) findet im Anschluss an die chirurgische Intervention eine 4wöchige Chemotherapie mit einer Kombination aus Vincristin und Actinomycin-D statt. Vincristin gibt man in Woche 1,2,3 und 4, Actinomycin-D wird in Woche 2 gegeben.

[Anhang 5: Stadium I, intermediäre Malignität, Tumolvolumen <500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)]

Im Stadium I, hohe Malignität alle Tumolvolumen und intermediäre Malignität mit einem Tumolvolumen ≥ 500 ml (ohne epithelreich und stromareich) wird nach der Operation eine 27wöchige Kombinationschemotherapie aus Actinomycin-D, Vincristin und Doxorubicin gegeben. Actinomycin-D wird insgesamt 9 mal verabreicht (in Woche 1, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 und 26), Vincristin wird 20 mal verabreicht (in Woche 1 bis 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27). Doxorubicin wird in 5-mal gegeben (in Woche 2, 8, 14, 20 und 26) [10] [Anhang 6: Stadium I, hohe Malignität alle Tumolvolumen und intermediäre Malignität nur Tumolvolumen ≥ 500 ml (ohne epithelreich und stromareich)]

### **Postoperative Chemotherapie Stadium II:**

Die postoperative Chemotherapie im Stadium II, niedrige Malignität und intermediäre Malignität, Tumorzellen <500ml (epithelreich und stromareich auch über 500ml) ist eine 27-wöchige Kombinationschemotherapie aus Vincristin und Actinomycin-D nach dem AV-2 Schema. Actinomycin-D wird insgesamt 9-mal verabreicht (in Woche 1, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 und 26). Vincristin gibt man 20-mal (in Woche 1 bis 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27). [Anhang 7: Stadium II, niedrige Malignität] [Anhang 8: niedrige Malignität und intermediäre Malignität, Tumorzellen <500ml (epithelreich und stromareich auch  $\geq$  500ml)]

Im Stadium II, hohe Malignität alle Tumorzellen und intermediäre Malignität nur Tumorzellen  $\geq$  500 ml (ohne epithelreich und stromareich) wird eine 34 wöchige vierfach Kombinationschemotherapie aus Etoposid, Carboplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin gegeben. Doxorubicin wird 6-mal gegeben (in Woche 1, 7, 13, 19, 25, 31). Cyclophosphamid wird jeweils dreimal in insgesamt 6 Wochen verabreicht (in Woche 1, 7, 13, 19, 25, 31). Etoposid und Carboplatin werden je dreimal in 6 Wochen (4, 10, 16, 22, 28, 34) gegeben. Zusätzlich beinhaltet dieses Schema zusätzlich eine Radiotherapie in den ersten 4 Wochen vor (außer bei blastemreichen Subtyp, intermediäre Malignität). [10] [Anhang 9: Stadium II, hohe Malignität alle Tumorzellen und intermediäre Malignität nur Tumorzellen  $\geq$  500 ml (ohne epithelreich und stromareich)]:

### **Postoperative Chemotherapie Stadium III:**

Die postoperative Chemotherapie im Stadium III, niedrige Malignität und intermediäre Malignität, Tumorzellen <500ml (epithelreich und stromareich auch über 500ml) wird ebenfalls nach dem AV-2 Schema behandelt (siehe unter postoperative Chemotherapie im Stadium II, niedrige Malignität und intermediäre Malignität, Tumorzellen <500ml (epithelreich und stromareich auch über 500ml)). Im Stadium III, intermediäre Malignität, Tumorzellen <500ml (epithelreich und stromareich auch über 500ml) kommt zusätzlich noch eine 4-wöchige Bestrahlung in der zweiten bis fünften Woche dazu. [Anhang 10: Stadium III, niedrige Malignität] [Anhang 11: Stadium III, intermediäre Malignität, Tumorzellen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch  $\geq$  500 ml)]

Im Stadium III, hohe Malignität alle Tumorzellen und intermediäre Malignität nur Tumorzellen  $\geq 500$  ml (ohne epithelreich und stromareich) wird die gleiche Chemotherapie (CARBO, VP16, DOX, CPM) und Radiotherapie wie im Stadium II, hohe Malignität, alle Tumorzellen und intermediäre Malignität nur Tumorzellen  $\geq 500$  ml (ohne epithelreich und stromareich) eingesetzt. [10] [Anhang 12: Stadium III, hohe Malignität alle Tumorzellen und intermediäre Malignität nur Tumorzellen  $\geq 500$  ml (ohne epithelreich und stromareich)]

### **Postoperative Chemotherapie Stadium IV**

Jeder Tumor mit Fernmetastasen wird nach den Protokollen für Stadium IV behandelt, egal welches Stadium der lokale Tumor hat. Sowohl vor als auch nach dem chirurgischen Eingriff müssen alle Metastasen untersucht werden und in Bezug auf Lokalisation und Größe miteinander verglichen werden, damit man ein eventuelles Ansprechen auf die Chemotherapie überprüfen kann. Dies ist wichtig für die Einteilung der weiterführenden Therapie. Eingeteilt wird in drei Zweige: A = komplette Remission der Metastasen durch die 6-wöchige präoperative Chemotherapie bzw. eine komplette chirurgische Metastasenentfernung; B = komplette Entfernung der Metastasen war nicht möglich, bzw. keine komplette Remission nach der präoperativen Chemotherapie; C= hoch maligne Histologie.

Postoperative Behandlung, Stadium IV, Zweig A: Komplette Remission durch die Chemotherapie oder komplette chirurgische Entfernung der Metastasen (ohne maligne Histologie). Stadium I, II und III werden in einer 27-wöchigen Kombinationschemotherapie aus Vincristin, Actinomycin-D und Doxorubicin behandelt. Vincristin gibt man in Woche 1 bis 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24 und 26. Actinomycin-D verabreicht man in Woche 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 und 26. Doxorubicin wird in Woche 2, 8, 14 und 20. [Anhang:13: Stadium IV, Zweig A]

Die postoperative Chemotherapie im Stadium IV, Zweig B bei multiplen inoperablen oder inkomplett entfernten Metastasen (nur „low risk“ oder „intermediate risk“) besteht aus einer 34-wöchigen Kombinationschemotherapie aus Etoposid, Carboplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin. Die Chemotherapie ist für Stadium I, II und III die gleiche, allerdings wird nur im Stadium 3 eine zusätzliche abdominale Radiotherapie in Woche 1 bis 4 durchgeführt. Etoposid und Carboplatin werden je 3-mal in insgesamt 8

Wochen verabreicht (4, 10, 13, 16, 22, 25, 28, und 34). Cyclophosphamid und Doxorubicin wird 4-mal verabreicht, je einmal in Woche 1, 7, 19 und 31. [Anhang:13: Stadium IV, Zweig B]

Die postoperative Chemotherapie im Stadium IV, Zweig C bei hoher Malignität des Primärtumors ist gleich wie im Zweig B. Im lokalen Stadium I führt man keine abdominelle Bestrahlung durch, jedoch eine pulmonale Radiotherapie. Im lokalen Stadium II und III wird sowohl eine abdominelle Bestrahlung als auch eine pulmonale Radiotherapie durchgeführt. [10] [Anhang:13: Stadium IV, Zweig C]

## **Chirurgie**

Neben der Chemotherapie und der Radiotherapie ist die chirurgische Intervention ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie des Nephroblastoms. Nach den Therapieleitlinien von SIOP und GPOH wird zuerst eine präoperative Chemotherapie durchgeführt, im Gegensatz dazu steht die primär chirurgische Vorgangsweise der NWTs. Beide Vorgangsweisen haben ein ähnlich gutes Outcome, jedoch hat man bei der präoperativen Vorgangsweise den Vorteil der Tumorverkleinerung, was wiederum die intraoperative Tumorrupatur senkt.

Es gibt mehrere Operationsarten, mit denen eine erfolgreiche chirurgische Behandlung gewährleistet ist, jedoch wird die klassische Nephrektomie bei unilateralen Tumoren nach wie vor von der SIOP 2001 Richtlinie empfohlen. Die Entfernung der Niere wird hier durch einen großen transperitonealen Zugangsweg durchgeführt. In den letzten Jahren werden vermehrt auch minimal invasive Operationsmethoden gewählt. Dazu zählen die laparoskopische Nephrektomie und die nierenerhaltende Therapie, die meistens bei bilateralen Nephroblastomen angestrebt wird. Möglich wurde dies aufgrund der positiven Effekte der präoperativen Chemotherapie im Sinne einer Tumorverkleinerung. Damit das Outcome weiter so gut bleibt, müssen die Patientinnen und Patienten für diese Vorgangsweisen jedoch sorgfältig ausgewählt werden und die Operationen sollten von einer Chirurgin oder einem Chirurgen mit großer Erfahrung durchgeführt werden.

Die häufigsten Fehlerquellen beim chirurgischen Eingriff sind das Fehlen vom Lymphknotenresektaten, welche wichtig für das Staging sind, eine inkomplette Resektion des Tumors oder eine intraoperative Tumorrupatur und damit einhergehend eine

Verschleppung des Tumors. Das Risiko einer Tumorrupatur kann man allerdings mit präoperativer Chemotherapie und möglichst frühzeitigem Abbinden der Blutgefäße der Niere minimieren. [10][15][16]

## **Strahlentherapie**

Der letzte Pfeiler auf den die Therapie des Nephroblastoms aufbaut, ist die Strahlentherapie. Aufgrund der guten Ergebnisse durch Chemotherapie und Chirurgie wird diese Behandlungsmöglichkeit nur mehr bei etwa 18 % der Patientinnen und Patienten benötigt. Die Indikation zur Radiotherapie ist gegeben bei Stadium III, hohe Malignität (wobei die lokale Bestrahlung beim blastemreichen Subtyp ausfällt); Stadium III, intermediäre und hohe Malignität und im Stadium IV (bei inkompletter Entfernung oder inoperabler Metastasen und bei hoher Malignität des Primärtumors). Eine Bestrahlung des Bauchraumes wird bei einer intraoperativen Tumorrupatur nötig, eine Lungenbestrahlung wenn nach der präoperativen Chemotherapie und der Operation noch pulmonale Metastasen nachweisbar sind. Die Dosis ist abhängig vom Stadium und der Malignität und von der zu bestrahlenden Region. Je nach Alter und bestrahlter Region darf eine gewisse Maximaldosis nicht überschritten werden um spätere Folgeschäden wie Skoliose, Unfruchtbarkeit, sekundäre bösartige Krebserkrankungen, Wachstumsstörungen und Radiotherapie-assoziierte Pneumonitis zu vermeiden. Wichtig ist auch eine adäquate Abschirmung nicht betroffener Regionen. [10][17]

## **2.2 Nephroblastomatose**

Bei der Nephroblastomatose bleiben multiple oder diffuse Reste von unreifem Gewebe in der Niere zurück. Dieses Gewebe, welches vom metanephrogenen Blastem ausgeht, ist normalerweise nach der 36. Schwangerschaftswoche nicht mehr nachweisbar und geht mit einem erhöhten Entartungsrisiko einher. Je nach Lokalisation wird die Nephroblastomatose in 3 verschiedene Typen unterteilt: intralobulär, perilobulär und panlobulär. Meistens sind beide Nieren betroffen, seltener auch nur eine. Die Diagnose dieser Präkanzerose erfolgt oft zufällig und wird mit Hilfe des klinischen Erscheinungsbildes, Bildgebung (Sonografie, CT, MRT) und mit der Histologie gestellt. Aufgrund der großen Ähnlichkeit zwischen nephrogenen Resten und dem Nephroblastom gestaltet sich die Diagnostik allerdings schwierig. Die Nephroblastomatose zeigt sich im Kontrastmittel-MR als homogener und

hypointenser Tumor, im Gegensatz zum Nephroblastom welches sich inhomogen und mit gemischter Echogenität darstellt.

Da es keine wirksame Prophylaxe zur Verhinderung der Entstehung eines Nephroblastoms aus einer Nephroblastomatose gibt, wird eine engmaschige Kontrolle mittels Ultraschall empfohlen. So kann man ein entstandenes Nephroblastom frühzeitig erkennen und behandeln. Eine weitere Möglichkeit ist auch eine Keilresektion oder eine Chemotherapie einzusetzen.

[18][13][11][19]

### **2.3 Actinomycin-D**

Actinomycin-D (ACT-D), auch Dactinomycin genannt, ist ein zytotoxisches Antibiotikum und wird zur Behandlung von einer Vielzahl von onkologischen Erkrankungen eingesetzt. Erhältlich ist es unter dem Handelsnamen Cosmegen® oder Lyovac-Cosmegen. Dazu gehören das Nephroblastom, das kindliche Rhabdomyosarkom, das lokalisierte Ewingkarzinom und das Chorionkarzinom. Es wirkt als DNA-Interkalator, das bedeutet, dass der Wirkstoff in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) eingebaut wird und so bei niedrigen Dosen die Transkription und Translation der Ribonukleinsynthese hemmt. Bei höherer Dosierung kommt es auch zur Hemmung der DNA-Synthese. Auch wenn Actinomycin-D antibiotisch wirkt, kann es aufgrund seiner zahlreichen Nebenwirkungen nicht für die Behandlung von Infektionen eingesetzt werden. [1][20]

Actinomycin-D ist ein sehr toxisches Medikament, es wirkt kanzerogenen, mutagen, teratogenen und embryotoxisch. Aufgrund dessen muss man bei der Verabreichung und der Zubereitung die in der Packungsbeilage (Anhang 14: Cosmegen Packungsbeilage) aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen beachten. Dazu zählen das Tragen von geeigneten Handschuhen und Schutzkleidung, zusätzlich sollte jeglicher Kontakt mit ungeschützter Haut und Augen, bzw. die Inhalation vermieden werden. Verabreicht wird Actinomycin-D intravenös, eine orale Gabe ist aufgrund der ätzenden Wirkung nicht möglich. Die Applikation des Medikamentes darf nur von geschultem ärztlichem Personal vorgenommen werden, bei jeglichem Verdacht auf einen extravasalen Austritt von Actinomycin-D muss die Applikation aufgrund der schweren Weichteilschädigung sofort gestoppt werden. [1]

Die Dosierung hängt von den Tumoreigenschaften (Größe, Lokalisation, Art des Tumors), der evtl. aufgetretenen Nebenwirkungen und den zusätzlichen anderen Behandlungen (andere Chemotherapeutika, Strahlentherapie) ab. Nur in vereinzelt Studien wurde die Pharmakokinetik von ACT-D bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten untersucht. Aufgrund dessen wird die Dosierung von ACT-D mittels klinischer Studien ermittelt. [20][21] Bei der Behandlung des Nephroblastoms beträgt die Dosis 45 µg/kg/i.v., jedoch wird sie aufgrund der oben aufgeführten Gründe individuell angepasst (siehe Kapitel 2.1.6.1. Chemotherapie). Eine Kontraindikation zur Actinomycin-D Gabe liegt vor, falls eine Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff vorliegt und beim Vorhandensein einer aktiven Varizellen-Zoster oder Herpes-Infektion, da hier eine Generalisierung der Virusinfektion möglich ist. [1][10]

Bisher wurden keine Studien zu den Nebenwirkungen von Actinomycin-D gemacht, alle in der Packungsbeilage angegebenen Nebenwirkungen stammen aus Fallberichten, eine Häufigkeitsangabe kann deshalb nicht gemacht werden. Angegeben werden Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; Leber und Gallengangserkrankungen; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Aufgrund der Suppression des hämatopoetischen Systems müssen regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden, eine Unterbrechung der Gabe von ACT-D zur Knochenmarksregeneration ist indiziert, wenn die Zahl der absoluten Neutrophilen < 1000/µl oder die Thrombozytenzahl < 100.000/µl liegt. Um Nausea und Emesis vorzubeugen, werden als Supportivtherapie Antiemetika (z.B. Zofran) verabreicht. Bei der Behandlung des Nephroblastom wird auch häufig über das Auftreten einer Venocclusive disease berichtet (siehe Kapitel 2.5) [1][10]. Nach einer 2005 durchgeführten Studie mit 31 Patientinnen und Patienten hatten 29% keine Nebenwirkungen, 42% litten an Nebenwirkungen CTC 1 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) und CTC 2. [20][1] Die CTC-Kriterien werden in Tabelle 8 beschrieben.

## **2.4 Medikamentenassoziertes Fieber**

Medikamentenfieber (auch Arzneimittelfieber oder drug fever genannt) ist ein Fieber, welches durch die Gabe von bestimmten Medikamenten ausgelöst wird und nach Absetzen dieser Medikamente wieder verschwindet. Ausgelöst wird das Medikamentenfieber meist durch eine Überempfindlichkeit gegenüber dem gegebenen Wirkstoff und tritt zwischen dem 7. und 10. Tag nach der Medikamentenverabreichung auf. Die Diagnosefindung gestaltet sich schwierig und sollte unter Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes der Patientin oder des Patienten, der Laborwerte und der medikamentösen Therapie gestellt werden. Endgültig bewiesen ist die Diagnose Medikamentenfieber allerdings erst durch eine Reexposition mit dem auslösenden Medikament und dem dadurch wieder aufgetretenen Fiebers. Diese geht jedoch mit erheblichen Risiken einher, sodass eine erneute Gabe des abgesetzten Medikamentes aus diagnostischen Gründen nur selten (mit größter Vorsicht) gemacht wird. Besonders achtgegeben muss man, sollten auch andere schwere Nebenwirkungen aufgetreten sein. Oftmals wird an die Diagnose Medikamentenfieber erst dann gedacht, wenn keine anderen Gründe wie Infektionen, chronisch entzündliche Erkrankungen, Hitzeschlag, maligne Neoplasien, Thrombembolien, Traumen, Operationen oder andere Gründe für die erhöhte Körpertemperatur nachgewiesen werden können. Durch die oftmals verzögerte Diagnosestellung werden die betroffenen Patientinnen und Patienten mit einer nicht benötigten medikamentösen Therapie versorgt und es werden kostspielige diagnostische Untersuchungen durchgeführt. Dementsprechend erspart eine möglichst frühzeitige Diagnose Kosten und nicht induzierte therapeutische und diagnostische ärztliche Interventionen. [22]

Zu den auslösenden Medikamenten gehören antimikrobielle Substanzen (unter anderem Penicilline und Cephalosporine), antineoplastische Medikamente (u.a. Vincristin), Immunsuppressoren (u.a. Azathioprin), nichtsteroidale Antirheumatika (u.a. Ibuprofen), Antikonvulsiva (u.a. Carbamazepine), Medikamente zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen ( u.a. Methyldopa), symphatomimetische und halluzinogene Substanzen (u.a. Amphetamine) und Antidepressiva (Doxepin). Allerdings wird auch bei einem großen Teil der hier nicht aufgeführten Medikamentenklassen Fieber unter dem Punkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort als Nebenwirkung angegeben. Dies ist auch bei Actinomycin-D der Fall. [1], [22]

Behandelt wird das Medikamentenieber durch Absetzen des Medikamentes, welches das Fieber auslöst. Werden mehrere Medikamente verabreicht, die eventuell der Auslöser sein könnten, muss die Gabe aller unter Verdacht stehenden Medikamente und aller nicht unbedingt benötigten Medikamente unterbrochen werden. Dabei muss man jedoch immer auf den Nutzen der verabreichten Medikamente achten, da manche Medikamente nicht abgesetzt werden sollten. Diese Medikamente haben einen unverzichtbaren Einfluss auf den Krankenverlauf, etwa antineoplastisch wirksamen Substanzen bei Tumorerkrankungen. Ist dies der Fall, muss der Patient sorgfältig überwacht werden, um eine zunehmende Hypersensitivität frühzeitig zu erkennen. [22]

## **2.5 *Veno-occlusive disease***

Die Veno-occlusive disease (VOD), auch venöse okklusive Leberkrankheit oder Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) genannt, tritt meistens als Komplikation nach einer Hochdosis-Chemotherapie zur Vorbereitung auf eine hämatopoetische Stammzelltransplantation auf. Andere Ursachen sind bestimmte Medikamente (unter anderen Actinomycin-D), hochdosierte Bestrahlung der Leber oder Alkaloide wie Pyrrolizidinalkaloide vorkommend in Kräutertee. Es entsteht ein inkompletter Verschluss der kleinen Lebervenen durch subendotheliale Ödeme und Mikrothromben, die durch eine Schädigung des Endothels der kleinen Lebervenen und Nekrose der zentralen Hepatozyten ausgelöst werden. Die Diagnose erfolgt anhand des klinischen Erscheinungsbildes. Typisch sind Lebervergrößerung, Aszites mit Gewichtszunahme, Ikterus und damit verbundener Billirubinanstieg und ein rascher Abfall der Thrombozytenzahl. Auch die Dopplersonografie der Vena Portae und eine Leberbiopsie können bei der Diagnostik helfen. Wichtig ist immer, andere Gründe für den Ikterus und die Gewichtszunahme auszuschließen. [23][24][25][26][27]

Die Häufigkeit des Vorkommens der VOD bei Patientinnen und Patienten mit Nephroblastom wird nach verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 3,7 [28], 5% [24] & 8% [23]. Junge Patientinnen und Patienten (insbesondere Kinder unter einem Jahr), sowie Patientinnen und Patienten die bestrahlt worden sind haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VOD. Eine VOD ist zudem meist selbstlimitierend und verschlechtert die Prognose nicht. [23][24][21] 2009 konnte eine retrospektive Single-Center Studie zeigen, dass die Häufigkeit von VOD mit der

verabreichten ACT-D Dosis zusammenhängt. Die Verabreichung einer Einzeldosis ACT-D 45 µg/kg erhöht die Inzidenz der VOD im Vergleich zu einer gesplitteten Verabreichung (3 Tage je 15, gesamt 45 µg/kg). [27]

Wird eine VOD diagnostiziert, muss das Therapieprotokoll angepasst werden.

Actinomycin-D wird solange ausgesetzt, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und danach wird die Dosis auf 2/3 reduziert (30 µg/kg/i.v. statt 45 µg/kg/i.v.). Bei rekurrierender VOD darf Actinomycin-D nicht mehr verabreicht werden. Trotz ungesicherter Studienlage können Defibrotide eingesetzt werden. Zur Prophylaxe wird bei Säuglingen unter 6 Monaten die Actinomycin-D Dosis um 50% reduziert, bei einem Körpergewicht unter 12 kg wird die auf 2/3 reduziert. Bei einer Bestrahlung der Leber soll die Leber und die Thrombozytenwerte überwacht werden. Sollte bereits eine Leberschädigung stattgefunden haben, muss versucht werden, möglichst wenig Leberschädigende Medikamente zu geben. [10][26][29]

## **2.6 Allgemeine Nebenwirkungen Chemotherapie**

Eine kurative, adjuvante oder palliative Chemotherapie geht mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Hier wird zwischen Typ A und Typ B Nebenwirkungen unterschieden. Typ A Nebenwirkungen sind bekannte, erwartete Reaktionen auf ein Medikament, welche auch in der Packungsbeilage beschrieben werden. Im Gegensatz dazu stehen Nebenwirkungen vom Typ B, diese sind unerwartete Reaktionen, welche nicht bekannt sind und meist auf eine hypersensitive Reaktion zurück zu führen sind. Es handelt sich um allergische (immunologisch vermittelte) oder nicht allergische Reaktionen bei Dosierungen, welche im Normalfall keine Reaktion hervorrufen. Diese können entweder sofort- noch während der Verabreichung bis zu 1 Stunde danach - IgE vermittelt auftreten oder über eine Stunde später verzögert sein. [30] Bei der Behandlung von malignen Erkrankungen mittels Chemotherapie ist es wichtig, Medikamentendosierungen zu finden, welche sowohl eine ausreichende Therapie bieten, als auch möglichst wenige gefährliche Nebenwirkungen haben.

Häufige Nebenwirkungen, welche bei einer Chemotherapie unabhängig vom verabreichten Medikament auftreten sind:

- Übelkeit und Erbrechen (zentral induziert oder durch Schädigung von schnell teilenden Zellen)
- Haarausfall (durch die Beeinflussung schnell teilender Zellen im Körper, es werden auch nicht Tumorzellen angegriffen, dadurch wird auch die Teilung von Haarfollikeln gehemmt)
- Mukositis (ebenfalls durch Schädigung von sich schnell teilendem Gewebe)
- Erhöhte Infektanfälligkeit durch Neutropenie
- Blutbildveränderungen durch Myelosuppression (Anämie, Granulozytopenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie)
- Fatigue
- Zytostatika-induzierte sekundäre Neoplasien
- Unfruchtbarkeit
- Schädigungen und Funktionsstörungen von anderen Organen (unter anderem Leber, Niere, Lunge, Zentrales und peripheres Nervensystem etc.)

Die Art und Schwere der Nebenwirkungen hängt von der Dosierung, der Art des eingesetzten Medikamentes, der Verabreichung, der individuellen Verträglichkeit und den zusätzlich gegebenen Medikamenten ab. Zur Linderung der Nebenwirkungen wird Supportivtherapie eingesetzt, dazu zählen z.B. antiemetische Therapie, Schmerztherapie und antiinfektiöse Therapie. Die Chemotherapienebenwirkungen werden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) nach Schweregrad eingeteilt. [31] Es ist wichtig, über die verschiedenen Nebenwirkungen von Medikamenten Bescheid zu wissen, um sie möglichst frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Dies verbessert das Outcome und spart zudem Kosten im Gesundheitssystem. [30]

## **2.7 Infektionen bei onkologischen Grunderkrankungen**

Bei pädiatrisch onkologischen Patientinnen und Patienten treten häufig Infektionen auf. Eine Infektion wird definiert als Eintreten, Ansiedelung und Vermehrung von pathogenen Mikroorganismen oder Molekülen (u.a. Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten), welche normalerweise nicht im Körper existieren. Eine Infektion kann sowohl subklinisch (ohne Symptome), als mit Symptomen klinisch auffällig auftreten. Es gibt lokalisierte und generalisierte Infektionen. Bei Mikroorganismen, welche unter normalen Bedingungen im Wirt leben (z.B. im Darm oder auf der Haut), spricht man nicht von einer Infektion.

Als wichtigstes Zeichen für eine Infektion, tritt bei pädiatrisch-onkologischen Patientinnen und Patienten Fieber auf. Dies ist bei circa 30-50% aller mittels Chemotherapie behandelten Kinder der Fall. Wird Fieber festgestellt, sollte umgehend Untersuchungen, Diagnostik und nach Abnahme von Blutkulturen eine antibiotische Therapie gestartet werden. Bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten ist es auch wichtig an fakultativ pathogene Erreger (z.B. E.coli, Enterokokken, Staph. aureus) zu denken. Werden in der Therapie auch Steroide eingesetzt, kann Fieber bei einer Infektion auch ausbleiben. Generell gilt, dass eine normale Körpertemperatur eine Infektion nicht ausschließt.[32] [33]

Da für das aufgetretene Fieber oftmals kein Grund mittels klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren und Laborwerten gefunden werden kann, bleibt in 50-60% der Fälle das Fieber unklaren Ursprungs. In 20% wird eine Infektion klinisch nachgewiesen (jedoch ohne mikrobiellen Erregernachweiß), in weiteren 20% kann ein Erreger nachgewiesen werden.[32] [33][34]

Gefährdet für Infektionen sind besonders immunsupprimierte Patientinnen und Patienten, welche eine Granulozytopenie (Granulozytenanzahl  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) aufweisen. Auch implantierte zentrale Venenkatheter (Port, Broviac) und Harnkatheter erhöhen das Infektionsrisiko.[32]

Von der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie wird folgende empirische Antibiotikatherapie vorgeschlagen: Eingesetzt werden sollte ein Monotherapie mittels einem Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum, dazu zählen Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim oder Cefepim und Meropenem oder Imipenem/Cilastatin. [32]

## **2.8 Aktueller Forschungsstand**

Anhand einer ausführlichen systematischen Literaturrecherche wurde der aktuelle Forschungsstand zum Thema „Actinomycin-D induziertes Fieber bei Patientinnen und Patienten mit Nephroblastom und Nephroblastomatose“ recherchiert. Gefunden wurden zahlreiche wissenschaftliche Artikel, welche das Thema ACT-D induzierter Lebertoxizität, Venocclusive-disease/Hepatic sinusoidal obstruction syndrome behandeln. VOD geht

mit Symptomen wie Fieber, Anämie und Thrombozytopenie einher. [23] [24] [25] [27] [28] [35] [21] [36] Beschrieben wurde 1975 zudem ein Syndrom bestehend aus Fieber, Lethargie und Hautausschlag bei Patientinnen und Patienten, deren Nephroblastom mit Actinomycin-D und Bestrahlung (nach vorangegangener Operation) behandelt wurde. [37]

Gesucht wurde auch nach Nebenwirkungen von Actinomycin bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Nephroblastom. Beschrieben wurde unter anderem eine selektive Thrombozytopenie mit vermutetem immunmoduliertem Mechanismus durch die therapeutische Gabe von ACT-D bei Nephroblastomen. [38]

In der Literatur findet sich jedoch keinerlei Studien über das Auftreten von isoliertem Fieber als Medikamentennebenwirkung bei ACT-D Gabe.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientinnen und Patienten**

In der Diplomarbeit wurden 16 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 154 Actinomycin-D Infusionen inkludiert, die Fallzahl ergibt sich aus der zwischen 2005 -2016 an der pädiatrischen hämatologischen-onkologischen Station Graz behandelten Patientinnen und Patienten mit Nephroblastom und Nephroblastomatose. 11 Patientinnen und Patienten hatten als Diagnose ein Nephroblastom, 2 eine Nephroblastomatose und 3 hatten sowohl ein Nephroblastom als auch eine Nephroblastomatose (siehe Tabelle 6). Bei allen Patientinnen und Patienten, die in die Studie inkludiert wurden ist Actinomycin-D im Therapieprotokoll enthalten (siehe Tabelle 5).

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die zwar aufgrund eines Nephroblastoms oder einer Nephroblastomatose zwischen 2005 und 2016 in Graz behandelt wurden, allerdings nicht den oben genannten Kriterien entsprachen.

Ausgeschlossen wurden ein Patient, der ohne Actinomycin-D im Therapieprotokoll behandelt wurde und ein Patient, der in Graz operiert wurde, die anschließende Therapie jedoch nicht auf der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie in Graz durchgeführt wurde. Weiteres wurde eine Patientin ausgeschlossen die nur zur Nachsorge in Graz behandelt wurde und ein Patient, bei dem durch die Histologie die Diagnose Rhabdoidtumor der Niere gestellt wurde. Des Weiteren wurden aus der statistischen Auswertung auch jeweils 2 Episoden von 2 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, da ACT-D nicht in Graz gegeben wurde und somit keine weiteren Daten vorliegen (siehe Tabelle 6).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Nephroblastom, Nephroblastomatose oder eine gemischte Form (sowohl Nephroblastom als auch Nephroblastomatose)	andere Arten von kindlichen Nierentumoren (z.B. Rhabdoidtumor der Niere)
Behandlung an der pädiatrischen Hämatologie-Onkologie (insbesondere die Chemotherapie)	wenn nur die Nachsorgeuntersuchungen oder die Operation in Graz gemacht wurden
Actinomycin-D im Therapieprotokoll	Actinomycin-D im Therapieprotokoll, jedoch nicht in Graz verabreicht
Zeitraum 2005-2016	

**Tabelle 5-** Ein- und Ausschlusskriterien

Zum Zeitpunkt der ersten ACT-D Gabe waren die Patientinnen und Patienten zwischen 0,9 und 12,8 Jahre alt, das mediane Alter war 2,99 Jahre (und im Durchschnitt 3,73). Das durchschnittliche Alter pro Patientin bzw. pro Patient bei den gesamten ACT-D Infusionen kann man in Tabelle 5 ablesen.

Charakteristika		Patientenzahl (%)
Geschlecht	Männlich	8 (50%)
	Weiblich	8 (50%)
Alter (in Jahren)	<1	0 (0%)
	1-3	11 (68,75%)
	4-6	3 (18,75%)
	7-9	1 (6,25%)
	10-13	1 (6,25%)
Diagnose	Nephroblastom	11 (68,75%)
	Nephroblastomatose	2 (18,75%)
	Gemischt	3 (12,5 %)

**Tabelle 6-** Zusammenfassung der wichtigsten Patientencharakteristika

## 3.2 Zielgrößen

### 3.2.1 Hauptzielgröße (Fieber nach ACT-D Gabe)

Hauptzielgröße der statistischen Auswertung der gesammelten Daten war Fieber nach einer ACT-D Gabe. Erhoben wurden die in der Fieberkurve dokumentierten Temperaturwerte vom Tag der Verabreichung (vor und nach der ACT-D Infusion) bis inklusive sieben Tage danach. Fieber wurde definiert als erhöhte Körpertemperatur über 38° Celsius, die Messung wird bei stationären Aufenthalten mehrmals täglich vom diplomierten Pflegepersonal durchgeführt. Auf eine rektale Messung der Körpertemperatur sollte bei onkologischen Patientinnen und Patienten verzichtet werden [33]. Bei ambulanten ACT-D Gaben wird die Körpertemperatur vor der Chemotherapeutika-Verabreichung gemessen und in der Ambulanzkarte vermerkt, jedoch gibt es keine Aufzeichnungen über den Temperaturverlauf in den darauffolgenden Tagen. Die Eltern der Patientinnen und Patienten werden von der Abteilung der pädiatrischen hämatologischen-onkologischen Station allerdings angewiesen, die Temperatur täglich daheim zu messen und bei Werten über 38° Celsius sofort mit den behandelten Ärzten oder dem Pflegepersonal Kontakt aufzunehmen um ehest bald zu einer Abklärung ins Krankenhaus zu kommen. Aufgrund

dessen wurden auch Episoden mit ambulanten ACT-D Gaben unter der Annahme in die Diplomarbeit aufgenommen, dass Patientinnen und Patienten mit Fieber zur Fieberabklärung zurück in die Klinik kommen.

Bei ACT-Gaben im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, wurden die gemessenen Temperaturwerte im Laufe der sieben Tage nach der Verabreichung immer weniger. Mittels der Verlaufskurve von Abbildung 1 lässt sich deutlich eine Abnahme der gemessenen Temperaturwerte zeigen. Je länger die Verabreichung von ACT-D her ist, desto weniger dokumentierte Messungen sind vorhanden. Dies liegt daran, dass die Patientinnen und Patienten oftmals aus dem Krankenhaus entlassen wurden und daheim keine Aufzeichnung des Temperaturverlaufes stattfindet. Jedoch wurden die Eltern angewiesen, täglich eine Temperaturmessung durchzuführen und sich bei erhöhten Werten - insbesondere bei Fieber ab 38°Celsius - auf der Station zu melden. Anhand der Abbildung 2 und Abbildung 3 kann man die Abnahme der Anzahl der sich noch stationär befindlichen Patientinnen und Patienten in den Tagen nach ACT-D Gabe entnehmen. Am Tag 3 nach ACT-D Gabe wurden bereits 54/84 (35,71%) Patientinnen und Patienten von ihrem stationären Aufenthalt nach Hause entlassen. Der Abbildung 3 kann man die Anzahl der pro Tag entlassenen Patientinnen und Patienten entnehmen.

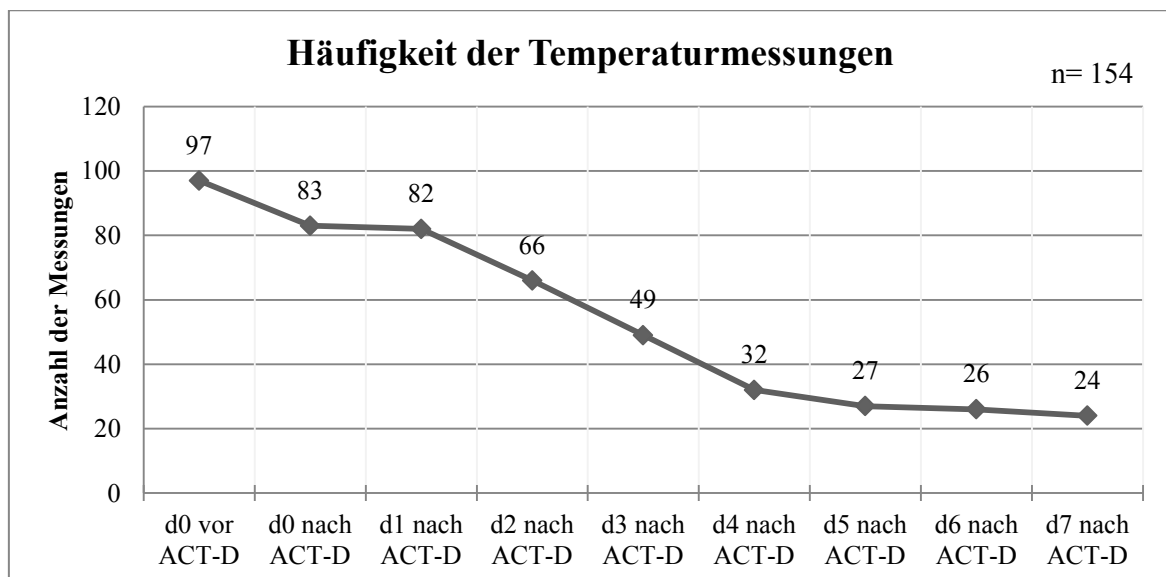
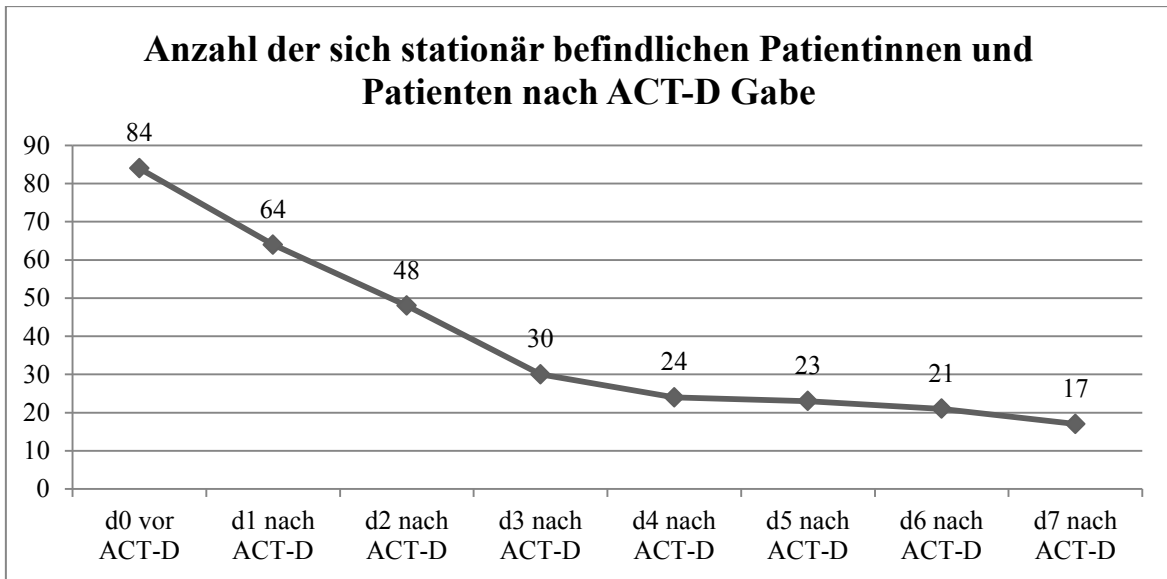
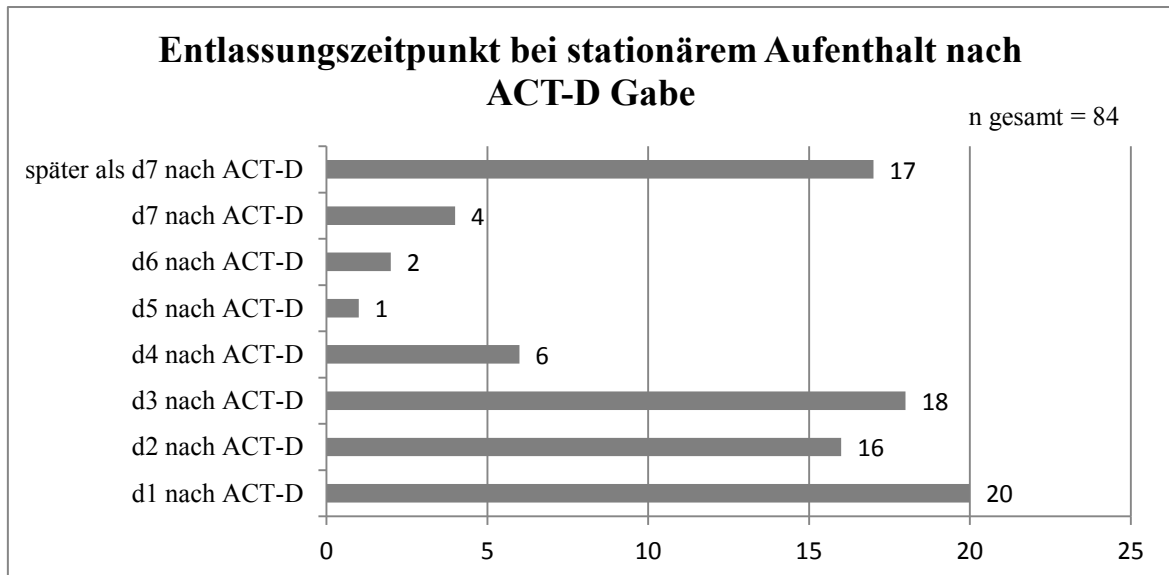


Abbildung 1 – Anzahl der Temperaturmessungen (d0 vor ACT-D bis d7 nach ACT-D).



**Abbildung 2-** Anzahl der stationären Patientinnen und Patienten (d0 vor ACT-D bis d7 nach ACT-D)



**Abbildung 3-** Anzahl der pro Tag . (d1 bis d7 nach ACT-D) entlassenen Patientinnen und Patienten

Da auf der Station mehrmals täglich die Temperatur gemessen wird, wurde jeweils der Tageshöchstwert in die Auswertung genommen.

### 3.2.2 Nebenzielgröße ( Antibiotikagabe, Laborparameter, Blutkultur)

#### Antibiotikagabe

An der pädiatrischen Abteilung für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Graz wird ab einer Körpertemperatur von 38°Celsius eine Diagnostik eingeleitet und v.a. bei Myelodepression oder Neutropenie eine Antibiotikatherapie erwogen. Verwendet wird

meist der Wirkstoff Meropenem (Handelsname Optinem), aber auch andere Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen (z.B. Piperacillin und Tazobactam, Handelsname Tazonam) werden je nach vorangegangener Erregersuche mittels mikrobiologischer Diagnostik (Blutkultur), Antibiogramm und Direktnachweis von Viren mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) eingesetzt.

Zur Antibiotikatherapie bei febriler Neutropenie (FN) ohne Fokus wird meist eine Monotherapie empfohlen. Diese sollte aus einem der folgenden

Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen bestehen:

- Piperacillin-Tazobactam (Handelsname Tazonam); Piperacillin = Beta-Lactam-Antibiotikum; Tazobactam = Beta-Lactamase-Inhibitor
- Cephalosporine: Ceftazidim oder Cefepim
- Carbapeneme: Meropenem (Handelsname Optinem) oder Imipenem/Cilastatin

Zudem sollte man sowohl die abteilungsinterne Erreger- und Resistenzstatistik und eine eventuell vorbestehende Besiedlung mit einem multiresistenten Bakterium in die Auswahl des Antibiotikums miteinbeziehen. Wenn möglich, sollte eine Therapie mit Antibiotika innerhalb von einer Stunde gestartet werden, da Fieber häufig das erste Anzeichen einer Sepsis bei neutropenischen Patientinnen und Patienten ist. Die schnelle Antibiotikagabe verbessert zudem das Outcome. [39][40][41][2]

## **Laborparameter**

Laborparameter wurden ebenfalls als Nebenzielgröße festgesetzt. Für diese Diplomarbeit wurden Laborwerte des kleinen Blutbildes (Leukozyten und Thrombozyten), des Differentialblutbildes (neutrophile Granulozyten und Lymphozyten) und einige Biomarker (CRP, PCT und Interleukin-6) untersucht. Diese sollten Auskunft über den Gesundheitszustand und die Infektionsgefahr der mit Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten geben. Bei Leukozytopenie, Neutropenie und Lymphozytopenie besteht erhöhte Infektionsgefahr aufgrund des geschwächten Immunsystems.. CRP, IL-6 und PCT weisen auf eine Entzündungsreaktion im Körper hin (Tabelle 7- Laborparameter und Referenzwerte

Laut Packungsbeilage von Cosmegen (Wirkstoff ACT-D) treten folgende Veränderungen des Blutes auf, die mit erhöhter Infektionsgefahr in Zusammenhang stehen:

Agranulozytose (Granulozytenanzahl  $<500/\mu\text{l}$ ), Anämie, Panzytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie und FN. Als Nebenwirkung kann auch Retikulozytopenie als Hinweis für eine verminderte Erythropoese im Knochenmark auftreten. Des Weiteren kann auch eine Thrombozytopenie ausgelöst werden, da es zu einer Chemotherapie-induzierten Myelosuppression kommen kann und somit eine Verringerung der Thrombozytenbildung besteht. [1]

Eine Leukozytopenie wird definiert als Leukozytenabfall unter  $<4000/\mu\text{l}$  im peripheren Blut, man erhält hierbei allerdings noch keine Informationen über die relative Zusammensetzung der Leukozyten. Um die Leukozytopenie genauer einteilen zu können, muss das Differentialblutbild angeschaut werden. Meistens ist die Ursache der Leukozytopenie, eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten (Neutropenie) oder der Lymphozyten (Lymphozytopenie). Liegt eine Leukozytopenie vor, kommt es zu einer erhöhten Infektionsgefahr. Zur Einteilung des Schweregrades werden die Einteilungen nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verwendet (Tabelle 8). CTCAE wird zur Einteilung des Schweregrades von diversen Nebenwirkungen, die durch eine Chemotherapie ausgelöst werden, verwendet. In Tabelle 8 nicht gezeigt ist Grad 5, was einen Tod bedeutet, der mit einer Nebenwirkung in Zusammenhang steht. [31]

Neutropenie ( $<1,5 \times 10^9/\text{l} = <1500/\mu\text{l}$ ) aufgrund von verminderter Bildung durch geschädigtes Knochenmark ist eine häufige Komplikation nach Chemotherapie, dies tritt auch nach ACT-D Gabe auf [1]. Neutrophile Granulozyten sind wichtig für das unspezifische Abwehrsystem des Körpers, eine niedrige Anzahl an Neutrophilen Granulozyten führt somit zu einer erhöhten Infektionsgefahr. In dieser Diplomarbeit wird die Anzahl der Neutrophilen Granulozyten herangezogen, um Aussagen über die Infektionsgefahr der Patientinnen und Patienten zu treffen. Zur Einteilung des Schweregrades werden die Einteilungen nach CTCAE verwendet (siehe Tabelle 8). [31] Von einer febrilen Neutropenie (FN) spricht man laut ESMO Guideline, wenn zusätzlich zu einer bereits bestehenden Neutropenie oder einem erwarteten Abfall der Neutrophilen Granulozyten unter  $<0,5 \times 10^9/\text{L} = <500/\mu\text{l}$ , Fieber über  $38,0^\circ\text{Celsius}$  (länger als zwei Stunden) oder ein einmaliger Temperaturanstieg über  $38,3^\circ\text{Celsius}$  vorliegt [41]. Laut CTCAE ist die Definition einer FN: Absolute Neutrophile Granulozytenanzahl unter  $1,0 \times 10^9/\text{L} = <1000/\mu\text{l}$  und ein einmaliger Temperaturanstieg über  $38,3^\circ\text{Celsius}$  oder ein Temperaturanstieg auf  $38^\circ\text{Celsius}$  über mindestens eine Stunde [31]. FN und die damit

verbundenen Infektionen gehen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher. [42][41][43]

Die Thrombozytenzahl wurde ebenfalls als Nebenzielgröße definiert, da es im Rahmen einer Myelodepression nach Chemotherapie ebenfalls zu einem Absinken der Thrombozyten kommt. Zudem gibt die Thrombozytenzahl einen Hinweis auf die Blutungsneigung der Patientinnen und Patienten. Sinkt die Thrombozytenzahl, kann es häufiger zu Hämatomen und Spontanblutungen kommen. Um dies zu verhindern, werden auf der hämato-onkologischen Station Graz ab einem Thrombozytenwert von  $35 \times 10^9/L$  (in Einzelfällen kann dieser Wert abweichen) Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Auch beim Vorliegen einer VOD kommt es zu einem isolierten Thrombozyten Abfall. (Thrombozytopenie mit  $25\text{--}50 \times 10^9/L$  bei normalen Leukozytenwerten und Hämoglobinwerten). [24] Zur Einteilung des Schweregrades der Thrombozytopenie bei Medikamentennebenwirkung siehe Tabelle 8. [31]

Lymphozyten sind etwa 25-45% der Leukozyten im peripheren Blut und bestehen aus B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (NK). Sie sind ein Teil des Immunsystems (adaptiv und angeboren) und dienen dem Erkennen von körperfremden Stoffen (T-Lymphozyten), der Immunabwehr durch Antikörper (B-Lymphozyten), der Bildung von Gedächtniszellen (B- und T-Lymphozyten). NK erkennen zudem Tumorzellen oder mit einem Virus infizierte Zellen anhand ihres fehlenden MHC-I-Komplexes und sind in der Lage bei diesen Zellen eine Apoptose mit Hilfe ihrer zytotoxischen Granula auszulösen. Liegt eine absolute Lymphozytopenie mit weniger als 1000 nachweisbaren Lymphozyten pro  $\mu l$  Blut oder eine relative Lymphozytopenie mit Verringerung des Lymphozytenanteils auf  $<20\%$  vor, erhöht sich das Infektionsrisiko für Viruserkrankungen. Als Ursache für eine Lymphozytopenie können unter anderem Immunsuppression (siehe Tabelle 8), Immundefekte, Autoimmunerkrankungen infrage kommen. Eine Lymphozytose hingegen wird durch eine aktive Virusinfektion, chronisch latente Infekte (z.B. Tuberkulose) oder bei Erkrankungen der blutbildenden Organe (z.B. chronisch lymphatische Leukämie vor). [31]

Das C-reaktive Protein (CRP), ist ein von der Leber gebildetes Akute-Phase Protein, dessen Blutkonzentration im Rahmen von Entzündungen ansteigt. Somit ist ein erhöhter CRP-Wert (über  $5 \text{ mg/L}$ ) ein sensitiver Wert für das Erkennen von

entzündlichen Erkrankungen, besonders stark steigt der CRP-Wert im Rahmen von bakteriellen Infektionen an. Liegt eine entzündliche Reaktion vor, steigt der CRP Wert innerhalb von 6-12 Stunden an, allerdings hat CRP nur eine kurze Halbwertszeit von 24-48 Stunden im Blut und sinkt nach der Heilung schnell wieder ab.

Bei Patientinnen und Patienten mit febriler Neutropenie sollte CRP gleich zu Beginn der Labordiagnostik bestimmt werden. Dies erfolgt um später für die Verlaufskontrolle einen Ausgangswert zu haben. Bei ausreichender antibiotischer Therapie sollte der CRP-Wert im Vergleich zum Ausgangswert nach 2-3 Tagen nicht mehr weiter ansteigen und im Laufe der darauf folgenden Tage wieder abfallen. Dementsprechend kann man Rückschlüsse über den Erfolg der durchgeführten Therapie ziehen und diese gegebenenfalls ändern. Der CRP Wert eignet sich nicht, um bakterielle von viralen Infekten zu unterscheiden. Zusätzlich kann man auch Patientinnen und Patienten mit einem bereits zu Beginn des Fiebers erhöhten CRP-Wert herausfiltern. Initial bereits sehr hohe CRP-Werte können auf eine schwere bakterielle Infektion hinweisen, jedoch schließen initial niedrige CRP-Werte diese auch nicht aus. Erhöhte CRP-Werte ohne das Vorliegen einer Infektion können etwa durch eine Chemotherapie-induzierte Mukositis vorliegen. [32][44]

Interleukin-6 (IL-6) ist ein proinflammatorisches Cytokin, welches die Akute-Phase-Protein-Synthese in der Leber startet. Es wird von vielen Zellarten gebildet, unter anderem von Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen und initiiert eine Entzündungsreaktion. IL-6 ist ein wichtiger Botenstoff zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem und es stimuliert B- und T-Lymphozyten. Erhöhte IL-6 Werte weisen dementsprechend auf eine Entzündungsreaktion im Körper hin. Da IL-6 auch für die Bildung von CRP verantwortlich ist, zeigt sich ein IL-6 Anstieg im Plasma früher als eine CRP Erhöhung. Der Vorteil von IL-6 gegenüber CRP ist folglich die schnellere Nachweismöglichkeit, die Sensitivität ist allerdings gleich wie bei CRP.

Procalcitonin (PCT) ist die in der Schilddrüse gebildete Vorstufe von Calcitonin, welche bei gesunden Patientinnen und Patienten nur in geringen Mengen im peripheren Blut nachweisbar ist. Liegt jedoch eine Entzündung vor, wird vermehrt Procalcitonin von der Leber gebildet. PCT ist ein wichtiger Bestandteil zur Diagnostik und der Verlaufskontrolle einer Sepsis, da erhöhte PCT Werte auf eine Sepsis hinweisen. Zudem kann PCT auch zur Unterscheidung von einer bakteriellen oder viralen Erkrankung genutzt werden, da PCT

Werte nur bei bakteriellen Infekten ansteigen, nicht aber bei viralen Infekten oder Autoimmunerkrankungen.

Laborparameter	Referenzwert
Leukozyten	1 Jahr: (6.0- 14.0) 10 <sup>9</sup> /L  4 Jahre: (5.5- 14.0) 10 <sup>9</sup> /L  6 Jahre: (5.0- 13.0) 10 <sup>9</sup> /L  10 Jahre: (4.5- 12.0) 10 <sup>9</sup> /L  Darüber: ( 4.4- 11.3) 10 <sup>9</sup> /L
Thrombozyten	(140- 440) 10 <sup>9</sup> /L
Neutrophile Granulozyten	( 50.0- 75.0) %
Lymphozyten	( 20- 40) %
C-reaktives Protein (CRP)	(< 5.0) mg/L
Interleukin-6 (IL-6)	(< 7.0) pg/mL
Procalcitonin (PCT)	( 0.00- 0.50) ng/mL

**Tabelle 7-** Laborparameter und Referenzwerte

	<b>Grad 1</b> (mild)	<b>Grad 2</b> (moderat)	<b>Grad 3</b> (schwer)	<b>Grad 4</b> (lebens- bedrohlich)
<b>Neutrophilie</b>	-	-	>100000/ $\mu$ l; >100 x10 <sup>9</sup> /L	Klinische Manifestation
<b>Neutropenie</b>	<1500/ $\mu$ l; <1,5 x10 <sup>9</sup> /L	<1500- 1000/ $\mu$ l; <1,5-1,0 x10 <sup>9</sup> /L	<1000-500/ $\mu$ l; <1,0-0,5 x10 <sup>9</sup> /L	<500 / $\mu$ l; <0,5 x10 <sup>9</sup> /L
<b>Lymphozytopenie</b>	<800/ $\mu$ l; <0,8 x10 <sup>9</sup> /L	<800-500 / $\mu$ l; <0,8-0,5 x10 <sup>9</sup> /L	<500-200/ $\mu$ l; <0,5-0,2 x10 <sup>9</sup> /L	<200/ $\mu$ l; <0,2 x10 <sup>9</sup> /L
<b>Lymphozytose</b>	-	>4000- 20000/ $\mu$ l; >4-20 x10 <sup>9</sup> /L	>20000/ $\mu$ l; >20 x10 <sup>9</sup> /L	-
<b>Thrombozytopenie</b>	<75000 / $\mu$ l; <75,0 x10 <sup>9</sup> /L	<75000- 50000/ $\mu$ l; <75,0 – 50,0 x10 <sup>9</sup> /L	<50000- 25000/ $\mu$ l; <50,0 – 25,0 x10 <sup>9</sup> /L	<25000/ $\mu$ l; <25,0 x10 <sup>9</sup> /L
<b>Leukozytopenie</b>	<3000/ $\mu$ l; <3,0 x10 <sup>9</sup> /L	<3000-2000 / $\mu$ l; <3,0-2,0 x10 <sup>9</sup> /L	<2000-1000 / $\mu$ l; <2,0-1,0 x10 <sup>9</sup> /L	<1000 /; $\mu$ l <1,0 x10 <sup>9</sup> /L

**Tabelle 8-** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

## **Blutkultur**

Eine Blutkultur ist eine mikrobielle Methode zum Erregernachweis, der Erregeridentifizierung und zur gezielten Antibiotikatherapie (beziehungsweise dem Nachweis von Resistenzen). Die Blutabnahme erfolgt vor Beginn der Antibiotikatherapie, entnommen werden müssen mindestens zwei Blutkulturensätze (anaerob und aerob) von verschiedenen Punktionstellen. Sollte ein dauerhaft implantierter zentraler Venenverweilkatheter (Broviac-Katheter) vorliegen, wird empfohlen aus jedem Schenkel ein Blutkulturensatz abzunehmen. Danach werden die mit Nährmedien gefüllten Flaschen mehrere Tage lang im Brutschrank aufbewahrt und Erreger können so kultiviert und nachgewiesen werden. Bei richtiger Abnahmetechnik ist bei einem positiven Ergebnis ein direkter Erregernachweis möglich. Da man mithilfe der Blutkultur einen möglicherweise auslösenden Grund für das Fieber finden kann, ist es möglich eine Medikamentennebenwirkung als Fieberursache auszuschließen. [39][40]

### **3.3 Statistik**

Die Daten von 16 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2005 -2016 an der pädiatrischen hämatologischen-onkologischen Station Graz eine Therapie mit Actinomycin-D zur Behandlung eines Nephroblastoms und/oder einer Nephroblastomatose erhielten, wurden in diese Diplomarbeit eingeschlossen. Insgesamt wurden die Daten von 154 Actinomycin-D Gaben und von dem darauffolgendem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ausgewertet. Da es sich bei dieser Diplomarbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, wurden keine Überlegungen bezüglich einer Fallzahlberechnung gemacht. Alle Patientinnen und Patienten, welche die Einschlusskriterien (siehe Kapitel 3.1 Patientinnen und Patienten) erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Vor Beginn der Diplomarbeit, wurde ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz eingeholt (EK-Nr.:28-584 ex 15/16). [Anhang 15: Votum der Ethikkommission]. Eine Einverständniserklärung der Eltern der an der Studie beteiligten Patientinnen und Patienten war aufgrund des Studienaufbaues nicht nötig und wurde somit auch nicht eingeholt.

Entnommen wurden die Daten sowohl aus den Fieberkurven (Temperaturwerte, Aufenthaltsdauer, Verabreichungszeitpunkt und Dosierungen der Medikamente), als auch aus den Dokumenten die sich im openMEDOCS (dem Kommunikations- und

Informationsnetzwerk der KAGES) abrufen lassen (Laborwerte, Arztbriefe) und den Ambulanzkarten (Temperaturwerte, Zeitpunkt des Ambulanzbesuches, Verabreichungszeitpunkt und Dosierungen der Medikamente). Diese Daten wurden anonymisiert in ein Microsoft Excel Dokument übertragen und anschließend mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die Anonymisierung erfolgte mittels Patientenummer, der zugehörige Entschlüsselungscode lag nur bei der auswertenden Person und wurde separat aufbewahrt. Zur besseren Übersicht wurden die Auswertungen anschließend grafisch mittels Balkendiagramm, Säulendiagramm, gestapelten Säulendiagramm, Liniendiagramm und Kreisdiagramm dargestellt.

Aufgrund der geringen Episodenanzahlen war nur eine beschreibende Datenanalyse möglich, da für andere statistische Testmethoden (parametrische und nicht parametrische Tests) zu wenige Datensätze vorhanden sind. Genauerer siehe Kapitel 5.4 - Einschränkungen zu Inhalt und Methode.

### **3.4 Systematische Literaturrecherche**

Die in dieser Diplomarbeit verwendete Literatur wurde mittels einer systematischen Literaturrecherche beschafft. Die dafür verwendete Datenbank war PubMed. Gesucht wurde mittels Schlüsselworten unter der Verwendung von MeSH (Medical Subject Headings). Verwendet wurden zudem auch eine Freitextsuche, Schlagwortsuche und Boolesche Operanten (AND, OR). Es wurden keine Filter (Jahrgänge, verwendeter Literaturtyp) eingesetzt.

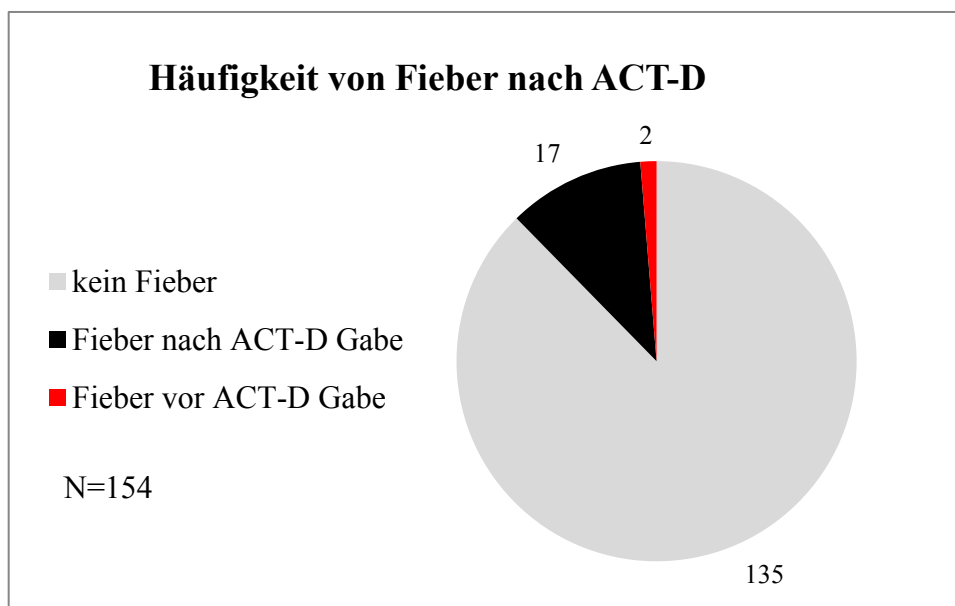
## 4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse auf die in 1.2 gestellten Fragen präsentiert. Zur besseren Übersicht der Daten werden die Ergebnisse grafisch dargestellt.

### 4.1 Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe

Eine Kernfrage der Diplomarbeit war die Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe, da weder in der Literatur, noch in der Packungsbeilage genaue Informationen und Zahlen darüber zu finden sind.

In den 154 untersuchten Episoden mit ACT-D Gabe, trat in 17/154 Episoden (11,03%) Fieber (Körpertemperatur über 38°Celsius) auf, in 2/154 Episoden (1,3%) bestand Fieber bereits vor der ACT-D Gabe. In 135/154 Episoden (87,66%) ist keine Erhöhung der Körpertemperatur über 38°Celsius aufgetreten. (Siehe Abbildung 4- Grafische Darstellung zu Verteilung der Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe)



**Abbildung 4-** Grafische Darstellung zu Verteilung der Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe

### 4.2 Zeitpunkt und Dauer des Fiebers vor und nach ACT-D

Untersucht worden ist zudem, zu welchem Zeitpunkt (Tag nach ACT-D Gabe) Fieber aufgetreten ist, wie lange die einzelnen Fieberepisoden gedauert haben (in Tagen) und

nach welcher ACT-D Gabe (erstmalige Gabe vs. wiederholte Gaben) Fieber gehäuft aufgetreten ist.

#### 4.2.1 Zeitpunkt (an welchen Tagen nach ACT-D Gabe trat Fieber auf)

Anhand Abbildung 5 – Verteilung der Tage mit Fieber vor und nach ACT-D Gabe - kann man die Verteilung der Tage mit Fieber vor und nach ACT-D Gabe sehen. Insgesamt wurde an 486 Tagen Temperatur gemessen, dabei wurden in 32/486 (6,58%) Messungen Fieber festgestellt. Von diesen 32 Messungen wurde 2-mal Fieber am Tag vor der ACT-D Gabe (d0) gemessen. Im Zeitraum ab der ACT-D Gabe bis 7 Tage nach der ACT-D Gabe (d0 nach ACT-D Gabe bis d7 nach ACT-D Gabe) wurde 30-mal Fieber gemessen. Am Tag 1 (d1) nach ACT-D Gabe ist am häufigsten Fieber aufgetreten.

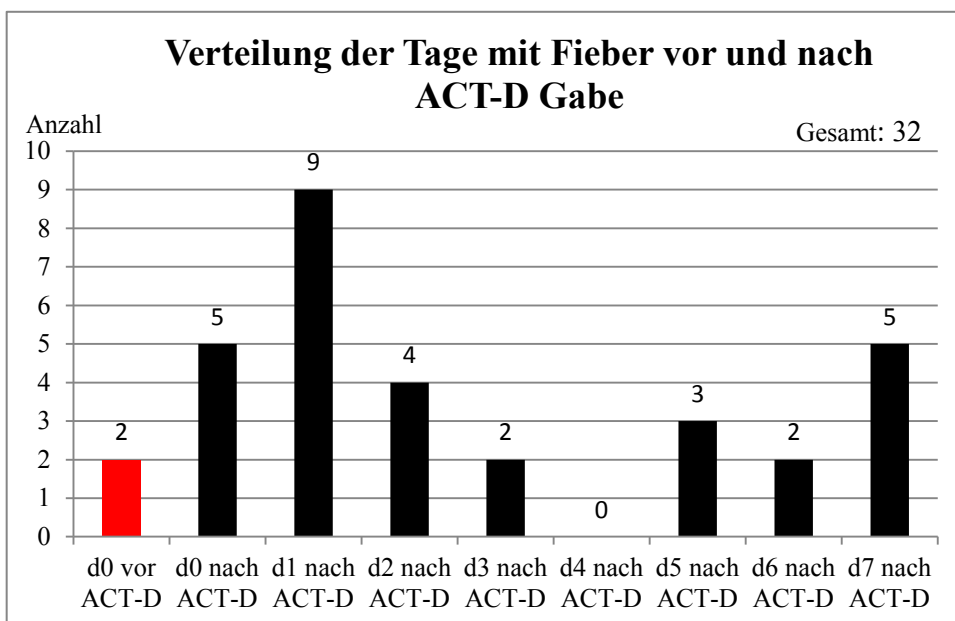
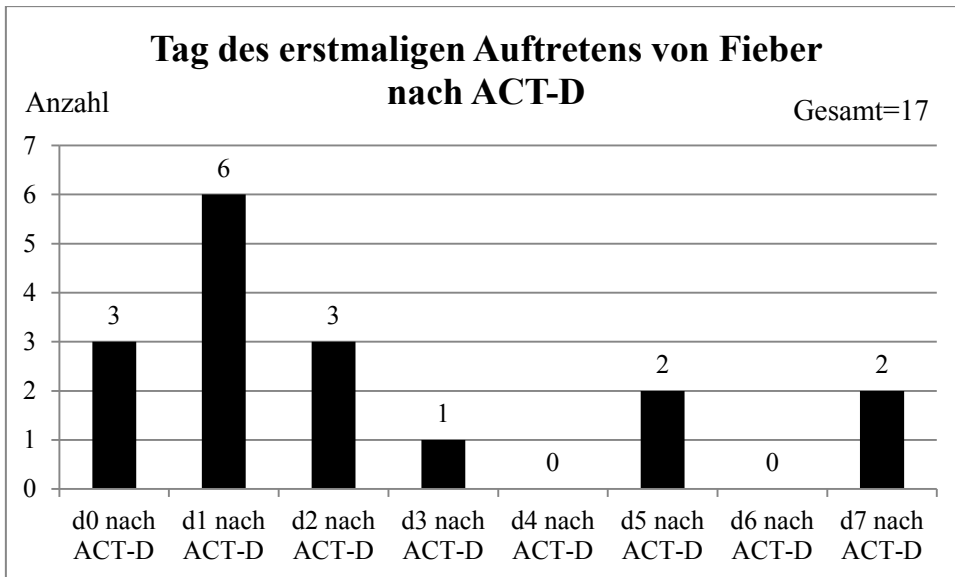


Abbildung 5 – Verteilung der Tage mit Fieber vor und nach ACT-D Gabe

#### 4.2.2 Tag des erstmaligen Auftretens von Fieber nach ACT-D

Die folgende Abbildung zeigt, an welchem Tag im untersuchten Zeitraum (d0 vor ACT-D Gabe bis d7 nach ACT-D Gabe) Fieber erstmalig aufgetreten ist. Es wurde jeweils der erste Tag eines Zeitraumes mit Fieber in die Auswertung genommen, auch wenn sich dazwischen Fieberfreie Intervalle gezeigt haben. (Siehe Abbildung 6)



**Abbildung 6** - Tag des erstmaligen Auftretens von Fieber nach ACT-D

### 4.2.3 Dauer des Fiebers (in Tagen) nach ACT-D

Anhand der Daten wurde auch die Dauer des Fiebers in Tagen bestimmt. Im Durchschnitt dauerte das Fieber 1,53 Tage, im Median 1 Tag. Mindestens war das Fieber einen Tag vorhanden, der längste durchgehende Zeitraum mit Fieber dauerte 3 Tage, die höchste Gesamtanzahl an Tagen mit Fieber innerhalb des Beobachtungszeitraumes war 4 (2 Tage Fieber, ein Tag erhöhte Temperatur  $>37,5$ , 2 Tage Fieber). In 11/17 Episoden mit Fieber nach ACT-D dauerte das Fieber 1 Tag lang, in 2/17 Episoden 2 Tage, in 1/17 Episoden 3 Tage. Des Weiteren war in 2/17 Episoden die Gesamtdauer 2 Tage, allerdings waren die 2 Tage Fieber nicht durchgehend, sondern von einem fieberfreien Intervall getrennt (1 Tag Fieber – Fieberfreie Tage – 1 Tag Fieber). In 1/17 Tagen betrug die Gesamtdauer des Fiebers 4 Tage aufgeteilt auf 2 Tage Fieber – Fieberfreies Intervall – 2 Tage Fieber. (Siehe Abbildung 7).

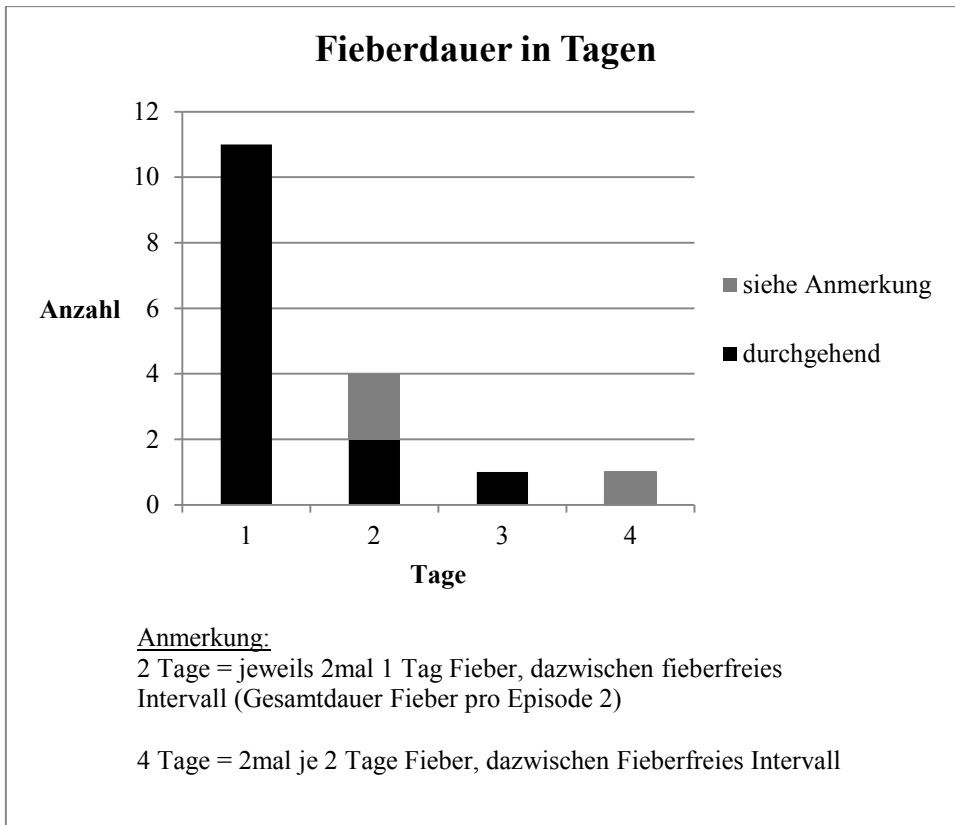
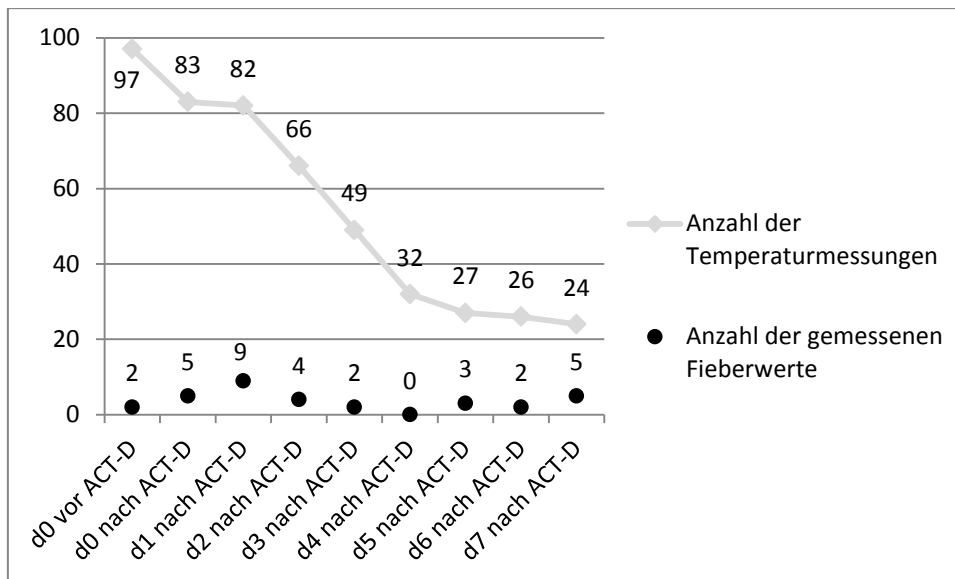


Abbildung 7 - Fieberdauer in Tagen

#### 4.2.4 Gegenüberstellung Anzahl der gesamten Temperaturmessungen mit Messungen von Fieber

Abbildung 8 stellt die Anzahl der gesamten gemessenen Temperaturwerte mit der Anzahl an detektierten Körpertemperaturwerten  $> 38^{\circ}$  Celsius (Fieber) gegenüber. Damit wird der eventuelle Zusammenhang zwischen der Anzahl der Körpertemperaturmessungen und der Anzahl an gefundenen erhöhten Temperaturwerten gezeigt.



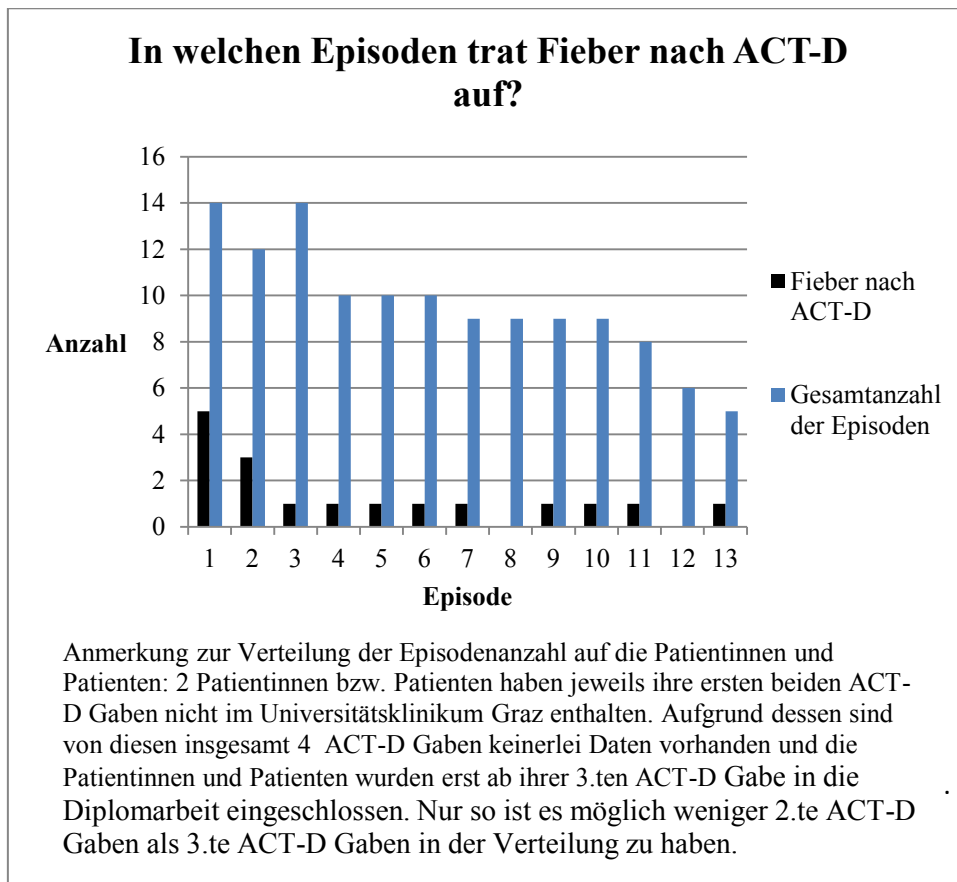
**Abbildung 8** – Gegenüberstellung der Anzahl der gemessenen Temperaturwerte mit der Anzahl der gefundenen erhöhten Temperaturwerte pro Tag

#### 4.2.5 In welcher Episodenanzahl trat Fieber nach ACT-D auf?

Untersucht wurde außerdem, nach welcher ACT-D Gabe (in welcher Episodenanzahl) Fieber aufgetreten ist. Es wurde versucht herauszufinden, ob Fieber häufiger in den ersten ACT-D Gaben auftritt. Episode 1 entspricht der ersten ACT-D Gabe, Episode 2 der zweiten usw. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 und Abbildung 9 dargestellt. Zur besseren Übersicht finden sich in Tabelle 9 keine Daten von den Episoden 14-17, da in diesen Episoden kein Fieber mehr aufgetreten ist

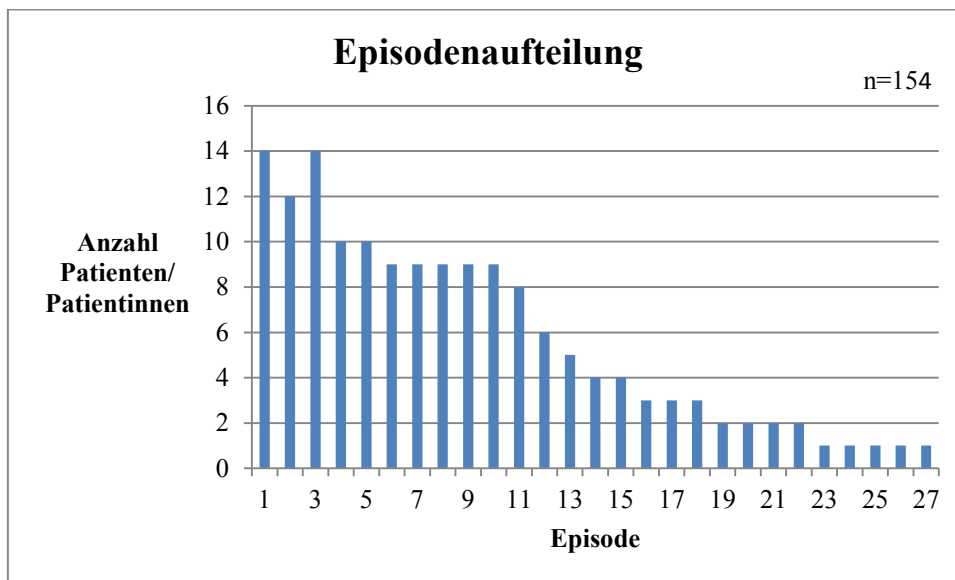
Episode	Episode mit Fieber	Gesamtanzahl Episode	Prozentueller Anteil Fieber
1	5	14	35,71 %
2	3	12	25,00 %
3	1	14	7,14 %
4	1	10	10,00 %
5	1	10	10,00 %
6	1	10	11,11%
7	1	9	11,11%
8	0	9	0,00 %
9	1	9	11,11%
10	1	9	11,11%
11	1	8	12,50 %
12	0	6	0,00 %
13	1	5	20,00 %

**Tabelle 9** – Zusammenhang Episodenzahl mit Auftreten von Fieber



**Abbildung 9** – Anzahl von Fieber pro Episode

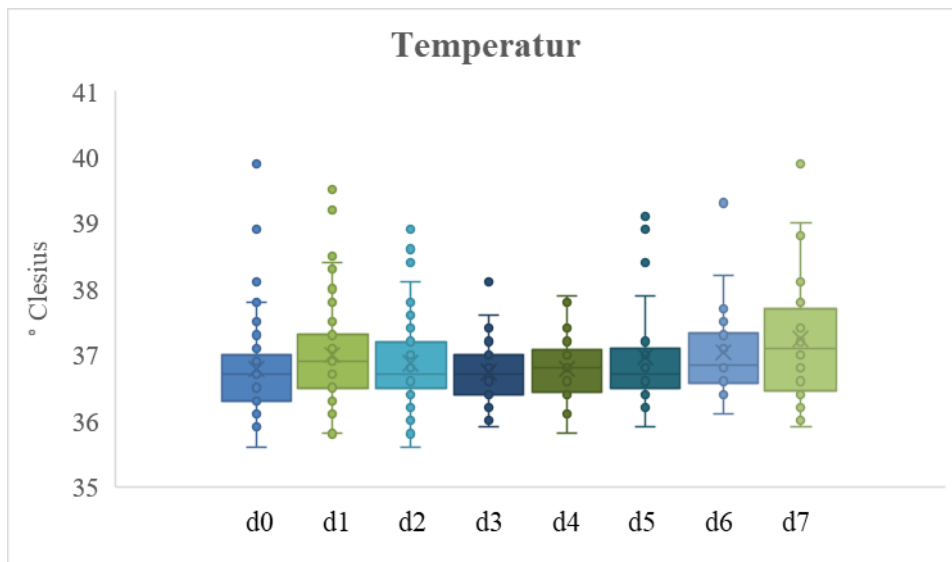
In der Untersuchung des Zusammenhanges der Episodenanzahl und Fieber ist es auch wichtig, die Verteilung der ACT-D Gaben zu kennen (Abbildung 10). Die maximal erhobene Anzahl an ACT-D Gaben bei einer Patientin war 27, die minimale Anzahl der Episodenanzahl war 1. Im Median hatten die Patientinnen und Patienten 7 ACT-D Gaben, im Mittelwert 8,53.



**Abbildung 10-** Verteilung der Episodenanzahl auf die Patientinnen und Patienten

#### 4.2.6 Gegenüberstellung der gemessenen Temperaturwerte in Episoden mit und ohne Fieber

Untersucht wurden auch die Unterschiede bei den gemessenen Temperaturwerten (in Celsius) in Episoden mit und ohne Fieber. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10, Tabelle 11 und Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11** – Boxplot der gemessenen Temperaturwerte (in Grad Celsius) alle Episoden

	d0 vor ACT-D	d0 nach ACT-D	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	36,49	36,60	36,74	36,68	36,57	36,56	36,59	36,79	36,69
Median	36,50	36,60	36,70	36,70	36,60	36,60	36,60	36,75	36,60
Min	35,40	35,60	35,80	35,60	35,90	35,80	35,90	36,10	35,90
Max	37,60	37,80	37,90	37,60	37,40	37,10	37,10	37,50	37,80
Anzahl der Messungen	78	65	63	48	33	19	15	14	12

**Tabelle 10-** Temperaturwerte in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

Die Werte in den Kategorien Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) sind Grad Celsius angegeben.

	d0 vor ACT-D	d0 nach ACT-D	d1	d2	d3	d4	d5	d6
Mittelwert	36,73	37,33	37,74	37,43	37,07	37,10	37,47	37,29
Median	36,80	37,00	37,80	37,50	37,00	37,05	37,10	37,10
Min	36,00	36,30	36,70	36,10	36,10	36,50	36,50	36,40
Max	37,60	39,90	39,20	38,90	38,10	37,90	39,10	39,30
Anzahl der Messungen	17	16	17	16	15	12	11	11

**Tabelle 11-** Temperaturwerte in Episoden mit Fieber nach ACT-D

Die Werte in den Kategorien Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) sind Grad Celsius angegeben.

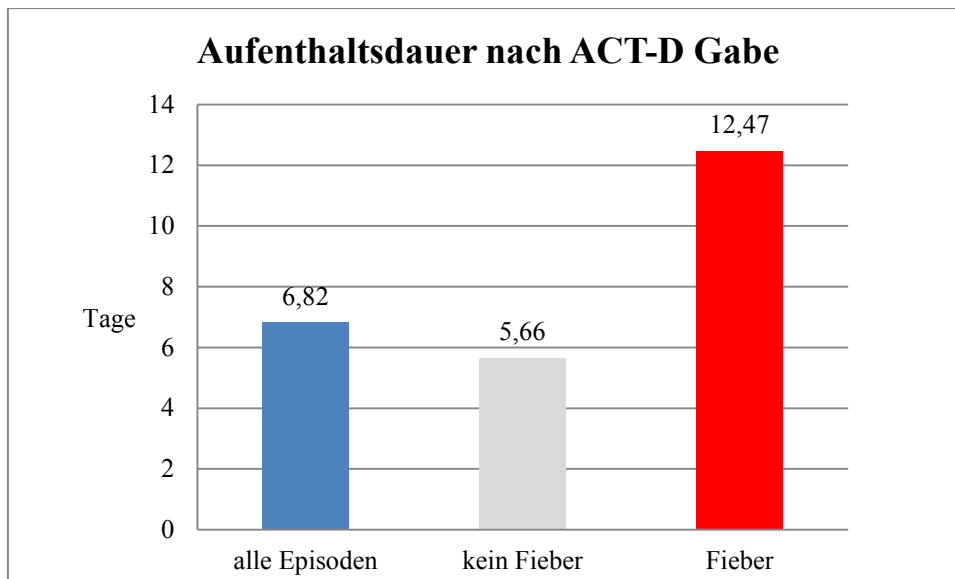
#### **4.2.7 Aufenthaltsdauer bei stationären Patientinnen und Patienten**

Die Aufenthaltsdauer bei stationären Patientinnen und Patienten wurde statistisch ausgewertet. Im Mittelwert war die stationäre Aufenthaltsdauer 6,82 Tage, im Median 3 Tage. Die kürzeste Dauer des Aufenthaltes war ein Tag, die längste Dauer 63 Tage.

In Episoden ohne Fieber nach ACT-D Gabe war die stationäre Aufenthaltsdauer im Mittelwert 5,66 Tage und im Median 3 Tage. Die kürzeste Dauer des Aufenthaltes war ein Tag, die längste Dauer 63 Tage.

In Episoden mit Fieber nach ACT-D Gabe war die stationäre Aufenthaltsdauer im Mittelwert 12,47 Tage und im Median 7 Tage. Die kürzeste Dauer des Aufenthaltes war ein Tag, die längste Dauer 50 Tage.

Siehe Abbildung 12.

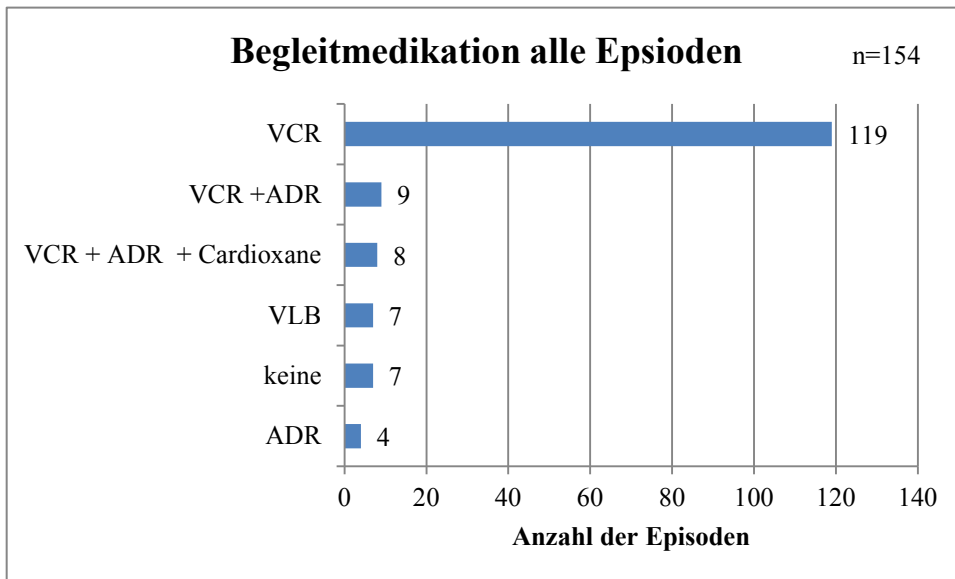


**Abbildung 12-** Aufenthaltsdauer nach ACT-D Gabe (Mittelwert)

### **4.3 Begleitmedikation**

Onkologische Behandlungen bestehen meistens aus einer Vielzahl von verschiedenen kombinierten Behandlungsmethoden. Dazu zählen die medikamentöse Therapie, die Strahlentherapie und die Chirurgie. Die medikamentöse Therapie ist selten eine Monotherapie mit nur einem Wirkstoff, meistens besteht sie aus einer Kombinationstherapie. Diese Kombinationschemotherapie folgt je nach Tumor Stadium und Malignitätsgrad einem festgelegten Medikamentenschema. Die Patientinnen und Patienten, welche in diese Diplomarbeit eingeschlossen wurden, erhielten zum Großteil ebenfalls eine Kombinationschemotherapie. Die Medikamente, welche zusätzlich zu ACT-D gegeben wurden waren Vincristin (VCR), Doxorubicin (ADR), Vinblastin (VLB) und Cardioxane.

Am häufigsten wurde als Begleitmedikation VCR in 119/154 (77,27%) Episoden gegeben. VCR und ADR in 9/154 (5,84%), VCR und ADR und Cardioxane in 8/154 (5,19%), VLB in 7/154 (4,55%), ADR in 4/154 (2,60%). Keine Begleitmedikation wurde in 7/154 (4,55%) der Episoden gegeben. (Siehe Abbildung 13)



**Abbildung 13-** Begleitmedikation alle Episoden

### 4.3.1 Begleitmedikation in Episoden mit und ohne Fieber

Von den 119 Episoden, in denen die Patientinnen und Patienten VCR als Begleitmedikation bekommen haben, gab es in 108/119 (90,76%) Episoden kein Auftreten von Fieber, in 10/119 (8,40%) Episoden trat Fieber nach ACT-D Gabe auf und in einem Fall 1/119 (0,84%) bestand Fieber bereits vor ACT-D.

Von den 9 Episoden, in denen VCR und ADR als Begleitmedikation verabreicht wurde, gab es in 7/9 (77,78%) Episoden kein Auftreten von Fieber. In 2/9 (22,22%) Episoden trat Fieber nach ACT-D Gabe auf.

Von den 8 Episoden, in denen die Patientinnen und Patienten VCR, ADR und Cardioxane als Begleitmedikation bekommen haben, gab es in 5/9 (55,56%) Episoden kein Auftreten von Fieber. In 2/5 (22,22%) Episoden trat Fieber nach ACT-D Gabe auf und in einem Fall 1/9 (11,11%) bestand Fieber bereits vor ACT-D.

In den 7 Episoden mit VLB, trat in keiner Episode Fieber auf.

In 7 Episoden gab es keine Begleitmedikation, in dieser Gruppe hatten 5/7 (71,43%) kein Fieber und bei 2/7 (28,57%) trat Fieber auf.

Wurde nur ADR als Begleitmedikation geben, was in 4 Episoden der Fall war, gab es in 3/4 (75,00%) Episoden kein Fieber. In 1/4 (25,00%) ist Fieber aufgetreten.

(Siehe Abbildung 14)

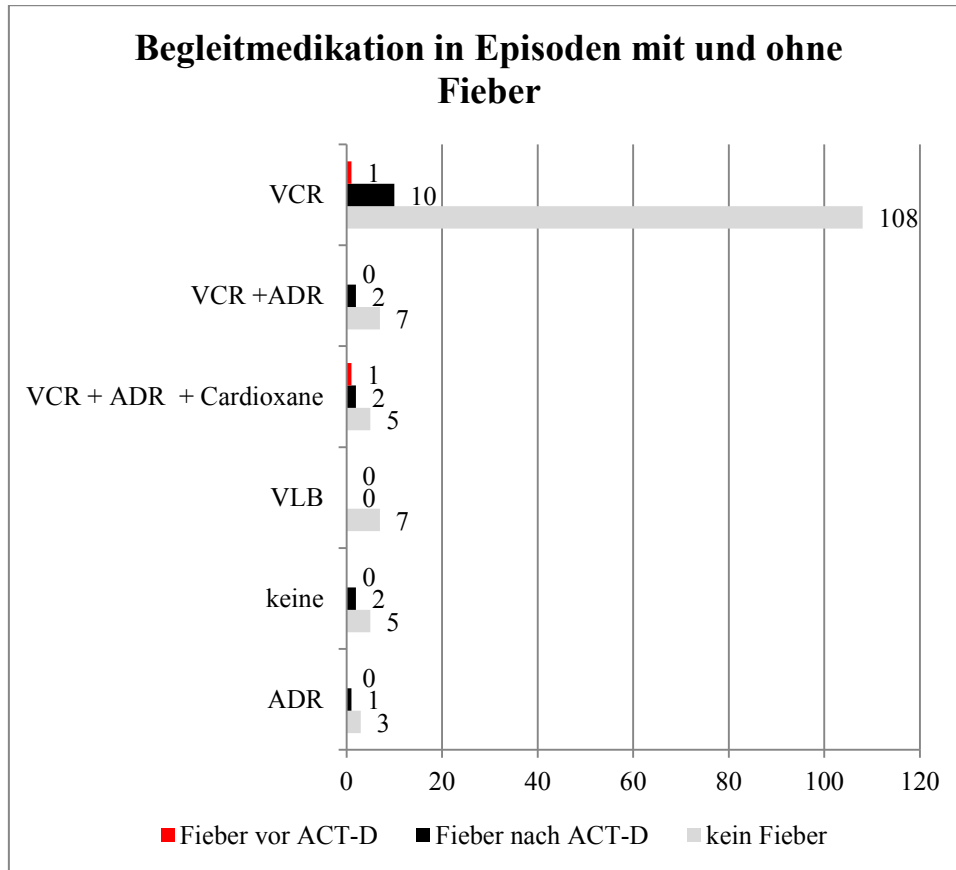
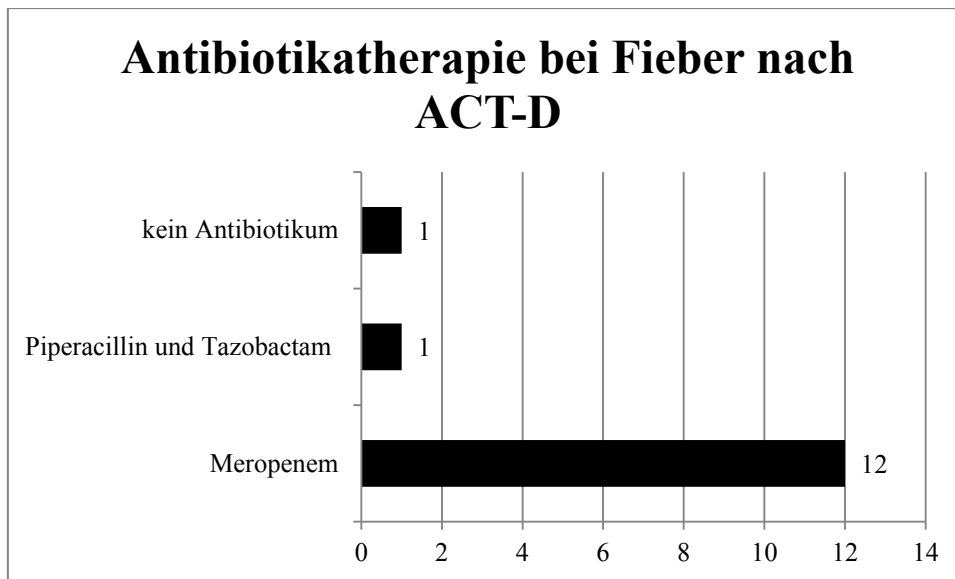


Abbildung 14 – Begleitmedikation in Episoden mit und ohne Fieber

### 4.3.2 Antibiotikatherapie

Tritt Fieber über 38° Celsius auf, wird meistens eine Antibiotikatherapie gestartet. In 12/17 (70,59%) Episoden mit Fieber nach ACT-D wurde der Wirkstoff Meropenem (Handelsname Optinem) verabreicht. In 1/17 (5,88%) Episoden mit Fieber nach ACT-D wurde die Wirkstoffkombination Piperacillin und Tazobactam (Handelsname Tazonam) gegeben. Keine Antibiotikatherapie wurde in 1/17 Episoden mit Fieber nach ACT-D begonnen. (Siehe Abbildung 14). Nicht in der Abbildung enthalten sind die 2/17 (11,76%) Episoden, wo keine genauen Angaben zur Antibiotikatherapie gemacht wurden und die eine Episode [1/17 (5,88%)] mit Fieber nach ACT-D wo die Antibiotikatherapie bereits vor der ACT-D Gabe gestartet wurde. (Siehe Abbildung 15.)



**Abbildung 15** - Antibiotika Therapie bei Fieber nach ACT-D

#### **4.4 Aufteilung der Episoden nach Patientinnen und Patientencharakteristika**

Zudem wurde auch die Häufigkeit von Fieber in verschiedenen Patientinnen und Patientengruppen untersucht. Aufgeteilt wurden die Gruppen in männlich und weiblich, nach Altersgruppen, nach Diagnose und danach ob die ACT als Einzeldosis oder aufgeteilt gegeben wurde.

##### **4.4.1 Aufteilung der Episoden nach Geschlecht**

Untersucht wurde die Häufigkeit von Fieber im Vergleich zwischen den Geschlechtern männlich und weiblich. Es gab sowohl 8 männliche Patienten, als auch 8 weibliche Patientinnen.

Die Gruppe mit den weiblichen Patientinnen hatte insgesamt 85 ACT-D Gaben, davon traten in 71/85 (83,53%) Episoden kein Fieber auf. In 1/85 (1,18%) Episoden bestand Fieber bereits vor ACT-D Gabe und in 13/85 (15,29%) Episoden trat Fieber nach ACT-D Gabe auf. (Siehe Abbildung 16)

Die Gruppe mit den männlichen Patienten hatte insgesamt 69 ACT-D Gaben, davon traten in 64/69 (92,75%) Episoden kein Fieber auf. In 1/69 (1,45%) Episoden bestand Fieber bereits vor ACT-D Gabe und in 4/69 (5,80%) Episoden trat Fieber nach ACT-D Gabe auf. (Siehe Abbildung 16)

Anhand einer Berechnung mittels Fisher Exact Test (siehe Tabelle 12) ist der Unterschied zwischen männlicher und weiblicher Vergleichsgruppe mit  $p = 0,073399$  nicht signifikant.

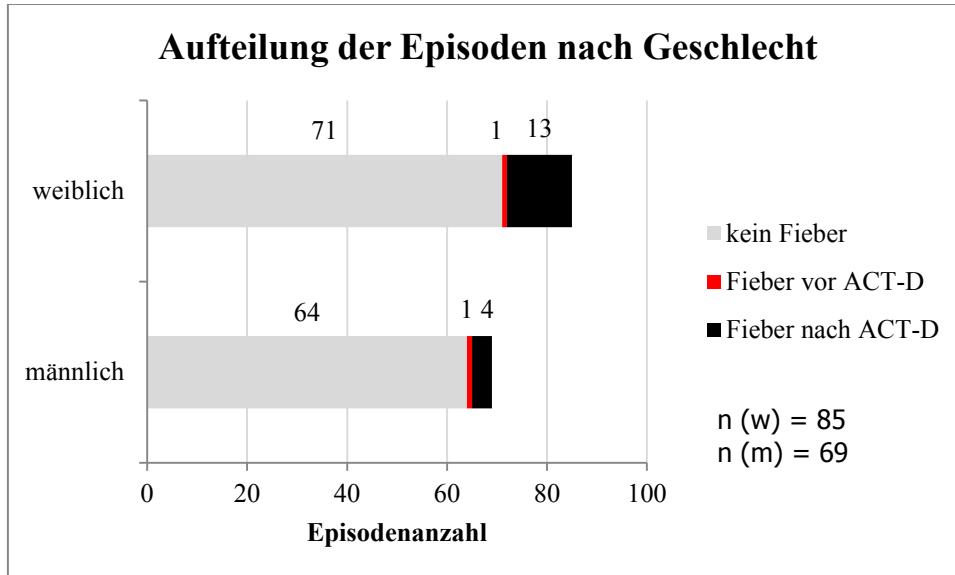


Abbildung 16 - Aufteilung der Episoden und Häufigkeit von Fieber nach Geschlecht

	Kein Fieber	Fieber	Summe
Weiblich	71	13	84
Männlich	64	4	68
Summe	135	17	152

Tabelle 12 – Fisher-Exakt-Test zur Beurteilung der Häufigkeit von Fieber nach Geschlecht

#### 4.4.2 Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Diagnose

Untersucht wurde zudem die Häufigkeit von Fieber im Vergleich zwischen den verschiedenen in die Diplomarbeit eingeschlossenen Diagnosen. Es gab 11/16 (68,75%) Patientinnen und Patienten mit Nephroblastom und 2/16 (12,5%) mit Nephroblastomatose. 3/16 (18,75%) Patientinnen und Patienten hatten sowohl ein Nephroblastom als auch eine Nephroblastomatose.

Die 11 Patientinnen und Patienten mit Nephroblastom hatten 69 ACT-D Gaben. Davon ist in 58/69 (84,06%) Episoden kein Fieber aufgetreten. In 1/69 (1,45%) Episoden bestand Fieber bereits vor ACT-D Gabe und in 10/69 (14,49 %) Episoden trat Fieber nach ACT-D Gabe auf.

Die 2 Patienten mit Nephroblastomatose hatten 30 ACT-D Gaben. Davon traten in 28/30 (93,33%) Episoden kein Fieber auf. In 1/30 (3,33%) Episode bestand Fieber bereits vor ACT-D Gabe und in 1/30 (3,33%) Episode trat Fieber nach ACT-D Gabe auf.

Die 3 Patientinnen mit sowohl Nephroblastom als auch Nephroblastomatose (gemischter Typ) hatten 55 ACT-D Gaben. Davon ist in 49/55 (89,09%) Episoden kein Fieber aufgetreten. In keiner Episode bestand Fieber bereits vor ACT-D Gabe. In 6/55 (10,91%) Episoden ist Fieber nach ACT-D Gabe aufgetreten.

(Siehe Abbildung 17)

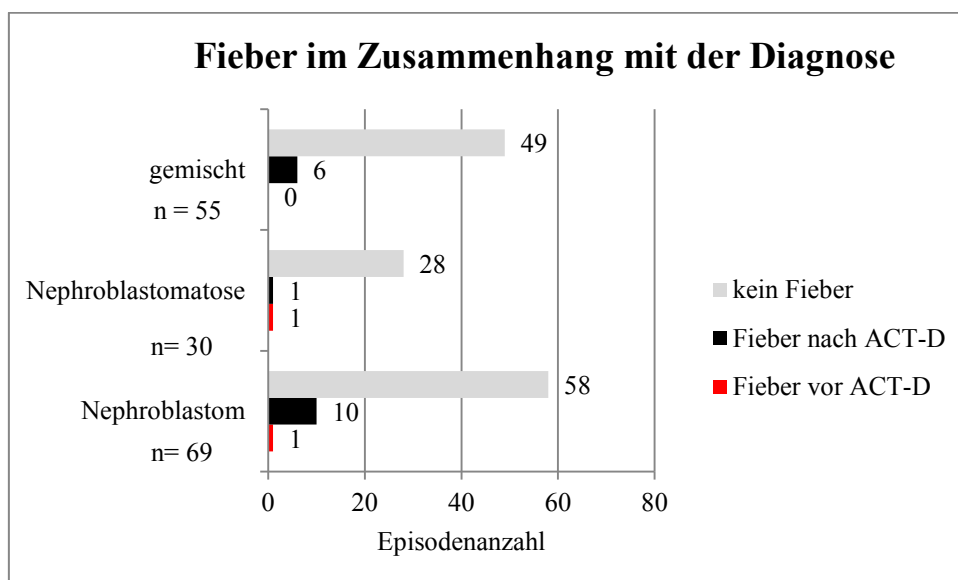


Abbildung 17 – Häufigkeit von Fieber in Zusammenhang mit der Diagnose

#### 4.4.3 Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Aufteilung der Gesamtdosis (Einzeldosis vs. Gesamtdosis aufgeteilt auf 2 oder 3 Tage)

Bei der Therapie von Nephroblastomen und Nephroblastomatose, wird die Verabreichung von ACT-D des Öfteren auf mehrere Tage aufgeteilt. Statt einer einmaligen Gabe wird dann die Gesamtdosis auf 3 Tage gesplittet gegeben. Dies bedeutet, dass an drei aufeinander folgenden Tagen je 1/3 der Gesamtdosis gegeben wird. Da eine einmalige Bolus Gabe gleich effektiv ist, wie eine Aufteilung der Gesamtdosis, wird jedoch nach SIOP 2001/GPOH die Verabreichung einer Einzeldosis empfohlen. [10][45]

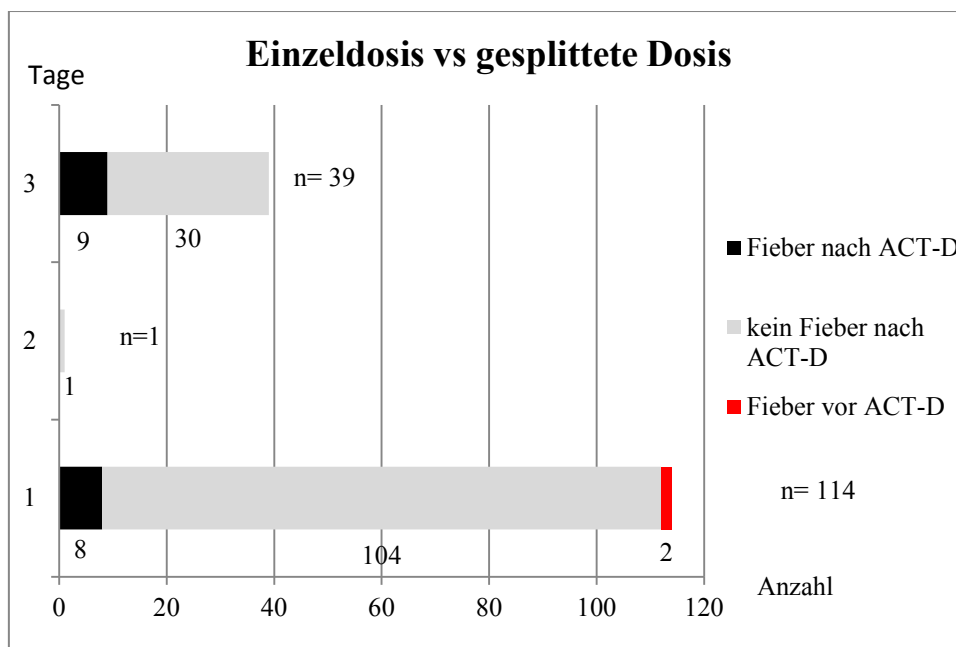
Vorteil einer gesplitteten Gabe (3 Tage je 15 µg/kg; gesamt 45 µg/kg) ist die Verminderung der Inzidenz einer VOD im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis (von 45 µg/kg). [27]

Die Gesamtdosis wurde insgesamt 114-mal als eine Einzeldosis gegeben. Davon gab es bei 104/114 (91,23%) Episoden kein Fieber, in 8/114 (7,02%) Episoden trat Fieber nach ACT-D auf. In 2/114 (1,75%) Episoden trat Fieber vor ACT-D auf.

Einmal wurde die Gesamtdosis auf 2 Tage aufgeteilt. Bei dieser Episode gab es kein Fieber.

Insgesamt 39-mal wurde die Gesamtdosis auf 3 Tage gesplittet. Davon gab es bei 30/39 (76,92%) Episoden kein Fieber. In 9/30 (23,08%) Episoden trat Fieber nach ACT-D auf. (Siehe Abbildung 18)

Die Berechnung mittels Fisher-Exakt-Test ergibt einen Wert von 0,014964. Dies bedeutet, dass das Ergebnis signifikant ist (ab einem p-Wert von <0,05) und somit die gesplittete ACT-D Gabe öfters Fieber auslöst. (Siehe Tabelle 13)



**Abbildung 18-** Häufigkeit von Fieber im Vergleich zwischen Einzeldosis und auf mehrere Tage gesplittete Gesamtdosis

	Fieber nach ACT-D	Kein Fieber nach ACT-D	Summe
Dosis gesplittet auf 3 Tage	9	30	39
Einzeldosis	8	104	112
Summe	17	134	151

**Tabelle 13-** Fisher-Exakt-Test zur Beurteilung des Unterschiedes zwischen Einzeldosis und gesplitteter ACT-D Gabe.

#### 4.4.4 Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Dosis

ACT-D wird per µg/kg Dosierung verabreicht. Die Daten sind in Tabelle 14 übersichtlich dargestellt. Diese Tabelle zeigt die Verteilung der Dosis pro kg Körpergewicht bei allen Episoden, in den Episoden mit Fieber und in den Episoden ohne Fieber. Die angegebenen Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl der Gruppe.

	Alle Episoden (n=154)	Episoden mit Fieber (n=17)	Episoden ohne Fieber (n=135)
10 µg/kg	23 (14,94%)	5 (29,41%)	18 (13,33%)
15 µg/kg	15 (9,74%)	2 (11,76%)	13 (9,63%)
30 µg/kg	24 (15,58%)	1 (5,88%)	22 (16,30%)
45 µg/kg	92 (59,74%)	9 (52,94%)	82 (60,74%)

**Tabelle 14-** Dosis pro kg Körpergewicht bei allen Episoden, in den Episoden mit Fieber und in den Episoden ohne Fieber

#### 4.4.5 Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit dem Alter

Anhand Abbildung 19 und Tabelle 15 sieht man die Verteilung der Episoden/ACT-D Gaben auf die verschiedenen Altersgruppen. Zudem kann man auch die Häufigkeit von Fieber vor und nach ACT-D Gabe ablesen. Folgende Details lassen sich aus Tabelle 15 ablesen:

- Anzahl der Episoden (ACT-D Gaben) pro Altersgruppe
- Häufigkeit von Fieber (kein Fieber, Fieber vor ACT-D, Fieber nach ACT-D) pro Altersgruppe

- Prozentueller Anteil der Episoden mit Fieber nach ACT-D zu den Episoden ohne Fieber pro Altersgruppe
- Prozentueller Anteil aller Episoden pro Altersgruppe von den erhobenen Gesamtepisoden (154)
- Aufgeteilt wurden Episoden nach dem Alter der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ACT-D Gaben. Somit ist es möglich, dass verschiedene Episoden von den gleichen Patientinnen oder Patienten sich in verschiedenen Altersklassen befinden. 2 Patientinnen und Patienten fallen in 2 verschiedene Altersgruppen.

Altersgruppe in Jahren & (Anzahl der Patienten/Innen)	Anzahl Episoden gesamt pro Altersgruppe	Fieber nach ACT-D	Fieber vor ACT-D	kein Fieber	% der Fieberepisoden zur Gesamtanzahl pro Altersgruppe	Anzahl Episoden pro Altersgruppe von den Gesamtepisoden (154) in %
<1 (1)	3	1	0	2	33%	1,95%
1-3,9 (11)	118	9	1	108	8%	76,62%
4-6,9 (4)	27	3	0	24	11%	17,53%
7-9,9 (1)	3	1	1	1	33%	1,95%
10-13 (1)	3	3	0	0	100%	1,95%

Tabelle 15- Episodenanzahl und Häufigkeit von Fieber pro Altersgruppe

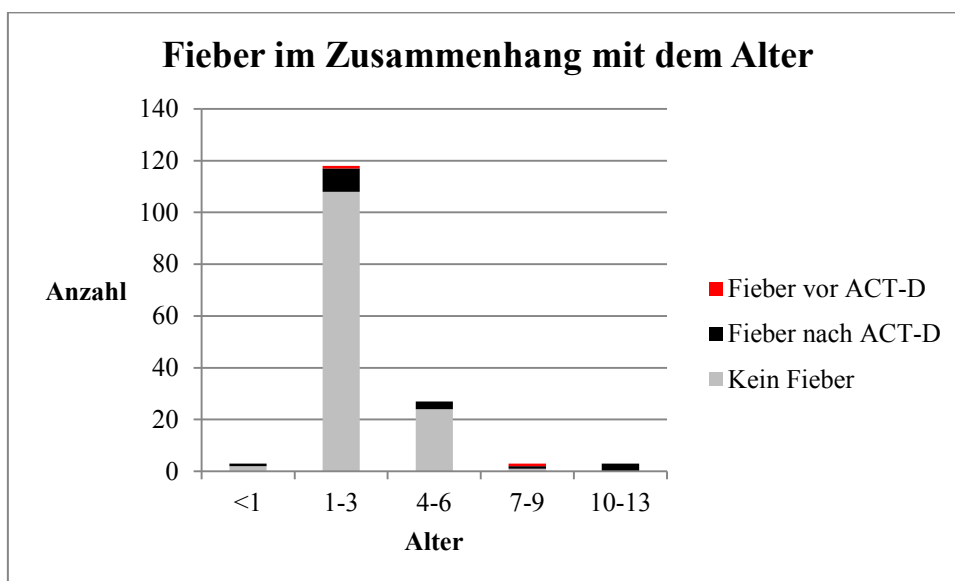


Abbildung 19- Verteilung der Episoden und Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit dem Alter

## **4.5 Episodenaufteilung mit Häufigkeit von Fieber pro Patientin bzw. Patient**

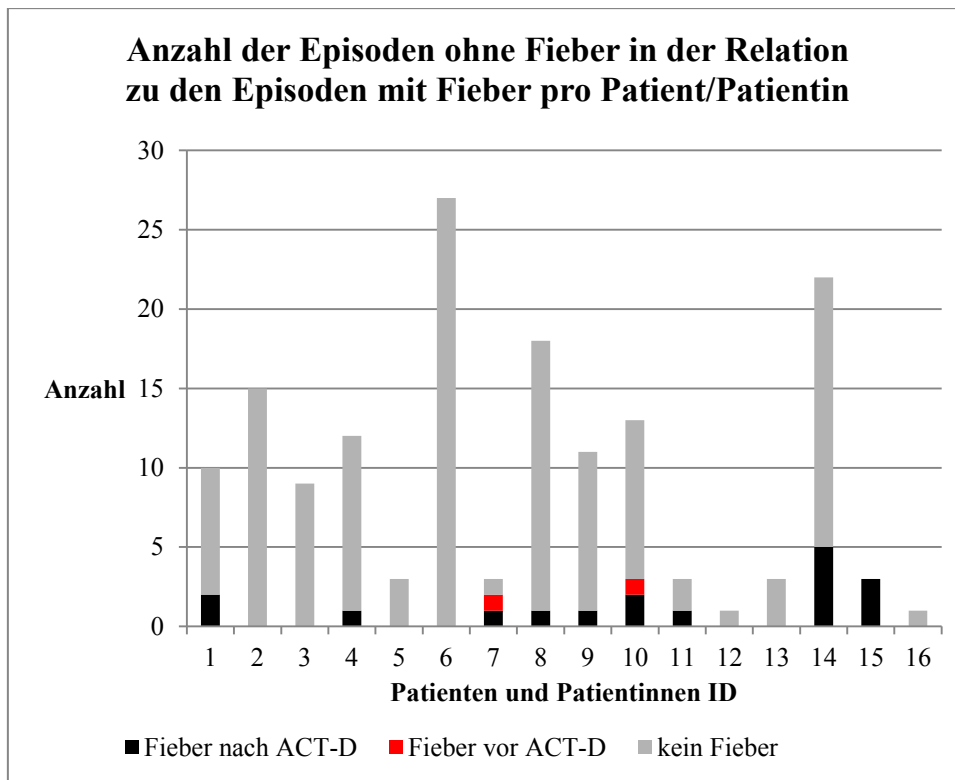
In diesem Unterkapitel wird die Aufteilung aller Episoden (154) auf die 16 Patientinnen und Patienten untersucht. Die Anonymisierung erfolgte randomisiert mittels einer ID Nummer von 1 bis 16. Anhand Tabelle 16 kann man folgende Details ablesen:

- Anzahl der Episoden (ACT-D Gaben) pro Patientin bzw. Patient
- Häufigkeit von Fieber (kein Fieber, Fieber vor ACT-D, Fieber nach ACT-D)
- Prozentueller Anteil der Episoden mit Fieber nach ACT-D zu den Episoden ohne Fieber pro Patientin bzw. Patient
- Prozentueller Anteil aller Episoden pro Patientin bzw. Patient von den erhobenen Gesamtepisoden (154)

Abbildung 20 stellt die Daten von Tabelle 16 übersichtlich da.

Patient/in ID	Anzahl Episoden gesamt pro ID	Fieber nach ACT-D	Fieber vor ACT-D	kein Fieber	% der Fieberepisoden zur Gesamtanzahl pro Patient/in	Anzahl Episoden pro Patient/in von den Gesamtepisoden (154) in %
1	10	2	0	8	20,00 %	6,49
2	15	0	0	15	0,00 %	9,74
3	9	0	0	9	0,00 %	5,84
4	12	1	0	11	8,33 %	7,79
5	3	0	0	3	0,00 %	1,95
6	27	0	0	27	0,00 %	17,53
7	3	1	1	1	33,33 %	1,95
8	18	1	0	17	5,56 %	11,69
9	11	1	0	10	9,09 %	7,14
10	13	2	1	10	15,38 %	8,44
11	3	1	0	2	33,33 %	1,95
12	1	0	0	1	0,00 %	0,65
13	3	0	0	3	0,00 %	1,95
14	22	5	0	17	22,73 %	14,29
15	3	3	0	0	100,00 %	1,95
16	1	0	0	1	0,00 %	0,65

**Tabelle 16-** Episodenanzahl und Häufigkeit von Fieber pro Patientin oder Patient



**Abbildung 20** - Anzahl aller Episoden (ohne und mit Fieber) pro Patientin bzw. Patient

#### **4.6 Laborwerte vor und nach ACT-D Gabe**

Erhoben wurden zusätzlich auch Laborparameter vor der ACT-D Gabe (d0 vor ACT-D), nach ACT-D Gabe (d0 nach ACT-D) und bis inklusive 7 Tage nach ACT-D Gabe (d1-d7).

Ausgewertet wurden die Wert von:

- Leukozyten
- Thrombozyten
- neutrophile Granulozyten
- Lymphozyten
- CRP
- PCT
- Interleukin-6

##### **4.6.1 Leukozyten**

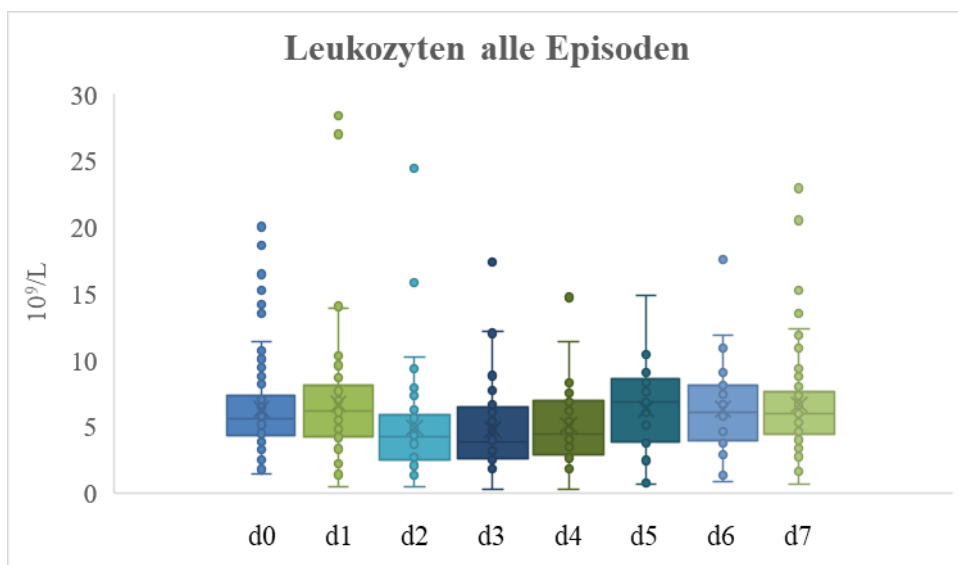
Zur besseren Übersicht werden sämtliche Laborwerte in Tabellen (Tabelle 17, Tabelle 18, Tabelle 19) und Boxplotform (Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23) dargestellt.

Sämtliche Werte wurden altersangepasst in die Kategorien Leukozytose, Normbereich und Leukopenie eingeteilt. Die Referenzwerte dafür finden sich in Tabelle 7.

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	6,29	6,70	4,89	4,76	5,11	6,30	6,28	6,63
Median	5,58	6,11	4,20	3,82	4,41	6,80	6,10	5,97
Min	1,37	0,47	0,43	0,22	0,21	0,69	0,83	0,65
Max	20,02	28,36	24,43	17,33	14,70	14,85	17,56	22,92
Leukopenie	68 (44,7%)	26 (37,7%)	40 (71,4%)	30 (62,5%)	23 (63,9%)	10 (43,5%)	13 (41,9%)	36 (39,6%)
Normbereich	78 (51,3%)	40 (58,0%)	14 (25,0%)	16 (33,3%)	12 (33,3%)	12 (52,2%)	17 (54,8%)	52 (57,1%)
Lymphozytose	7 (4,6%)	3 (4,3%)	2 (3,6%)	2 (4,2%)	1 (2,8%)	1 (4,3%)	1 (3,2%)	3 (3,3%)
Anzahl der Messungen	152	69	56	48	36	23	31	91

**Tabelle 17-** Leukozyten alle Episoden

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Leukozytenwerten in  $10^9/L$ . Die gemessenen Leukozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Leukopenie, Normbereich und Lymphozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Leukozytenmessungen.

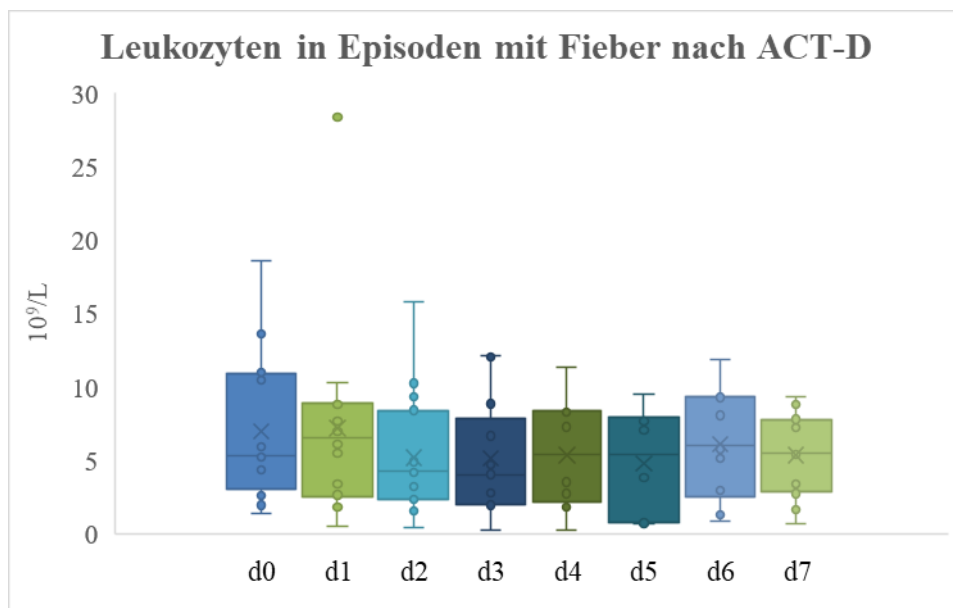


**Abbildung 21-** Boxplot Leukozyten (in  $10^9/L$ ) alle Episoden

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	6,94	7,18	5,18	5,11	5,36	4,79	6,09	5,33
Median	5,27	6,51	4,25	4,03	5,39	5,43	6,03	5,48
Min	1,37	0,47	0,43	0,22	0,21	0,69	0,83	0,65
Max	18,59	28,36	15,78	12,11	11,36	9,47	11,86	9,34
Leukopenie	10 (62,5%)	5 (35,7%)	11 (73,3%)	7 (53,8%)	5 (50,0%)	4 (50,0%)	3 (30,0%)	5 (41,7%)
Normbereich	5 (31,3%)	8 (57,1%)	3 (20%)	5 (38,5%)	5 (50,0%)	4 (50,0%)	7 (70%)	7 (58,3%)
Lymphozytose	1 (6,2%)	1 (7,1%)	1 (6,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Anzahl der Messungen	16	14	15	13	10	8	10	12

**Tabelle 18-** Leukozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Leukozytenwerte in  $10^9/L$ . Die gemessenen Leukozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Leukopenie, Normbereich und Lymphozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Leukozytenmessungen.

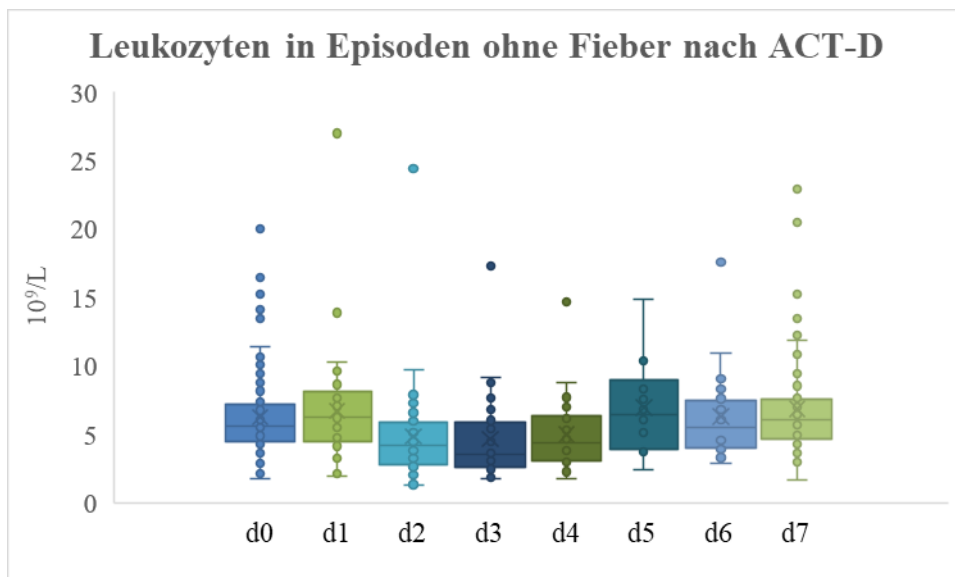


**Abbildung 22-** Boxplot Leukozyten (in  $10^9/L$ ) in Episoden mit Fieber nach ACT-D

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	6,26	6,75	4,85	4,66	5,00	6,97	6,32	6,85
Median	5,62	6,21	4,16	3,58	4,41	6,43	5,55	6,03
Min	1,75	1,91	1,30	1,79	1,77	2,43	2,90	1,70
Max	20,02	26,97	24,43	17,33	14,70	14,85	17,56	22,92
Leukopenie	56 (41,8%)	19 (35,8%)	28 (70,0%)	22 (64,7%)	17 (70,8%)	6 (42,9%)	10 (50,0%)	31 (40,3%)
Normbereich	73 (54,5%)	32 (60,4%)	11 (27,5%)	11 (32,4%)	6 (25,0%)	7 (50,0%)	9 (45,0%)	43 (55,8%)
Lymphozytose	6 (4,5%)	2 (3,8%)	1 (2,5%)	1 (2,9%)	1 (4,2%)	1 (7,1%)	1 (5,0%)	3 (3,9%)
Anzahl der Messungen	134	53	40	34	24	14	20	77

**Tabelle 19-** Leukozyten in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Leukozytenwerte in  $10^9/L$ . Die gemessenen Leukozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Leukopenie, Normbereich und Lymphozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Leukozytenmessungen.



**Abbildung 23-** Boxplot Leukozyten (in  $10^9/L$ ) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

## 4.6.2 Thrombozyten

Zur besseren Übersicht werden sämtliche Thrombozytenwerte in Tabellen (Tabelle 20, Tabelle 21, Tabelle 22) und Boxplots (Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26) dargestellt. Die Werte wurden in die Kategorien Thrombozytose ( $>440 \times 10^9/L$ ), Normbereich ( $140-440 \times 10^9/L$ ) und Thrombozytopenie ( $<140 \times 10^9/L$ ) eingeteilt. Die Referenzwerte dafür wurden aus Tabelle 7 entnommen.

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	310	259	220	208	226	183	160	203
Median	317	240	197	168	175	162	142	157
Min	23	34	28	23	17	33	24	12
Max	931	629	654	530	564	487	337	613
<140	19 (12,8%)	15 (21,4%)	19 (33,9%)	18 (37,5%)	10 (27,8%)	10 (43,5%)	15 (50,0%)	40 (43,5%)
140-440	111 (74,5%)	46 (65,7%)	32 (57,1%)	24 (50,0%)	22 (61,1%)	11 (47,8%)	15 (50,0%)	49 (53,3%)
>440	19 (12,8%)	9 (12,9%)	5 (8,9%)	6 (12,5%)	4 (11,1%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	3 (3,3%)
Anzahl der Messungen	149	70	56	48	36	23	30	92

**Tabelle 20-** Thrombozyten alle Episoden

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Thrombozytenwerte in  $10^9/L$ . Die gemessenen Thrombozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Thrombozytopenie, Normbereich und Thrombozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Thrombozytenmessungen.

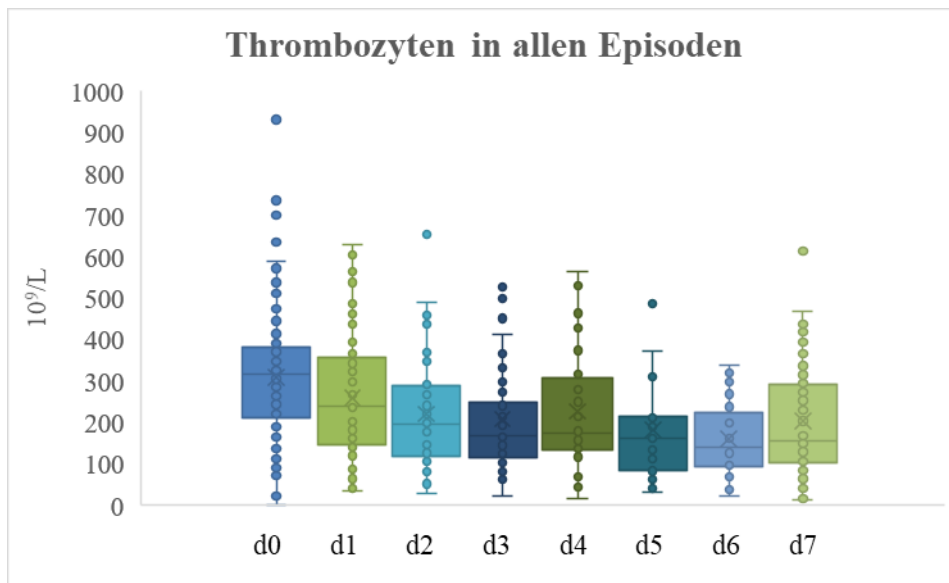


Abbildung 24- Boxplot Thrombozyten (in  $10^9/L$ ) alle Episoden

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	228,06	173,29	166,73	164,46	161,90	157,88	149,40	170,25
Median	216	145	139	127	143	166	135	136
Min	23	34	28	23	17	33	24	17
Max	511	539	460	499	439	373	337	396
<140	4 (25,0%)	6 (42,9%)	8 (53,3%)	7 (53,8%)	5 (50,0%)	3 (37,5%)	5 (50,0%)	6 (50,0%)
140-440	11 (68,8%)	7 (50,0%)	6 (40,0%)	5 (38,5%)	5 (50,0%)	5 (62,5%)	5 (50,0%)	6 (50,0%)
> 440	1 (6,3%)	1 (7,1%)	1 (6,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Anzahl der Messungen	16	14	15	13	10	8	10	12

Tabelle 21- Thrombozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Thrombozytenwerte in  $10^9/L$ . Die gemessenen Thrombozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Thrombozytopenie, Normbereich und Thrombozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Thrombozytenmessungen.

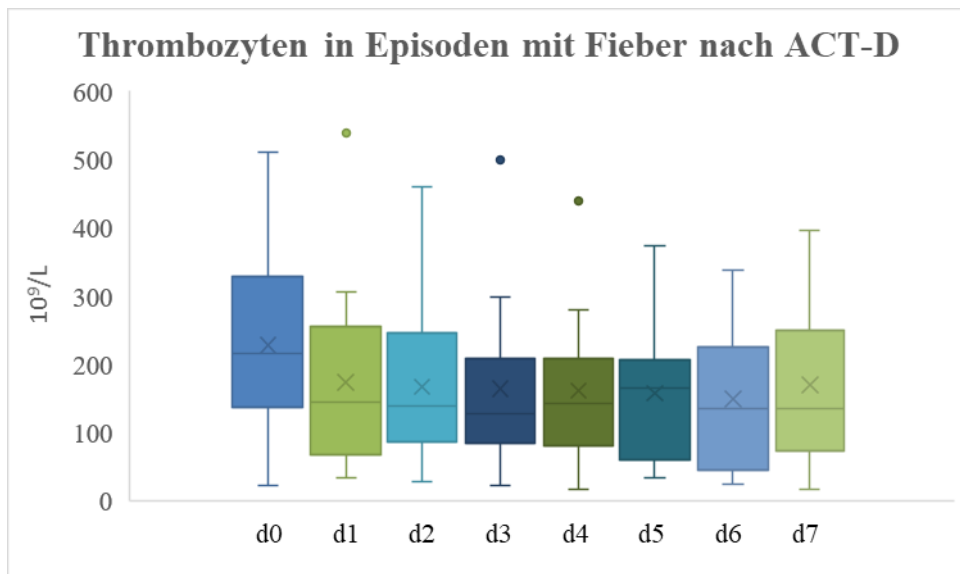
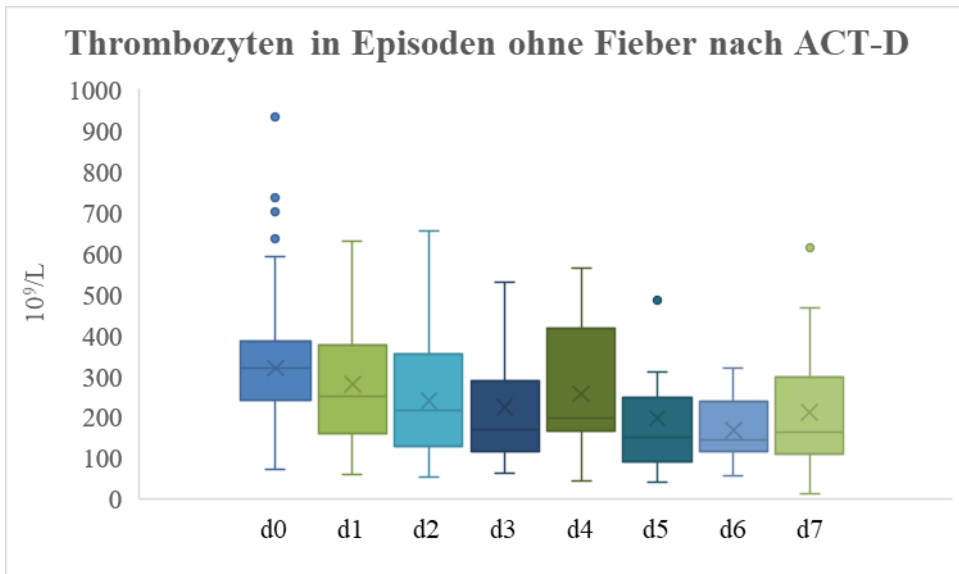


Abbildung 25- Boxplot Thrombozyten (in  $10^9/L$ ) in Episoden mit Fieber nach ACT-D

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	317,39	280,22	228,26	223,56	248,17	197,50	168,26	212,49
Median	318	251	215	171	197	151	145	164
Min	71	61	52	64	45	40	57	12
Max	574	496	654	451	530	40	271	427
<140	15 (11,4%)	9 (16,7%)	11 (27,5%)	11 (32,4%)	4 (16,7%)	7 (50,0%)	9 (47,4%)	32 (41,0%)
140-440	99 (75,0%)	37 (68,5%)	25 (62,5%)	18 (52,9%)	16 (66,7%)	5 (35,7%)	10 (52,6%)	43 (55,1%)
> 440	18 (13,6%)	8 (14,8%)	4 (10,0%)	5 (14,7%)	4 (16,7%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	3 (3,8%)
Anzahl der Messungen	132	54	40	34	24	14	19	78

Tabelle 22- Thrombozyten in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Thrombozytenwerte in  $10^9/L$ . Die gemessenen Thrombozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Thrombozytopenie, Normbereich und Thrombozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Thrombozytenmessungen.



**Abbildung 26-** Boxplot Thrombozyten (in  $10^9/L$ ) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

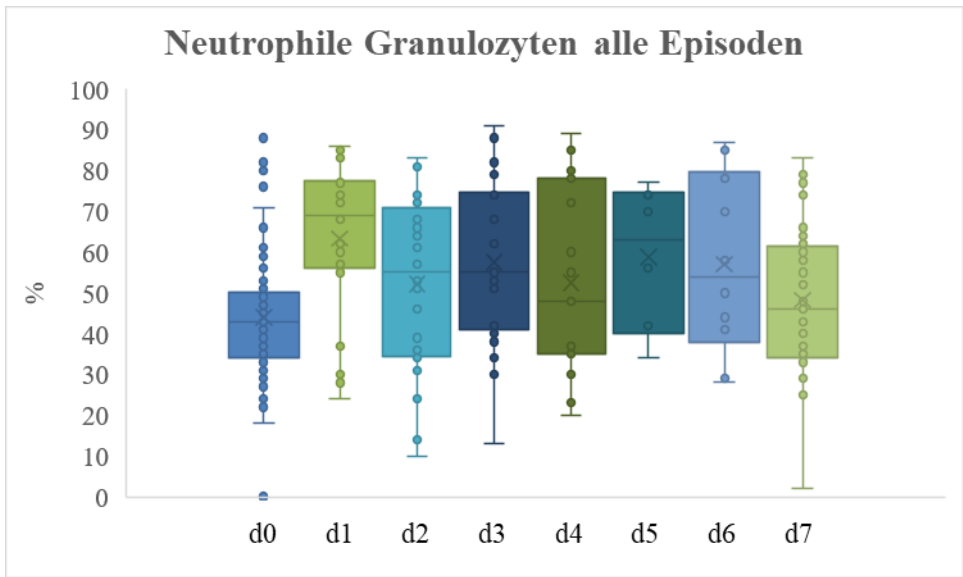
### 4.6.3 Neutrophile Granulozyten

Zur besseren Übersicht werden sämtliche absolute neutrophile Granulozytenwerte in Tabellen (Tabelle 23, Tabelle 24, Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 28) und Boxplots (Abbildung 27, Abbildung 28) dargestellt. Da nicht immer alle neutrophilen Granulozyten vom Labor sowohl als absolut, als auch als % Werte angegeben wurden, wurden fehlende absolute neutrophile Granulozytenwerte berechnet. Die Werte wurden in die Kategorien Normbereich (50-75%), erhöht (>75%) und vermindert (<50%) eingeteilt. Die Referenzwerte wurden aus Tabelle 7 entnommen.

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	44,03	63,29	52,14	57,44	52,53	58,83	57,00	48,20
Median	43	69	55	55	48	63	54	46
Min	0	24	10	13	20	34	28	2
Max	88	86	83	91	89	77	87	83
<50 %	55 (73,3%)	4 (19,0%)	12 (42,9%)	8 (32,0%)	8 (53,3%)	2 (33,3%)	4 (40,0%)	24 (58,5%)
50-75 %	15 (20,0%)	11 (52,4%)	14 (50,0%)	12 (48,0%)	3 (20,0%)	3 (50,0%)	3 (30,0%)	12 (29,3%)
> 75 %	5 (6,7%)	6 (28,6%)	2 (7,1%)	5 (20,0%)	4 (26,7%)	1 (16,7%)	3 (30,0%)	5 (12,2%)
Anzahl der Messungen	75	21	28	25	15	6	10	41

**Tabelle 23-** Neutrophile Granulozyten in allen Episoden

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen neutrophile Granulozytenwerte in %. Die gemessenen neutrophilen Granulozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien vermindert, Normbereich und erhöht eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller neutrophilen Granulozytenwertmessungen.



**Abbildung 27-** Boxplot Neutrophile Granulozyten (in %) alle Episoden

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	2,44	4,31	2,54	2,93	3,82	3,82	3,66	2,88
Median	2	4	2	2	2	5	3	3
Min	0	0	0	0	1	1	1	0
Max	13	12	10	15	13	6	7	9

**Tabelle 24-** Neutrophile Granulozyten (absolut) in allen Episoden

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	42,80	79,00	62,50	66,50	61,67	73,50	70,00	29,33
Median	30	78	68	67	80	74	70	26
Min	24	74	31	51	20	70	70	2
Max	66	85	83	82	85	77	70	60
<50 %	3 (60,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)
50-75 %	2 (40,0%)	1 (33,3%)	2 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (100%)	1 (33,3%)
> 75 %	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1 (25,0%)	1 (50,0%)	2 (66,7%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Anzahl der Messungen	5	3	4	2	3	2	1	3

**Tabelle 25-** Neutrophile Granulozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen neutrophile Granulozytenwerte in %. Die gemessenen neutrophilen Granulozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien vermindert, Normbereich und erhöht eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller neutrophilen Granulozytenwertmessungen.

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	2,52	5,33	3,75	4,02	4,56	5,41	3,58	1,55
Median	1,40	5,60	1,90	4,02	6,38	5,41	3,58	1,40
Min	0,80	4,70	1,40	2,40	0,70	4,93	3,58	0,01
Max	6,40	5,68	9,80	5,64	6,60	5,90	3,58	3,23

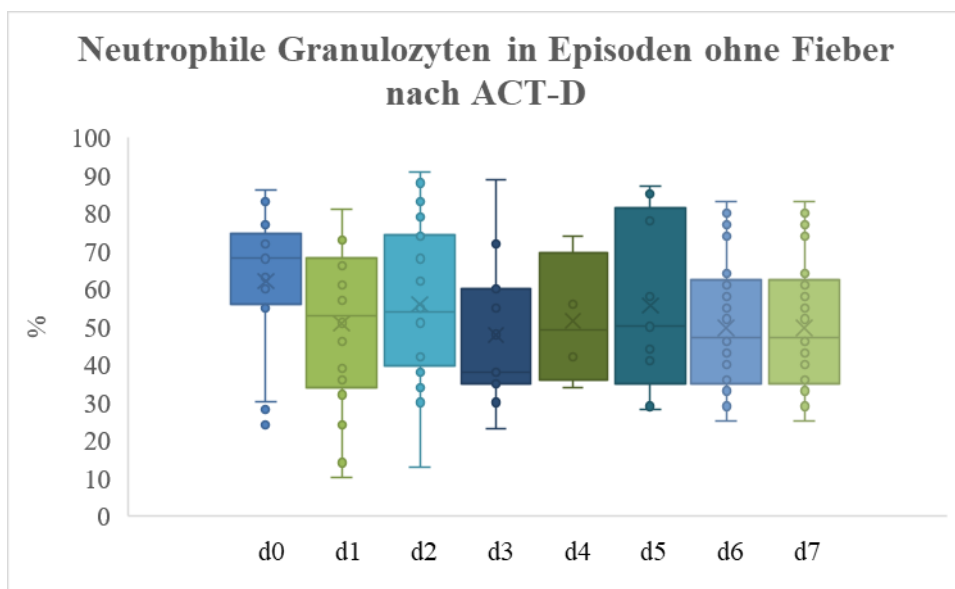
**Tabelle 26-** Neutrophile Granulozyten (absolut) in Episoden mit Fieber nach ACT-D

Aufgrund der geringen Anzahl der Messungen der Neutrophilen Granulozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D, ist eine Darstellung der Werte mittels Boxplot nicht sinnvoll.

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	43,99	62,06	50,87	55,86	47,73	51,50	55,56	49,68
Median	43	68	53	54	38	49	50	47
Min	0	24	10	13	23	34	28	25
Max	88	86	81	91	89	74	87	83
<50 %	52 (75,4%)	3 (17,6%)	10 (43,5%)	8 (36,4%)	7 (63,6%)	2 (50,0%)	4 (44,4%)	22 (57,9%)
50-75 %	12 (17,4%)	10 (58,8%)	12 (52,2%)	10 (45,5%)	3 (27,3%)	2 (50,0%)	2 (22,2%)	11 (28,9%)
> 75 %	5 (7,2%)	4 (23,5%)	1 (4,3%)	4 (18,2%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	3 (33,3%)	5 (13,2%)
Anzahl der Messungen	69	17	23	22	11	4	9	38

**Tabelle 27-** Neutrophile Granulozyten in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen neutrophile Granulozytenwerte in %. Die gemessenen neutrophilen Granulozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien vermindert, Normbereich und erhöht eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller neutrophilen Granulozytenwertmessungen.



**Abbildung 28-** Boxplot Neutrophile Granulozyten (in %) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	2,44	4,34	2,40	2,74	3,32	3,02	3,67	2,98
Median	2,24	3,31	2,61	2,15	2,27	3,03	3,00	2,62
Min	0,00	0,00	0,14	0,33	1,14	1,00	1,20	0,80
Max	13,15	11,64	7,10	15,30	13,10	5,00	7,10	8,80

**Tabelle 28-** Neutrophile Granulozyten (absolut) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

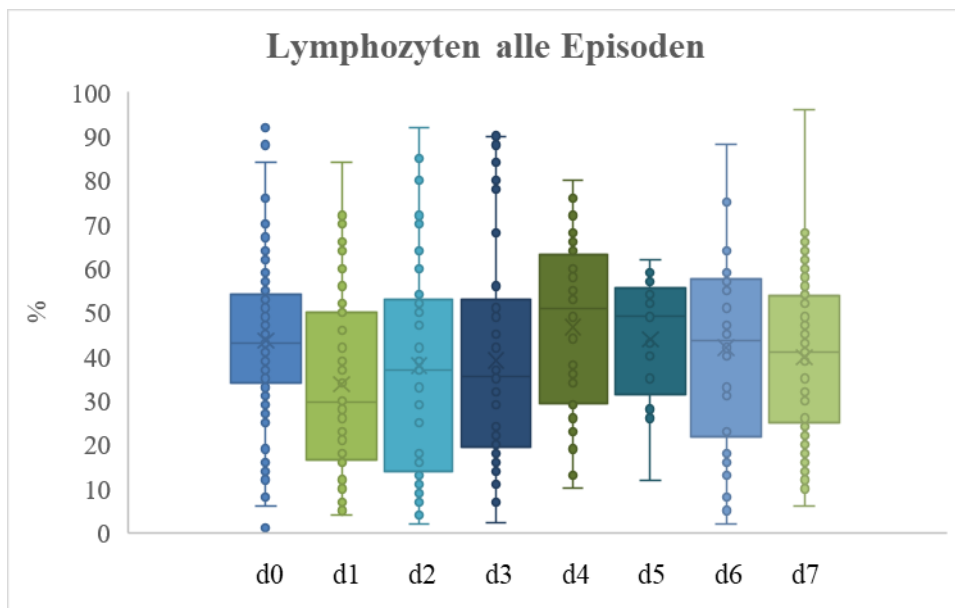
#### 4.6.4 Lymphozyten

Zur besseren Übersicht werden sämtliche Lymphozytenwerte in Tabellen (Tabelle 29, Tabelle 30, Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34) und Boxplots (Abbildung 29, Abbildung 30, Abbildung 31) sowohl in absolut als auch in Prozentwerten dargestellt. Da nicht immer alle Lymphozyten vom Labor sowohl als absolut, als auch als % Werte angegeben wurden, wurden fehlende absolute Lymphozytenwerte berechnet. Die Werte wurden in die Kategorien Normbereich (20-40%), Lymphozytopenie (<20%) und Lymphozytose (>40%) eingeteilt. Die Referenzwerte dafür wurden aus Tabelle 7 entnommen.

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	43,53	33,68	37,93	39,08	46,63	43,88	42,04	39,76
Median	43,00	29,50	37,00	35,50	51,00	49,00	43,50	41,00
Min	1,00	4,00	2,00	2,40	10,00	12,00	2,00	6,00
Max	92,00	84,00	92,00	90,00	80,00	62,00	88,00	96,00
< 20 %	14 (9,4%)	17 (30,4%)	17 (33,3%)	10 (23,8%)	4 (12,5%)	1 (5,9%)	6 (23,1%)	13 (14,8%)
20-40 %	44 (29,5%)	20 (35,7%)	13 (25,5%)	14 (33,3%)	9 (28,1%)	6 (35,3%)	5 (19,2%)	29 (33,0%)
> 40 %	91 (61,1%)	19 (33,9%)	21 (41,2%)	18 (42,9%)	19 (59,4%)	10 (58,8%)	15 (57,7%)	46 (52,3%)
Anzahl der Messungen	149	56	51	42	32	17	26	88

**Tabelle 29-** Lymphozyten alle Episoden

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Lymphozytenwerte in %. Die gemessenen Lymphozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Normbereich, Lymphozytopenie und Lymphozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Lymphozytenwertmessungen.



**Abbildung 29-**Boxplot Lymphozyten (in %) alle Episoden

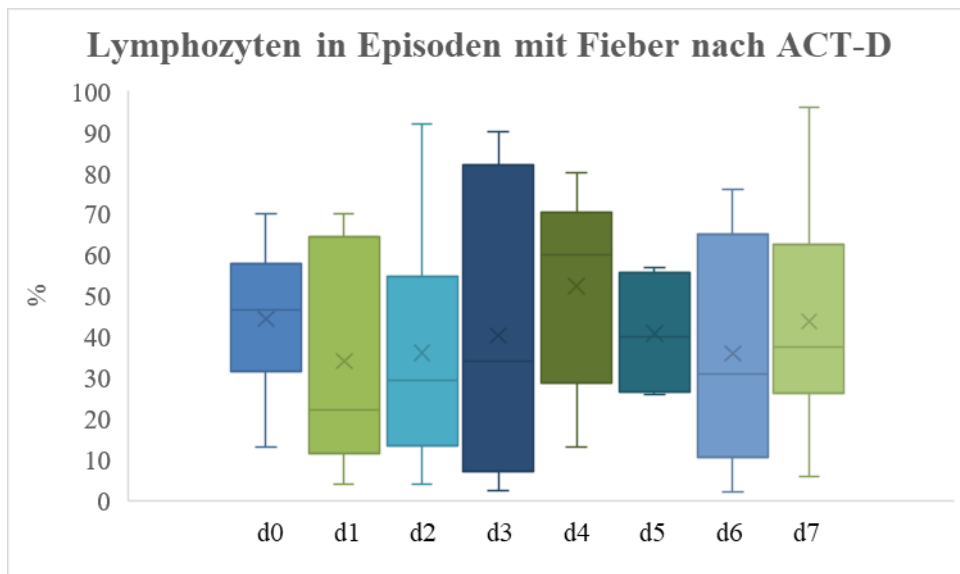
	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	2,63	1,83	1,58	1,70	2,07	2,65	2,47	2,47
Median	2,41	1,57	1,26	1,46	1,78	2,21	2,36	2,41
Min	0,05	0,00	0,18	0,00	0,00	0,00	0,24	0,00
Max	13,44	6,70	5,46	6,22	4,85	6,39	7,06	6,08

**Tabelle 30-** Lymphozyten (absolut ) in allen Episoden

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	44,36	34,02	36,04	40,24	52,33	40,75	35,89	43,75
Median	46,5	22	29,5	34	60	40	31	37,5
Min	13	4	4	2,4	13	26	2	6
Max	70	70	92	90	80	57	76	96
< 20 %	3 (18,8%)	4 (44,4%)	5 (41,7%)	4 (40,0%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	3 (33,3%)	1 (8,3%)
20-40 %	2 (12,5%)	1 (11,1%)	3 (25,0%)	2 (20,0%)	1 (16,7%)	2 (50,0%)	3 (33,3%)	6 (50,0%)
> 40 %	11 (68,6%)	4 (44,4%)	4 (33,3%)	4 (40,0%)	4 (66,7%)	2 (50,0%)	3 (33,3%)	5 (41,7%)
Anzahl der Messungen	16	9	12	10	6	4	9	12

**Tabelle 31-**Lymphozyten in Episoden mit Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Lymphozytenwerte in %. Die gemessenen Lymphozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Normbereich, Lymphozytopenie und Lymphozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Lymphozytenwertmessungen.



**Abbildung 30** Lymphozyten (in %) in Episoden mit Fieber nach ACT-D

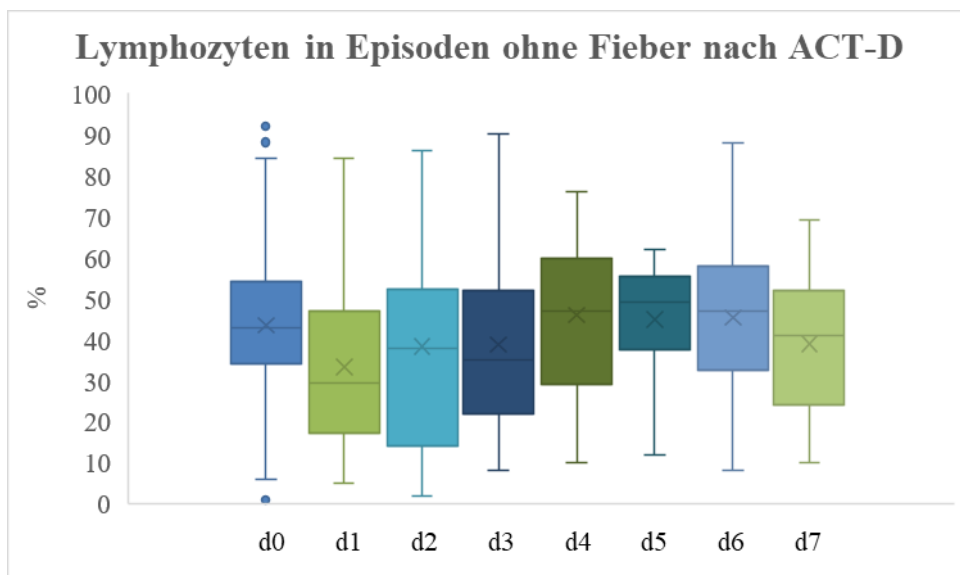
	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	2,69	1,83	1,67	1,64	1,95	2,48	2,14	2,10
Median	2,48	1,38	1,35	1,37	1,79	1,83	1,18	1,81
Min	0,74	0,20	0,18	0,05	1,14	0,00	0,24	0,40
Max	7,33	6,70	4,54	3,71	2,96	4,92	7,06	5,12

**Tabelle 32-** Lymphozyten (absolut) in Episoden mit Fieber nach ACT-D

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	43,53	33,26	38,29	38,74	46,00	44,85	45,29	39,01
Median	43	29,5	38	35	47	49	47	41
Min	1	5	2	8	10	12	8	10
Max	92	84	86	90	76	62	88	69
< 20 %	11 (8,4%)	13 (28,3%)	12 (19,4%)	6 (19,4%)	2 (8,3%)	1 (7,7%)	3 (17,6%)	12 (16,0%)
20-40 %	40 (30,5%)	19 (41,3%)	10 (35,5%)	11 (35,5%)	8 (33,3%)	4 (30,8%)	2 (11,8%)	23 (30,7%)
> 40 %	80 (61,1%)	14 (30,4%)	16 (42,1%)	14 (45,2%)	14 (58,3%)	8 (61,5%)	12 (70,6%)	40 (53,3%)
Anzahl der Messungen	131	46	38	31	24	13	17	75

**Tabelle 33-** Lymphozyten in Episoden ohne Fieber

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen Lymphozytenwerte in %. Die gemessenen Lymphozytenwerte wurden dementsprechend in die Kategorien Normbereich, Lymphozytopenie und Lymphozytose eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller Lymphozytenwertmessungen.



**Abbildung 31** Lymphozyten (in %) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	2,65	1,85	1,57	1,72	2,14	2,72	2,66	2,52
Median	2,41	1,68	1,20	1,43	1,76	2,43	2,92	2,42
Min	0,05	0,00	0,28	0,00	0,00	1,22	0,28	0,00
Max	13,44	5,54	5,46	6,22	4,85	6,39	5,37	6,08

**Tabelle 34-** Lymphozyten (absolut) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

#### 4.6.5 CRP

Die Daten (siehe Tabelle 35 ) von zwei Episoden eines Patienten (Patienten-ID 11) mussten aufgrund der besseren Veranschaulichung aus dem Boxplot (Tabelle 36) entfernt werden, da die Werte weit über der normalen Verteilung lagen. Auslöser dafür war vermutlich der nekrotische und eingeblutete zystische Wilms-Tumor. Nach der Tumorentfernung am 30.08.2012 normalisierten sich auch die CRP-Werte.

Zur besseren Übersicht werden sämtliche CRP-Werte in Tabellen (Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39) und Boxplots (Abbildung 32, Abbildung 33, Abbildung 34) dargestellt.

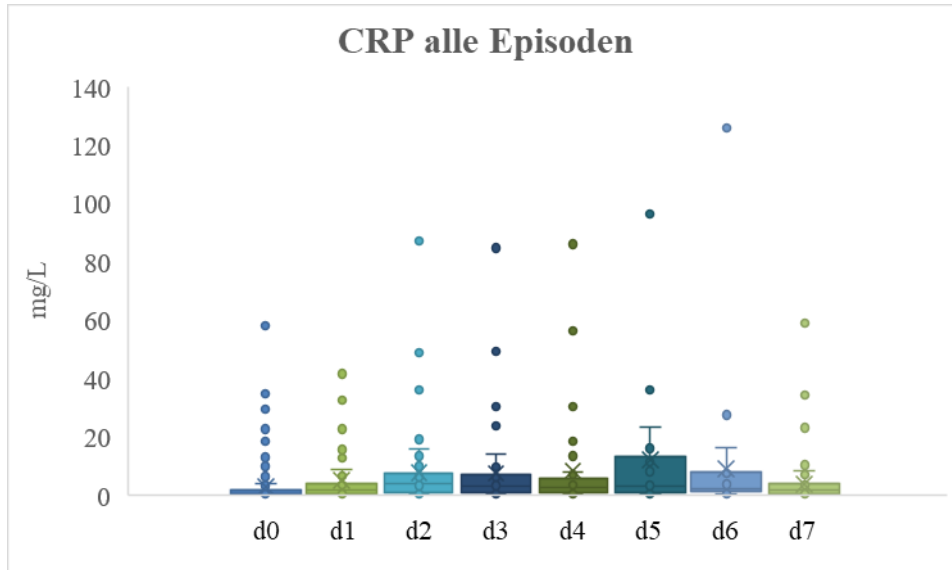
CRP d0	CRP d1	CRP d2	CRP d3	CRP d4	CRP d5	CRP d6	CRP d7	Fieber
61,1	171,1	263,4	204,5	168,8	190,9	181,8	173,7	Ja
153,4	100,3	73,6	54,1	44,2		48,6	43,6	Nein

**Tabelle 35-** Aus dem CRP-Boxplot entfernte Werte

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	4,4	8,9	13,5	12,8	14,1	20,6	16,3	6,2
Median	0,7	2,0	4,1	3,4	2,9	3,4	3,0	2,0
Min	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Max	153,4	171,1	263,4	204,5	168,8	190,9	181,8	173,7
<5,0	130 (87,2%)	52 (75,4%)	32 (57,1%)	29 (61,7%)	23 (63,9%)	11 (52,4%)	19 (63,3%)	74 (81,3%)
>5,0	19 (12,8%)	17 (24,6%)	24 (42,9%)	18 (38,3%)	13 (36,1%)	10 (47,6%)	11 (36,7%)	17 (48,7%)
Anzahl der Messungen	149	69	56	47	36	21	30	91

**Tabelle 36-** CRP alle Episoden

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen CRP-Werte in mg/L. Die gemessenen CRP-Werte wurden dementsprechend in die Normbereich und erhöht eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller CRP-Messungen.

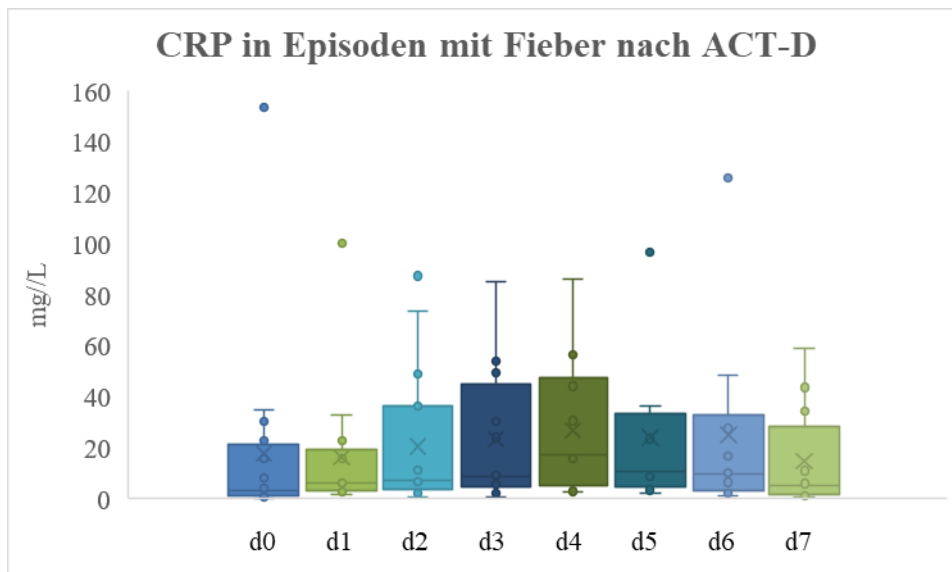


**Abbildung 32-** Boxplot CRP (in mg/L) alle Episoden

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	17,9	16,3	20,6	23,4	26,9	23,9	25,1	14,6
Median	3,3	6,1	7,4	8,7	17,2	10,6	9,6	4,9
Min	0,6	1,5	0,7	0,8	2,8	2,0	1,0	0,6
Max	153,4	100,3	87,4	84,9	86,2	96,6	126,0	59,1
<5,0	9 (56,3%)	6 (46,2%)	6 (40,0%)	3 (25,0%)	2 (20,0%)	2 (25,0%)	3 (30,0%)	6 (50,0%)
>5,0	7 (43,8%)	7 (53,8%)	9 (60,0%)	9 (75,0%)	8 (80,0%)	6 (75,0%)	7 (70,0%)	6 (50,0%)
Anzahl der Messungen	16	13	15	12	10	8	10	12

**Tabelle 37-** CRP in Episoden mit Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen CRP-Werte in mg/L. Die gemessenen CRP-Werte wurden dementsprechend in die Normbereich und erhöht eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller CRP-Messungen.

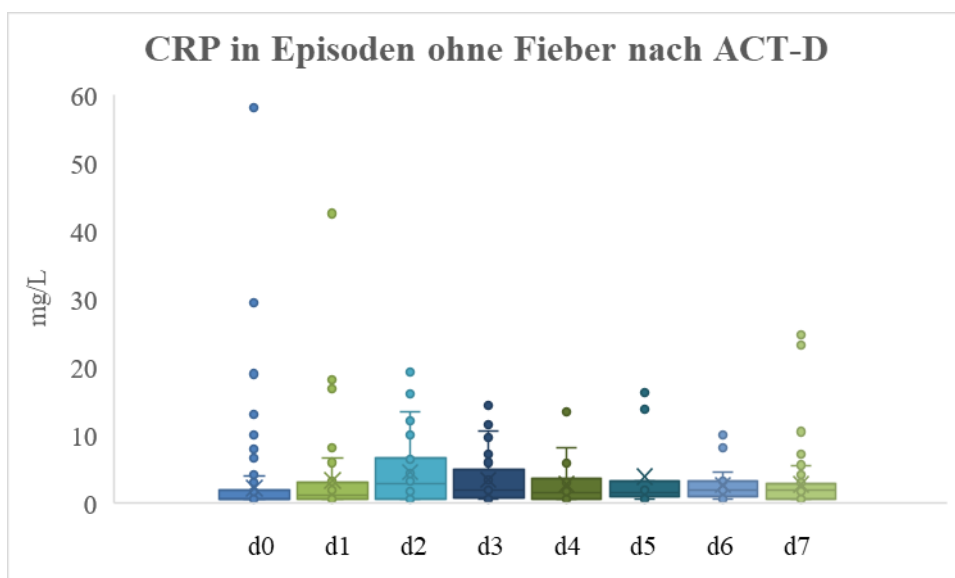


**Abbildung 33-** Boxpot CRP (in mg/L) in Episoden mit Fieber nach ACT-D

	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7
Mittelwert	2,7	6,5	11,0	9,4	9,7	19,5	12,1	5,0
Median	0,6	1,4	2,9	2,0	1,7	1,8	2,0	1,9
Min	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Max	61,1	171,1	263,4	204,5	168,8	190,9	181,8	173,7
<5,0	121 (91,7%)	45 (84,9%)	26 (65,0%)	25 (73,5%)	19 (79,2%)	9 (75,0%)	16 (84,2%)	67 (87,0%)
>5,0	11 (8,3%)	8 (15,1%)	14 (35,0%)	9 (26,5%)	5 (20,8%)	3 (25,0%)	3 (15,8%)	10 (13,0%)
Anzahl der Messungen	132	53	40	34	24	12	19	77

**Tabelle 38-** CRP in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

Mittelwert, Median, Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen CRP-Werte in mg/L. Die gemessenen CRP-Werte wurden dementsprechend in die Normbereich und erhöht eingeteilt. In der Tabelle ersichtlich sind die Anzahl der Werte, welche jeweils in die passende Kategorie eingeteilt wurden und der Prozentsatz von der Gesamtanzahl aller CRP-Messungen.



**Abbildung 34-** Boxplot CRP (in mg/L) in Episoden ohne Fieber nach ACT-D

## Häufigkeit CRP-Erhöhung im Vergleich d0 vor der ersten ACT-D Gabe zu d0 in allen Episoden

Aufgrund der Ergebnisse im Kapitel „In welcher Episodenanzahl trat Fieber nach ACT-D auf?“ wurden die CRP-Werte am Tag vor der ACT-D Gabe genauer untersucht. Fieber ist am häufigsten in der Episode nach der ersten ACT-D Gabe festgestellt worden. Untersucht worden ist die Häufigkeit einer CRP-Erhöhung im Vergleich d0 vor der ersten ACT-D Gabe zu d0 in allen Episoden. Siehe Tabelle 39

	CRP normal (<5 mg/L)	CRP erhöht (≥5 mg/L)	Summe
d0 vor erster ACT-D Gabe	8	5	13
d0 alle Episoden	130	19	149
Summe	138	24	162

**Tabelle 39-** Fisher-Exakt-Test zur Beurteilung der Signifikanz der Häufigkeit einer CRP-Erhöhung im Vergleich d0 vor der ersten ACT-D Gabe zu d0 in allen Episoden

Zur Erklärung: Vor der ersten ACT-D Gabe bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten in dieser Episode zum ersten Mal ACT-D bekommen haben (=Therapiestart).

Die Berechnung mittels Fisher-Exakt-Test (Tabelle 39) ergibt einen P-Wert von 0.02175. Dies bedeutet, dass das Ergebnis signifikant ist (ab einem p-Wert von <0,05) und somit eine CRP Erhöhung in den Episoden vor der ersten ACT-D Gabe häufiger ist, als am d0 aller Episoden.

### 4.6.6 PCT

Bei der Planung der Diplomarbeit war auch die Erhebung und Auswertung des PCT Wertes geplant, allerdings wurde insgesamt nur 4mal ein PCT Wert erhoben. 3 der Werte befinden sich im Normbereich von 0,00-0,50 ng/ml (<0,6; 0,13; 0,15). Ein Wert war erhöht auf 5,4 ng/ml. 3/4 (75%) der erhobenen PCT-Werte wurden in Episoden ohne Fieber gemessen.

#### 4.6.7 Interleukin-6

Auch geplant war die Erhebung und Auswertung der IL-6 Werte, allerdings konnte insgesamt nur 4mal ein IL-6 Wert erhoben werden. Alle 4 erhobenen Werte befinden sich über dem Normbereich von unter 7,0 pg/ml (158,7; 13,5; 33,7; 415,3). 3/4 der erhobenen IL-6 Werte wurden in Episoden ohne Fieber gemessen.

#### 4.7 Blutkultur

In die Datenerhebung aufgenommen wurden auch in einer Fieberepisode angefertigte Blutkulturen. Am Tag der ACT-D Gabe bis inklusive 7 Tage danach wurden insgesamt 17 Blutkulturen angelegt. Davon wurden 15/17 (88,24%) Blutkulturen in Episoden mit Fieber angelegt und nur 2/17 (11,76%) in Episoden ohne Fieber. 2/17 (11,76%) Blutkulturen waren positiv, die restlichen 15/17 (88,24%) negativ. Siehe Abbildung 35.

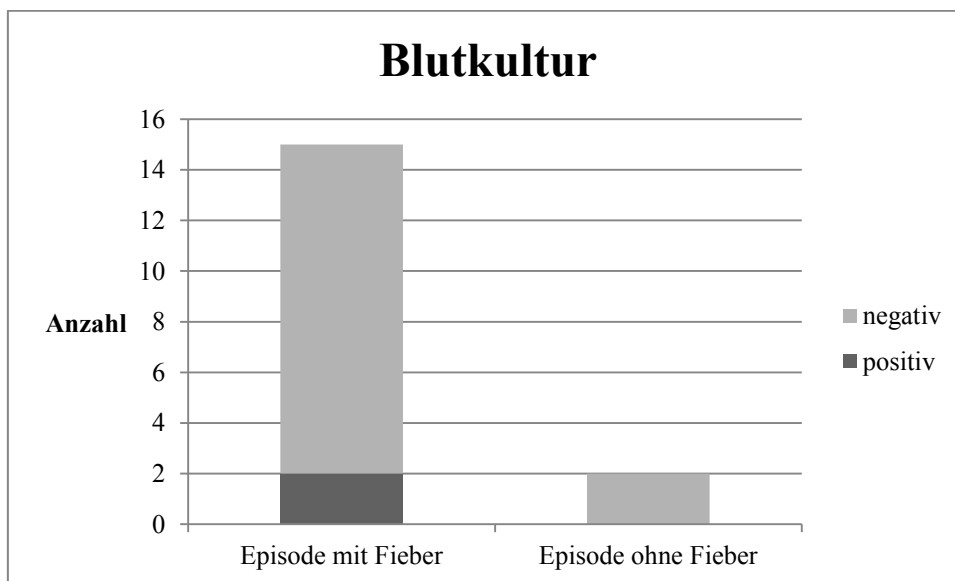


Abbildung 35- Aufteilung der positiven und negativen Blutkulturen auf Episoden mit und ohne Fieber

In insgesamt 10 der 17 (58,82%) Fieberepisoden wurden Blutkulturen angelegt. Dabei wurde die Blutkultur jeweils am Tag des erstmaligen Fiebernachweises angefertigt. In insgesamt 4 Episoden wurden auch weitere Blutkulturen zur Kontrolle angefertigt.

In einer Episode mit Fieberbeginn an Tag 2 nach ACT-D Gabe wurden 3 Blutkulturen (an d2, d3 und d7) angefertigt. In einer weiteren Episode wurden 2 Blutkulturen angelegt (an d2 und d5), Fieber wurde erstmals am Tag 2 nach ACT-D Gabe gemessen. Zwei Blutkulturen wurden bei einer weiteren Fieberepisode mit dem Auftreten des Fiebers am

Tag 0 abgenommen (an d0 und d1). Ebenfalls zwei Blutkulturen wurden bei einer Episode mit Fieber ab dem 5ten nach ACT-D Gabe abgenommen (an d5 und d7).

Eine Blutkultur war positiv auf Staphylococcus haemolyticus und wurde 3 Tage nach ACT-D Gabe abgenommen, Fieber ist an Tag 2 nach ACT-D Gabe aufgetreten. An Tag 7 dieser Episode wurde aufgrund eines erneuten Fieberanstieges ebenfalls eine Bakterienkultur angelegt, diese war jedoch negativ.

Die zweite positive Blutkultur war positiv auf Streptococcus mitis und wurde 5 Tage nach ACT-D Gabe abgenommen. Fieber wurde erstmals am 5ten Tag nach der ACT-D Gabe detektiert.

Bei 14/15 (93,33%) der Blutkulturen in Episoden mit Fieber wurde nach der Abnahme der Blutkultur eine Antibiotikatherapie gestartet. In einem Fall (6,67%) hat eine Antibiotikatherapie bereits vor Abnahme der Blutkultur begonnen.

#### **4.8 VOD**

Bei einer Patientin konnte eine beginnende VOD nach Vincristingabe diagnostiziert werden.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Antworten auf die Forschungsfrage**

Die Hauptfragestellung, welche in dieser Diplomarbeit ausgearbeitet wurde, war die Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gaben bei Patientinnen und Patienten mit Nephroblastom und Nephroblastomatose. Ergebnis der retrospektiven Studie war eine Häufigkeit von Fieber nach ACT-D von 11,03% im Beobachtungszeitraum von 7 Tagen. Dies entspricht einer sehr häufigen unerwünschten Arzneinebenwirkung (sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10; > 10%).

#### **5.1.1 Zeitpunkt und Dauer des Fiebers vor und nach ACT-D**

Untersucht wurde zudem der Zeitpunkt des Auftretens von Fieber (wie viele Tage nach ACT-D Gabe), an welchem Tag nach ACT-D Gabe Fieber erstmalig auftritt und wie lange das Fieber andauert.

##### **Erstmaliges Auftreten von Fieber nach ACT-D**

Das erstmalige Auftreten von Fieber nach ACT-D Gabe trat gehäuft direkt am Tag nach der Verabreichung und in den zwei darauffolgenden Tagen auf. In diesen 3 Tagen ist Fieber 12-mal erstmalig aufgetreten (d0 nach ACT-D: 3, d1 nach ACT-D: 6, d2 nach ACT-D: 3) im Vergleich zu 5-mal in den darauffolgenden 5 Tagen.

##### **Dauer des Fiebers nach ACT-D**

Die Dauer des Fiebers nach ACT-D war in 11/17 (64,71%) Episoden einen Tag lang.

##### **In welcher Episodenanzahl trat Fieber nach ACT-D auf?**

Am häufigsten ist Fieber nach der ersten ACT-D Gabe/Episode 1 ( $5/14 = 35,71\%$ ) aufgetreten, am zweithäufigsten nach der zweiten ACT-D Gabe ( $3/12 = 25,00\%$ ). Die Wahrscheinlichkeit von Fieber in den ersten zwei Episoden ist eindeutig höher als die der anderen Episoden (siehe Tabelle 9). Dieses Ergebnis wird auch von einer retrospektiven Studie bestätigt, welche Patientinnen und Patienten aus sechs großen onkologischen klinischen Studien zwischen 1986 und 2002 eingeschlossen hat. Nach dieser Studie ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen (nicht explizit Fieber) in den ersten Gaben am größten. Des Weiteren sind auch weniger Nebenwirkungen (nicht explizit

Fieber) bei Patientinnen und Patienten aufgetreten, welche in ihrer ersten Gabe keine Nebenwirkungen aufwiesen. [46]

Aufgrund der Fragestellung „Warum tritt Fieber in der ersten Episode häufiger auf als nach den ACT-D Gaben danach?“ wurde auch der CRP Wert zum Zeitpunkt d0 untersucht. Dabei ist herausgekommen, dass CRP vor der ersten ACT-D Gabe signifikant häufiger erhöht ist als vor allen weiteren ACT-D Gaben. Eine mögliche Ursache dafür könnte der Zusammenhang zwischen der Entstehung von Tumoren und Entzündungen sein. Entzündungszellen und Zytokine fördern das Tumorwachstum [47] [48]. Eine weiterer Grund für das häufigere Auftreten von Fieber in der ersten Episode könnte sein, dass bereits vor der ersten ACT-D Gabe Entzündungsprozesse (angezeigt durch die erhöhten CRP-Werte) im Körper der Patientinnen und Patienten ablaufen. Durch die immunsuppressive Wirkung der Chemotherapie könnten diese Entzündungen nicht mehr richtig bekämpft werden, was sie somit durch Fieber zeigen könnte.

### **Dauer des stationären Aufenthalts nach ACT-D Gabe**

Die Dauer des stationären Aufenthaltes hängt davon ab, ob Fieber aufgetreten ist oder nicht. In Episoden ohne Fieber nach ACT-D war die durchschnittliche Aufenthaltsdauer 5,66 Tage, in Episoden mit Fieber mehr als doppelt so lange mit 12,47 Tage. Dies liegt unter anderem daran, dass jegliche Temperaturerhöhung über 38° bei Myelodepression/Neutropenie anhand eines Standardprotokolls antibiotisch behandelt wird. In der onkologischen Abteilung der Kinderklinik Graz wird dazu z.B. Meropenem eingesetzt, dieses Medikament muss intravenös verabreicht werden und erhöht somit die Aufenthaltsdauer deutlich, bis auf ein anderes orales Antibiotikum umgestellt werden kann.

### **5.1.2 Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Aufteilung der Gesamtdosis (Einzeldosis vs. Gesamtdosis aufgeteilt auf 2 oder 3 Tage)**

Anhand des Fisher Exakt Testes zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für Fieber höher ist, wenn man die Gesamtdosis auf drei Tage splittet, anstatt sie an einem Tag als Gesamtdosis zu geben. Dieses Ergebnis wird auch von anderen bereits durchgeführten Studien belegt, jedoch wurde immer nur auf allgemeine Nebenwirkungen eingegangen und nicht explizit auf Fieber. Laut Literaturrecherche ist eine Einzeldosis gleich wirksam wie eine gesplittete Gabe der Gesamtdosis, allerdings mit mehr Nebenwirkungen und höheren

Kosten aufgrund des längeren Spitalsaufenthaltes verbunden. [49] Vorteil einer gesplitteten Gabe ACT-D (Gesamtdosis aufgeteilt auf drei Tage) gegenüber einer Einzeldosis ist jedoch die verminderte Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer VOD (welche jedoch auch mit Fieber einhergehen kann). [23][36]

### **Gegenüberstellung Anzahl der gesamten Temperaturmessungen mit Messungen von Fieber**

Beim Ablesen der Abbildung 8 kann der Eindruck entstehen, dass die Fieberhäufigkeit nach ACT-D Gabe ansteigt, je länger die ACT-D Gabe her ist (do nach ACT-D Gabe 2/97 = 2,06%, d7 nach ACT-D 5/24 = 20,83%). Diese Auswertung wird besonders vom retrospektiven Studienaufbau verzerrt. Je später der Messzeitpunkt der Fiebermessung (d0 nach ACT-D bis d7), desto seltener wird Fieber gemessen (siehe Abbildung 1). Dies liegt daran, dass in den Tagen nach ACT-D Gabe, immer mehr Patientinnen und Patienten aus dem Krankenhaus in ambulante Kontrolle entlassen wurden (siehe Abbildung 2).

### **5.1.3 Begleitmedikation**

#### **Begleitmedikation in Episoden mit und ohne Fieber**

In insgesamt 136/154 (88,31%) Episoden wurde als Begleitmedikation VCR verabreicht. Davon in 119 (77,27%) Fällen als alleinige Begleitmedikation, in 9 (5,84%) Episoden mit ADR und in 8 (5,19%) Episoden mit ADR und Cardioxane. Laut Packungsbeilage von Oncovin Injektionslösung (Wirkstoff Vincristin-sulfat), tritt als gelegentliche Nebenwirkung (1 bis 10 Behandelte von 1.000) Fieber durch die Verabreichung von Oncovin auf [50]. Um über die Einflüsse der gegebenen Begleitmedikation mehr zu erfahren, wäre es von Vorteil, Studien über die Toxizität von ACT-D und VCR durchzuführen, wenn diese Medikamente unabhängig voneinander verabreicht werden. Dies ist aufgrund bestehender Chemotherapie-Protokolle bei dieser Patientengruppe jedoch ethisch bedenklich und somit nicht durchführbar. Da bei den jetzigen Therapieprotokollen nach SIOP 2001/GPOH (Version 4.1, 25. Februar 20013) allerdings nicht bei jeder VCR Gabe auch ACT-D verabreicht wird, könnte man zumindest die Nebenwirkungen, welche bei alleiniger VCR Gabe auftreten mittels einer retrospektiven Studie untersuchen.

## **Antibiotikatherapie**

Als Nebenergebnis dieser Diplomarbeit wurde auch die Antibiotikatherapie nach ACT-D untersucht. Herausgekommen ist, dass in 92,86% der Fälle eine Antibiotikatherapie bei Fieber über 38°Celsius gestartet wurde:

In einem Fall bei Fieber nach ACT-D wurde die Antibiotikatherapie bereits vor dem erstmaligen Auftreten von Fieber nach ACT-D begonnen. Ein dafür wahrscheinlicher Grund sind die bei diesem Patienten sehr hohen CRP-Werte (siehe Tabelle 35).

### **5.1.4 Aufteilung der Episoden nach Patientinnen und Patientencharakteristika**

#### **Aufteilung der Episoden nach Geschlecht**

Der Unterschied zwischen männlicher und weiblicher Vergleichsgruppe ist nicht signifikant (Tabelle 12).

#### **Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Diagnose**

Mittels der Daten dieser retrospektiven Studie konnte nicht statistisch geprüft werden, ob Fieber nach ACT-D Gabe häufiger bei einer der drei untersuchten Krankheiten (Nephroblastom, Nephroblastomatose oder gemischtes Auftreten von sowohl einer Nephroblastomatose als auch eines Nephroblastoms) aufgetreten ist. Die Gruppengröße war sehr unterschiedlich (n=11 bei Nephroblastom, n=2 bei Nephroblastomatose, n=3 bei gemischter Form). Zudem hatten die Gruppen mit Nephroblastomatose und gemischter Form viel mehr ACT-D Gaben pro Person, was mit dem Therapieschema bei Nephroblastomatose zusammenhängt. (Siehe Abbildung 17)

#### **Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Aufteilung der Gesamtdosis (Einzeldosis vs. Gesamtdosis aufgeteilt auf 2 oder 3 Tage)**

Der Unterschied zwischen der Verabreichung von ACT-D mittels Einzelgabe beziehungsweise mittels gesplitteter Gabe ist signifikant. Es kommt zu einem vermehrten Auftreten von Fieber nach ACT-D Gabe, wenn das Medikament über drei Tage gegeben wird.

Dies kann jedoch auch daran liegen, dass vor allem bei Patientinnen und Patienten die an einer VOD litten die Dosis aufgeteilt wurde.

## **Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit der Dosis**

Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Dosis und Fieber feststellen.

## **Häufigkeit von Fieber im Zusammenhang mit dem Alter**

In einer 2011 veröffentlichten retrospektiven Studie wurde herausgefunden, dass Nebenwirkungen von ACT-D für dieselbe Dosis zu Körpergröße bei <1 Jahre alten Patientinnen und Patienten häufiger als bei älteren Kindern vorkommen. Die erwarteten Nebenwirkungen traten mit 8,6% (2,7-27,3) pro 0,1 mg/kg bis zu einer Dosis von 0,2 mg/kg auf. Zu den in der Studie vorkommenden Nebenwirkungen zählen Mukositis, Myelosuppression, hepatische Toxizität und VOD. Wie häufig es zu einem Anstieg der Körpertemperatur kam, lässt sich mithilfe dieser Studie jedoch nicht feststellen [46]. In der Gruppe der unter Einjährigen (1 Patientin mit 3 ACT-D Gaben) ist in 1/3 Episoden (33%) Fieber aufgetreten, was deutlich über der Fieberwahrscheinlichkeit der anderen Altersgruppen liegt. Eine statistisch geprüfte Aussage über die Häufigkeit in dieser Altersgruppe lässt sich allerdings nicht treffen. Dies liegt sowohl an der geringen Episodenanzahl (3) in dieser Altersgruppe, als auch daran, dass diese Episoden alle von der gleichen Patientin stammten.

Laut Tabelle 15 könnte der Eindruck entstehen, dass Fieber in der Gruppe der <1-Jährigen häufiger ist, in der Gruppe der 1- bis 3,9-Jährigen am niedrigsten ist und dann mit dem Alter ansteigt. Dies ist aufgrund der folgenden Punkte nicht der Fall:

In der Gruppe der 1- bis 3,9-jährigen Patientinnen und Patienten ist Fieber nach ACT-D in 9/118 (7,63%) Episoden aufgetreten. Die in dieser Diplomarbeit erhobene Häufigkeit von Fieber nach ACT-D über alle Altersgruppen verteilt beträgt 11,04%. Das Ergebnis ist nicht mittels Statistik überprüft worden, sondern nur mittels deskriptiver Datenbeschreibung ermittelt worden. Außerdem wird das Ergebnis von einigen anderen Variablen (Diagnose, Geschlecht, Begleitmedikation, Dosis) mitbeeinflusst.

In der Gruppe der 4- bis 6,9-jährigen Patientinnen und Patienten ist Fieber nach ACT-D in 3/27 Episoden (11,11%) aufgetreten. Auch dieses Ergebnis wurde nur mittels deskriptiver Datenauswertung ermittelt und wird auch von anderen Variablen (Diagnose, Geschlecht, Begleitmedikation, Dosis) mitbeeinflusst.

In der Gruppe der 7- bis 9,9-Jahres-Patientinnen und Patienten ist Fieber nach ACT-D in 1/3 Episoden (33,33%) aufgetreten. Auch dieses Ergebnis wurde nur mittels deskriptiver Datenauswertung ermittelt und wird auch von anderen Variablen (Diagnose, Geschlecht, Begleitmedikation, Dosis) mitbeeinflusst. Eine Aussage bezüglich der Häufigkeit von Fieber in der Altersgruppe lässt sich nicht treffen. Dies liegt sowohl an der geringen Episodenanzahl (3) in dieser Altersgruppe, als auch daran, dass diese Episoden alle von einem Patienten stammten.

In der Gruppe der über 10 Jahre alten Patientinnen und Patienten ist Fieber nach ACT-D in 3/3 Episoden (100%) aufgetreten. Auch dieses Ergebnis wurde nur mittels deskriptiver Datenauswertung ermittelt und wird auch von anderen Variablen (Diagnose, Geschlecht, Begleitmedikation, Dosis) mitbeeinflusst. Eine Aussage bezüglich der Häufigkeit von Fieber in der Altersgruppe lässt sich nicht treffen. Dies liegt sowohl an der geringen Episodenanzahl (3) in dieser Altersgruppe, als auch daran, dass diese Episoden alle von einer einzelnen Patientin stammten. Das heißt, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, welche über 10 Jahre alt sind, nach jeder ACT-D Gabe Fieber bekommen.

### **Anzahl der Episoden und Häufigkeit von Fieber pro Patientin bzw. Patient**

Von den insgesamt 16 Patientinnen und Patienten hatten 9 (56,25%) Fieber nach ACT-D Gabe, davon hatten 4 Patientinnen und Patienten mehrmals Fieber nach ACT-D (25%). Nicht eindeutig klären lässt sich, ob und warum es Patientinnen und Patienten gibt, die anfälliger für Fieber nach ACT-D sind.

### **5.1.5 Laborwerte vor und nach ACT-D Gabe**

Generell hat sich das Blutbild unter der Chemotherapie mittels ACT-D (und zusätzlichen anderen Begleitchemotherapeutika) nicht so stark verändert.

#### **Leukozyten**

Nach ACT-D Gabe zeigt sich ein unter Chemotherapie typischer Leukozyten Abfall. Mittels Differentialblutbild wurden auch die neutrophile Granulozytenanzahl und Lymphozytenanzahl ausgewertet.

#### **Thrombozyten**

Unter Chemotherapie zeigen sich meistens Zeichen einer Myelodepression im Blutbild. Dazu gehört unter anderem auch die Thrombozytopenie. Bei den erhobenen Thrombozytenwerten lässt sich meist deutlich ein Abfall der Thrombozyten nach ACT-D Gabe erkennen.

Die Thrombozytenwerte wurden aufgrund des typischen Thrombozytensturzes beim Auftreten einer VOD ausgewertet. Bei der einen Patientin, bei der eine incipiente VOD auftrat, kam es zu einem Thrombozytenabfall bis zu  $31 \times 10^9/L$ .

#### **neutrophile Granulozyten**

Die neutrophilen Granulozyten wurden als Marker für die Infektanfälligkeit untersucht. Es zeigte sich, dass die Infektionsgefahr bei den untersuchten Patientinnen und Patienten nicht so hoch war. Bei Fieber waren nur wenige Patientinnen und Patienten neutropenisch.

#### **Lymphozyten**

Die Lymphozyten wurden untersucht, da bei einer Lymphozytopenie (relativer Anteil  $<20\%$ ) die Wahrscheinlichkeit für Anfälligkeit von viralen Infekten steigt. Allerdings waren nur wenige der Patientinnen und Patienten lymphopenisch.

#### **CRP**

In Episoden mit Fieber nach ACT-D Gabe ist CRP öfters erhöht als in Episoden ohne Fieber nach ACT-D Gabe. CRP ist ein unspezifischer Entzündungsmarker, die Beurteilung des CRP-Wertes muss allerdings immer im Zusammenhang mit den vorhandenen klinischen Symptomen stattfinden. Ursachen für eine Erhöhung des CRP-Wertes können Infektionen, Operationen oder Medikamente sein [51]. Es könnte sein, dass ACT-D

ebenfalls wie andere Medikamente (u.a. orale Kontrazeptive) zu einer CRP- Erhöhung führt, dies wurde jedoch noch nicht in der Literatur beschrieben [52]. Des Weiteren wird eine von einer CRP-Erhöhung bei soliden Tumoren berichtet [51]. Das Nephroblastom zählt ebenfalls zu den soliden Tumoren, Literatur ob es zu einer CRP Erhöhung aufgrund dieser Tumor-Art kommt, gibt es jedoch nicht.

Bei einem Patienten mit initial stark erhöhten CRP-Werten (siehe Tabelle 35) wurde auch die Hypothese eines CRP-Anstieges bei gleichzeitig auftretender Thrombozytose gestellt. In der Literatur wurde dies bis jetzt bei Hepatoblastomen und Thrombozytose beobachtet [53]. In diesem Artikel wird ein Fall beschrieben, in dem ein 5 Monate altes Mädchen mit Hepatoblastom und Thrombozytose eine CRP-Erhöhung und eine IL-6 Erhöhung nach der Chemotherapie aufweist. Es sind keine Zeichen einer Infektion vorhanden. Auf eine Antibiotikagabe ist kein Rückgang der CRP-Werte erkennbar gewesen. Vermutet wird, dass sowohl die Thrombozytose, als auch die CRP-Erhöhung IL-6 induziert sind. Passen würde dies zu unserem Patienten, da dieser ebenfalls sowohl eine CRP Erhöhung, als auch einen stark erhöhten IL-6 Wert (415,3 ng/L) hatte. Jedoch schwanken die Thrombozytenwerte im erhobenen Zeitraum (2 ACT-D Gaben und jeweils 7 Tage danach) zwischen 61.100 und 539.000 / $\mu$ l (Mittelwert 306.010; Median 337.000/ $\mu$ l). Es wurden keine Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Allerdings waren die Leukozytenwerte im erhobenen Zeitraum (2 ACT-D Gaben und jeweils 7 Tage danach) zwischen 7,74 und 28,36x10<sup>9</sup>/L (Mittelwert 15,82; Median 14,70x10<sup>9</sup>/L). Eine Leukozytose hingegen weist eventuell auf ein infektiöses Geschehen hin. Es konnten keine Infektionen nachgewiesen werden (3 negative Blutkulturen). Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die CRP-Erhöhung durch den eingebluteten, nekrotischen Tumor war.

## **PCT**

Aufgrund der zu geringen Anzahl an erhobenen PCT-Werten, ist es nicht möglich eine valide Aussage bezüglich des Vorhandenseins einer bakteriellen Infektion zu treffen. Da ein erhöhter PCT Wert auch bei nicht infektiösen Vorgängen auftreten kann, beziehungsweise ein normaler PCT eine bakterielle Infektion nicht ausschließt, muss die Beurteilung des PCT-Wertes zusammen mit einer erhobenen Bakterienkultur erfolgen. Dies war aufgrund des oben genannten Grundes der zu geringen Datenmenge jedoch nicht durchführbar.

Keiner der erhobenen PCT-Werte war so hoch, dass eine Sepsis mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegt. Jedoch steigt auch bei nur gering erhöhten Werten die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Sepsis.

### **Interleukin-6**

Aufgrund der zu geringen Anzahl an erhobenen Interleukin-6 Werten, war es nicht möglich diese zur Beantwortung der Fragestellung zu untersuchen.

### **Blutkultur**

In nur 2 Blutkulturen wurde ein Erreger nachgewiesen. Die nachgewiesenen Keime waren ein *Staphylococcus haemolyticus* und *Streptococcus mitis*.

In 8 Episoden mit Fieber konnte eine negative Blutkultur eine Infektion als Ursache für das Fieber ausschließen. In 2 Episoden mit Fieber und positiver Blutkultur ist eine Infektion als Auslöser für das Fieber wahrscheinlich. Ob die nachgewiesenen Keime allerdings tatsächlich der Auslöser für das Fieber in der jeweiligen Episode waren, lässt sich jedoch nicht mit 100% Wahrscheinlichkeit sagen.

Auch in 2 Episoden ohne Fieber wurden Blutkulturen angelegt. Einmal ist dies zur Kontrolle einer vor 10 Tagen davor positiven Blutkultur geschehen. Im zweiten Fall lässt sich retrospektiv kein Grund mehr für die Blutkultur erheben.

## 5.2 **Einschränkungen zu Inhalt und Methode**

Einige Einschränkungen dieser Diplomarbeit sind bekannt:

- Geringe Patientinnen und Patientenanzahl (n=16), jedoch hohe Anzahl der ACT-D Gaben (n=154)
- Große Anzahl an ambulant behandelten Patientinnen und Patienten (n=70)
- Unklarer Einfluss von Begleitmedikation (VCR, ADR, VLB und Cardioxane)
- Retrospektive Studie: kein geplanter Studienaufbau, nicht alle für die Diplomarbeit wichtigen Daten sind immer gemessen bzw. dokumentiert worden

Die größte Einschränkung ergibt sich aus dem Studienaufbau. Geplant und durchgeführt wurde eine retrospektive Single-Center Studie im Zeitraum zwischen 2005-2016. Daraus resultieren die geringe Patientinnen und Patientenanzahl (n=16) und die bei hohe Anzahl an ACT-D Gaben (n=154). Um statistisch bestätigte Aussagen treffen zu können, braucht man jedoch eine größere Anzahl an Probandinnen und Probanden. Besonders trifft dies zu, wenn man erheben möchte, ob Fieber bei gewissen Gruppen (Alter, Geschlecht, Diagnose, Begleitmedikation etc.) häufiger auftritt. Aufgrund der geringen Anzahl an Episoden ist es nicht möglich, gleichmäßige Gruppen zu bilden, die sowohl untereinander vergleichbar sind, als auch von anderen Einflüssen bereinigt sind. Ein weiteres häufiges Problem einer retrospektiven Studie, die mangelnde Datenqualität, trat auch bei dieser Diplomarbeit auf. Die untersuchten Daten (insbesondere Temperaturwerte), sind nicht immer ausreichend vorhanden/dokumentiert.

Weiteres ist die hohe Anzahl an ambulant behandelten Patientinnen und Patienten ein Problem. Bei insgesamt 70/154 (45,45%) Episoden gibt es nur Temperaturwerte am Tag der Verabreichung, auch Laborparameter wurden seltener als bei stationär behandelten Patientinnen und Patienten gemessen.

Eine weitere Einschränkung sind die zusätzlich gegebenen Medikamente Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin und Cardioxane. Zusätzliche Chemotherapeutika wurden in 147/154 (95,45%) Episoden verabreicht, das bedeutet in nur 7/154 (4,55%) Episoden wurde ACT-D alleine gegeben. Insbesondere muss man den Einfluss von VCR beachten, dies wurde in 136/154 (88,31%) Fällen zusätzlich zu ACT-D verabreicht. Laut Packungsbeilage von Oncovin Injektionslösung (Wirkstoff Vincristin-sulfat), tritt als gelegentliche Nebenwirkung (1 bis 10 Behandelte von 1.000) Fieber durch die

Verabreichung von Oncovin auf [50]. Aufgrund dessen war es nicht möglich, den Einfluss von zusätzlich gegeben Chemotherapeutika auf die Ergebnisse einzuschätzen.

### **5.3 Schlussfolgerungen**

Kurz zusammengefasst noch einmal die wichtigsten Ergebnisse dieser Diplomarbeit:

- Fieber ist nach 11,03% der ACT-D Gaben aufgetreten.
- Fieber tritt gehäuft in den ersten 2 Tagen nach ACT-D Gabe auf.
- Fieber tritt gehäuft nach der erstmaligen Gabe von ACT-D auf.
- In der Hälfte der Fälle dauerte das Fieber nach ACT-D einen Tag lang.
- Ein Aufteilen der Gesamtdosis auf mehrere Tage erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fieber nach ACT-D.
- Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Dosis und dem Auftreten von Fieber nach ACT-D.
- Es gibt keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Fieber nach ACT-D zwischen den Geschlechtern.

Nicht geklärt werden konnten folgende Punkte:

- Der Einfluss von zusätzlich gegebener Medikation, insbesondere Vincristin auf die Häufigkeit von Fieber nach ACT-D.
- Unterschiede in der Häufigkeit von Fieber nach ACT-D Gabe bei den verschiedenen untersuchten Krankheiten (Nephroblastom, Nephroblastomatose oder gemischte Form gibt).
- Laut Literatur sind Kinder unter einem Jahr anfälliger für Nebenwirkungen, welche durch ACT-D ausgelöst werden [46], diese Aussage konnte aufgrund einer zu geringen Patientenzahl in dieser Altersgruppe nicht bestätigt werden. Generell konnten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen statistisch verifiziert werden.

Fieber ist in 11,04 % nach einer ACT-D Gabe nachgewiesen worden, jedoch konnten nur in 2/17 (11,76%) Fällen ein Erreger mittels Blutkultur eindeutig nachgewiesen werden. Eine Unterscheidung zwischen Fieber als Medikamentennebenwirkung und Fieber aufgrund einer Infektion kann somit nur im Einzelfall getroffen werden, da auch die übrigen erhobenen Laborparameter keinen eindeutigen Rückschluss auf die Fieberursache

erlauben. Aufgrund dessen wird das Einsetzen einer antibiotischen Therapie bei Fieber weiterhin empfohlen.

## Literaturverzeichnis

- [1] Packungsbeilage, “Cosmegen-Trockenstechampulle.”
- [2] G. Gina Dobrasz, MS, RN, CNOR, Marianne Hatfield, MSN, RN, CENP, Laura Masak Jones, BSN, RN, Jennifer Joan Berdis, BSN, RN, CPN, Erin Elizabeth Miller, RN, CPN, and Melanie Smith Entreklin, RN, Atlanta, “Nurse-driven protocols for febrile pediatric oncology patients,” *J. Emerg. Nurs.*, vol. 39, no. 3, pp. 289–295, 2013.
- [3] G. Pastore, A. Znaor, F. Spreafico, N. Graf, K. Pritchard-Jones, and E. Steliarova-Foucher, “Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project,” *Eur. J. Cancer*, vol. 42, no. 13, pp. 2103–2114, 2006.
- [4] K. Chemotherapy, “Adult Wilms’ Tumor,” vol. 10, no. 3, pp. 8–9, 2016.
- [5] J. Hu *et al.*, “Wilms’ tumor in a 51-year-old patient: An extremely rare case and review of the literature,” *Mol. Clin. Oncol.*, vol. 4, no. 6, pp. 1013–1016, 2016.
- [6] 4 S. Dumoucel, MD, 1 M. Gauthier-Villars, MD, 2 D. Stoppa-Lyonnet, MD, PhD, 2 P. Parisot, MD, 3 H. Brisse, MD, PhD, 9 P. Philippe-Chomette, MD, 5 S. Sarnacki, MD, PhD, 6 L. Boccon-Gibod, MD, PhD, 7 S. Rossignol, MD, PhD, 8, 1 C. Baumann, MD, PhD, 10 I. Aerts, MD, 1 F. Bourdeaut, MD, PhD, 1 F. Doz, MD, PhD, 1, 11 D. Orbach, MD, 1 H. Pacquement, MD, and P. J. Michon, MD, 1 and G. Schleiermacher, MD, “Malformations, Genetic Abnormalities, and Wilms Tumor,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 14, no. 5, pp. 1526–1531, 1996.
- [7] A. Ng *et al.*, “Congenital abnormalities and clinical features associated with Wilms’ tumor: A comprehensive study from a centre serving a large population,” *Eur. J. Cancer*, vol. 43, no. 9, pp. 1422–1429, 2007.
- [8] N. E. Breslow *et al.*, “Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-aniridia syndrome: A report from the National Wilms Tumor Study Group,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 24, pp. 4579–4585, 2003.
- [9] M. R. DeBaun and M. a Tucker, “Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry.,” *J. Pediatr.*, vol. 132, no. 3 Pt 1, pp. 398–400, 1998.
- [10] I. Society and O. F. Paediatric, “SIOP 2001/GPOH,” 2013.
- [11] M. M. van den Heuvel-Eibrink, *Wilms tumor*. .
- [12] B. Erginel *et al.*, “Wilms’ tumor: a 24-year retrospective study from a single center.,” *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 31, no. 5, pp. 409–414, 2014.
- [13] P. Wiesbauer, “Nephrogene Tumoren,” *Radiologe*, vol. 48, no. 10, pp. 932–939, 2008.
- [14] M. Metzger and J. Dome, “Current Therapy for Wilms’ Tumor,” *Pediatr. Oncol.*, vol. 10, pp. 815–826, 2005.
- [15] J. Godzinski, N. Graf, and G. Audry, “Current concepts in surgery for Wilms tumor- the risk and function-adapted strategy,” *Eur. J. Pediatr. Surg.*, vol. 24, no. 6, pp. 457–460, 2014.
- [16] S. W. Warmann *et al.*, “Minimally invasive nephrectomy for Wilms tumors in children - data from SIOP 2001,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 49, no. 11, pp. 1544–1548, 2014.
- [17] G. Sasso, N. Greco, P. Murino, and F. S. Sasso, “Late toxicity in Wilms tumor patients treated with radiotherapy at 15 years of median follow-up.,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 32, no. 7, pp. e264-7, 2010.
- [18] E. J. Perlman *et al.*, “Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: Long-term

- survival of 52 patients,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 46, no. 2, pp. 203–221, 2006.
- [19] A. J. W. Millar, S. Cox, and A. Davidson, “Management of Bilateral Wilms Tumours,” *Wilms Tumor*, vol. 33, no. 4, pp. 461–469, 2016.
- [20] G. J. Veal *et al.*, “Pharmacokinetics of dactinomycin in a pediatric patient population: A United Kingdom Children’s Cancer Study Group study,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 11, no. 16, pp. 5893–5899, 2005.
- [21] C. Walsh *et al.*, “Development of a physiologically based pharmacokinetic model of actinomycin D in children with cancer,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 81, no. 5, pp. 989–998, 2016.
- [22] B. a Lipsky and J. V Hirschmann, “Drug fever.,” *JAMA*, vol. 245, no. 8, pp. 851–854, 1981.
- [23] G. Bisogno *et al.*, “Veno-Occlusive Disease of the Liver in Children Treated for Wilms Tumor,” *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 29, no. October 1997, pp. 245–251, 1997.
- [24] P. Czauderna *et al.*, “Venoocclusive liver disease (VOD) as a complication of Wilms’ tumour management in the series of consecutive 206 patients.,” *Eur. J. Pediatr. Surg.*, vol. 10, no. 5, pp. 300–303, 2000.
- [25] A. C. W. Lee and P. Y. T. Goh, “Dactinomycin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome responding to treatment with N-acetylcysteine,” *J. Cancer*, vol. 2, no. 1, pp. 527–531, 2011.
- [26] L. D. DeLeve, D.-C. Valla, and G. Garcia-Tsao, “Vascular disorders of the liver,” *Hepatology*, vol. 49, no. 5, pp. 1729–1764, 2009.
- [27] J. D. K. A. C. V. Charissa T. Jagt, Michelle Zuckermann, Fibo Ten Kate, Jan A.J.M. Taminiau, Marcel G.W. Dijkgraaf, Hugo Heij, “Veno-Occlusive Disease as a Complication of Preoperative Chemotherapy for Wilms Tumor: A Clinico-Pathological Analysis Charissa,” *Pediatr Blood Cancer*, no. 53, pp. 1211–1215, 2009.
- [28] D. M. Green, J. Z. Finklestein, P. Norkool, and G. J. D’Angio, “Severe hepatic toxicity after treatment with single-dose dactinomycin and vincristine. A report of the National Wilms’ Tumor Study.,” *Cancer*, vol. 62, no. 2, pp. 270–273, 1988.
- [29] P. G. Richardson *et al.*, “Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure,” vol. 127, no. 13, pp. 1656–1666, 2016.
- [30] J. R. Cernadas, “Reactions to cytostatic agents in children,” pp. 255–261, 2017.
- [31] N. I. of Health, “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE),” vol. 2009, 2010.
- [32] D. G. für pädiatrische Infektiologie, “Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung , Fieber und Granulozytopenie ( mit febriler Neutropenie ) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation,” pp. 1–27, 2016.
- [33] P. Johnson, “Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient,” *J. Pediatr. Heal. Care*, vol. 27, no. 1, pp. 66–70, 2013.
- [34] H.-J. Laws, R. A. Ammann, and T. Lehrnbecher, “Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen,” *Klin. Pädiatrie*, vol. 217, no. Suppl 1, pp. 9–16, 2005.
- [35] P. Farruggia *et al.*, “Hepatopathy-thrombocytopenia Syndrome (HTS) after Actinomycin-D Therapy: Report of Three Cases and Review of the Literature,” *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 28, no. 3, pp. 237–243, 2011.
- [36] J. F. Martín-Lázaro, D. Palanca, J. P. García-Iñiguez, P. Madurga, and A. Carboné, “Hepatopathy-Thrombocytopenia Syndrome After Actinomycin-D Therapy: Treatment With Defibrotide,” *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 30, no. 1, pp. 25–27, 2013.

- [37] J. R. Cassady, G. Meyer, N. Jaffe, and R. M. Filler, "Fever, lethargy and rash complicating treatment for Wilms' tumor-a new syndrome?," *Radiology*, vol. 115, no. 1, pp. 171–174, 1975.
- [38] A. Shannon, J. Smith, K. Nagel, R. Levesque, T. Warkentin, and R. Barr, "Selective thrombocytopenia in children with Wilms tumor: An immune-mediated effect of dactinomycin?," *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 41, no. 5, pp. 483–485, 2003.
- [39] Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, "Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) und Gesellschaft Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)," pp. 1–27, 2016.
- [40] T. Lehrnbecher *et al.*, "Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients : 2017 Update," vol. 35, no. 18, 2017.
- [41] M. A. & J. H. J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston, B. Rapoport, G. Maschmeyer, "Management of febrile neutropaenia : ESMO Clinical clinical practice guidelines," *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. Supplement 5, 2016.
- [42] J. Klastersky and M. Paesmans, "The multinational association for supportive care in cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients," *Support. Care Cancer*, vol. 21, no. 5, pp. 1487–1495, 2013.
- [43] G. M. Geissler K, Thalhammer F, Apfalter P, Gastl G, Geissler D, "Consensus Statement Febrile Neutropenie," *Österreichische Ärzte Zeitung*, 2012.
- [44] S. McWilliam and A. Riordan, "How to use: C-reactive protein," *Arch. Dis. Child. - Educ. Pract.*, vol. 95, no. 2, pp. 55–58, 2010.
- [45] D. M. Green, J. Z. Finklestein, P. Norkool, and G. J. D'Angio, "Severe hepatic toxicity after treatment with single-dose dactinomycin and vincristine. A report of the national wilms' tumor study," *Cancer*, vol. 62, no. 2, pp. 270–273, 1988.
- [46] Bryan Langholz *et al.*, "Dactinomycin and Vincristine Toxicity in the Treatment of Childhood Cancer: A Retrospective Study From the Children's Oncology Group," *Pediatr Blood Cancer*, no. 57, pp. 1526-1531252–257, 2011.
- [47] L. M. Coussens and Z. Werb, "Inflammation and cancer," *Nature*, vol. 420, no. 6917, pp. 860–867, 2002.
- [48] F. Balkwill and A. Mantovani, "Inflammation and cancer: Back to Virchow?," *Lancet*, vol. 357, no. 9255, pp. 539–545, 2001.
- [49] D. M. Green *et al.*, "Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with wilms' tumor: A report from the national wilms' tumor study group," *J. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 1, pp. 237–245, 1998.
- [50] "PACKUNGSBEILAGE Oncovin 1 mg Injektionslösung Oncovin 2 mg Injektionslösung."
- [51] S. Shrotriya, D. Walsh, N. Bennani-Baiti, S. Thomas, and C. Lorton, "C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: A systematic review," *PLoS One*, vol. 10, no. 12, pp. 1–41, 2015.
- [52] V. Norouzi, M. Seifi, S. Fallah, M. Korani, and A. Samadikuchaksaraei, "Effect of oral contraceptive therapy on homocysteine and C-reactive protein levels in women: an observational study," *Anadolu Kardiyol. Dergisi/The Anatol. J. Cardiol.*, no. 98, pp. 698–702, 2011.
- [53] Y. Sato *et al.*, "Fluctuations in C-reactive protein in a hepatoblastoma patient with thrombocytosis," vol. 1, pp. 0–1, 2011.

# Anhang

## Anhang 1: Übersicht Therapieplan bei lokalisierten Erkrankungen

### 7.2 Therapiepläne für lokalisierte Erkrankungen

Folgende Therapiepläne für lokalisierte Erkrankungen existieren:

#### Stadium

Präoperative Chemotherapie: I - III

Stadium	Histologie	Tu.-Volumen	Therapieplan
I	niedrige Malignität	alle	Therapieplan Actinomycin D, Vincristin
	intermediäre Malignität		Therapieplan keine postoperative Therapie
	epithelreich, stromareich übrige	alle < 500 ml	AV-1 AV-1
II	übrige	≥ 500 ml	AVD AVD
	hohe Malignität	alle	AV-2
	niedrige Malignität	alle	AVD-randomisiert-gegen-AV-2 AVD-randomisiert-gegen-AV-2 CARBO, VP16, DOX, CPM CARBO, VP16, DOX, CPM Radiatio nicht blastemreich
III	intermediäre Malignität	alle	AV-2
	epithelreich, stromareich	alle	AVD-randomisiert-gegen-AV-2 AVD-randomisiert-gegen-AV-2 CARBO, VP16, DOX, CPM CARBO, VP16, DOX, CPM Radiatio Radiatio Radiatio Radiatio
	übrige	< 500 ml	
	übrige	≥ 500 ml	
	hohe Malignität	alle	

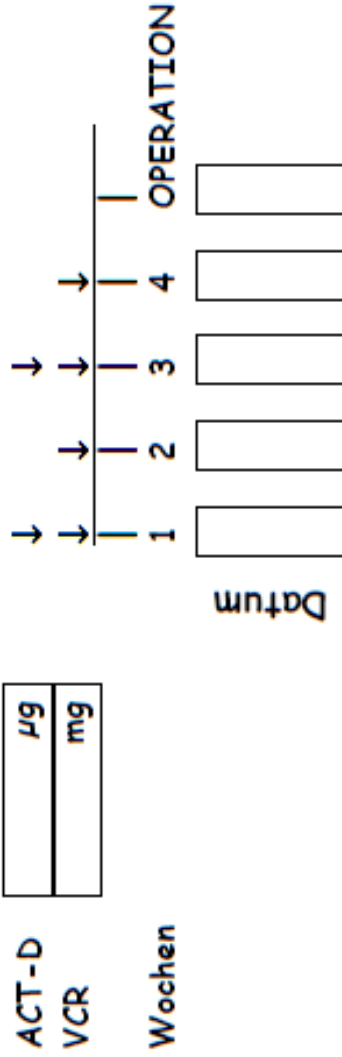
Version 4.1; 25 Februar 2013

## 7.2.1 Präoperative Behandlung, Stadium I, II, III

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Körperlänge: \_\_\_\_\_ cm KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

applizierte Dosis

ACT-D	µg
VCR	mg



ACT-D = Actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 µg l)  
 VCR = Vincristin = 1,5 mg/m<sup>2</sup>/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg l)

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente  
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften:                      Arzt: \_\_\_\_\_                      Oberarzt: \_\_\_\_\_

### 8.2.1 Präoperative Behandlung, Stadium IV

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Körperlänge: \_\_\_\_\_ cm KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

applizierte Dosis

ACT-D	µg
VCR	mg
DOX	mg



ACT-D = Actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 µg l)  
 VCR = Vincristin = 1,5 mg/m<sup>2</sup>/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg l)  
 DOX = Doxorubicin = 50 mg/m<sup>2</sup>/i.v. über mindestens 6 Stunden

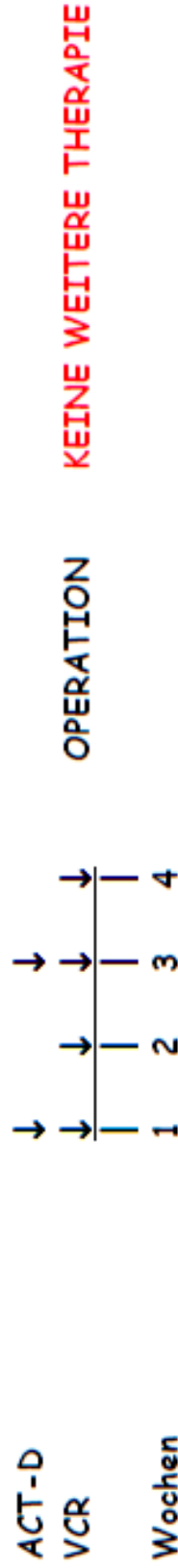
Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente  
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente  
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften:                      Arzt: \_\_\_\_\_                      Oberarzt: \_\_\_\_\_

## 7.2.2 STADIUM I, NIEDRIGE MALIGNITÄT

### PRÄOPERATIVE BEHANDLUNG

### POSTOPERATIVE BEHANDLUNG



ACT-D = Actinomycin D = 45 µg/kg/i.v.      Bolusinjektion (max. 2000 µg !)

VCR = Vincristin = 1,5 mg/m<sup>2</sup>/i.v.      Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente  
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

## 7.2.3 STADIUM I, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

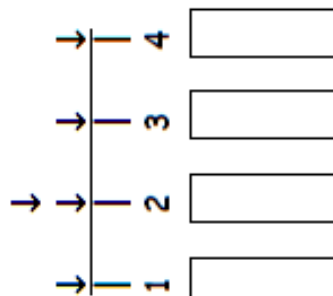
Tumorzvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Körperlänge: \_\_\_\_\_ cm KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

applizierte Dosis

ACT-D  µg  
 VCR  mg

Wochen



Datum

ACT-D = Actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 µg !)  
 VCR = Vincristin = 1.5 mg/m<sup>2</sup>/i.v. Bolusinjektion (max. 2.0 mg !)

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente  
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente  
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: **Arzt:** \_\_\_\_\_ **Oberarzt:** \_\_\_\_\_

## 7.2.4 STADIUM I, HOHE MALIGNITÄT alle Tumorzellen und INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT nur Tumorzellen $\geq 500$ ml (ohne epithelreich und stromareich)

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Körperlänge: \_\_\_\_\_ cm KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

	applizierte Dosis			↓																											
	$\mu\text{g}$	$\text{mg}$	$\text{mg}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
ACT-D	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
VCR	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
DOX	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Wochen				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
				Datum																											
ACT-D	= Actinomycin D	= 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{i.v.}$		Bolusinjektion (max. 2000 $\mu\text{g}$ )																											
VCR	= Vincristin	= 1.5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{i.v.}$		Bolusinjektion (max. 2.0 $\text{mg}$ )																											
DOX	= Doxorubicin	= 50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{i.v.}$		über mindestens 6 Stunden																											
Säuglinge < 6 Monate				Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente																											
Körpergewicht < 12 kg :				Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente																											
Schwere Nebenwirkungen :				Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus																											

Unterschriften: \_\_\_\_\_ Arzt: \_\_\_\_\_ Oberarzt: \_\_\_\_\_

Postoperative Behandlung - AVD

## 7.2.5 STADIUM II, NIEDRIGE MALIGNITÄT

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Körperlänge: \_\_\_\_\_ cm KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

### Postoperative Behandlung - AV-2

applizierte Dosis																														
ACT-D	µg																													
VCR	mg																													
Wochen		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
	Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ACT-D = Actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 µg !)  
 VCR = Vincristin = 1,5 mg/m<sup>2</sup>/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente  
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente  
 Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften:    Arzt: \_\_\_\_\_    Oberarzt: \_\_\_\_\_



## 7.2.7 STADIUM II, HOHE MALIGNITÄT alle Tumorzellen und INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT nur Tumorzellen $\geq 500$ ml (ohne epithelreich und stromareich)

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Körperlänge: \_\_\_\_\_ cm KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

	mg
VP16 (150 mg/m <sup>2</sup> /1h)	<input type="text"/>
CARBO (200 mg/m <sup>2</sup> /1h)	<input type="text"/>
CYCLO (450 mg/m <sup>2</sup> /1h)	<input type="text"/>
DOX (50 mg/m <sup>2</sup> /6h) direkt vor 1. CPM	<input type="text"/>

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
VP16	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CARBO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CYCLO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DOX	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
RT*	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

\* lokale Radiatio entfällt bei:  
 blastemreicher Subtyp und  
 intermediärer Malignität

**Dosisreduktionen:**  
 Säuglinge < 6 Monate: 50 % alle Medikamente  
 Körpergewicht < 12 kg auf 2/3 für alle Medikamente  
 Schwere Nebenwirkungen auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus  
 Unter Bestrahlung auf 2/3 für alle Medikamente

Unterschriften: **Arzt:** \_\_\_\_\_ **Oberarzt:** \_\_\_\_\_

Postoperative Behandlung - CARBO, VP16, DOX, CPM

## 7.2.8 STADIUM III, NIEDRIGE MALIGNITÄT

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg Körperlänge: \_\_\_\_\_ cm KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

### Postoperative Behandlung - AV-2

applizierte Dosis																														
ACT-D	µg																													
VCR	mg																													
Wochen		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
	Datum																													

ACT-D	= Actinomycin D	= 45 µg/kg/i.v.	Bolusinjektion (max. 2000 µg !)
VCR	= Vincristin	= 1,5 mg/m <sup>2</sup> /i.v.	Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

Säuglinge < 6 Monate      Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente  
 Körpergewicht < 12 kg :      Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente  
 Schwere Nebenwirkungen :      Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften:    Arzt: \_\_\_\_\_    Oberarzt: \_\_\_\_\_





## Postoperative Behandlung, Stadium IV, Zweig A

### 8.2.2 CR der Metastasen nach präoperativer Chemotherapie oder Metastasen komplett chirurgisch entfernt (ohne hohe Malignität)

#### LOKALES STADIUM I, II (Kein Doxorubicin in Woche 26, da kumulativ maximal 300 mg/m<sup>2</sup>!)

ACT-D 45 µg/kg	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
VCR 1.5 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
DOX 50 mg/m <sup>2</sup>	↓																				↓*		
Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
											23	24	25	26*	27	28							

#### LOKALES STADIUM III (Kein Doxorubicin in Woche 26, da kumulativ maximal 300 mg/m<sup>2</sup>!)

ACT-D 45 µg/kg	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
VCR 1.5 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
DOX 50 mg/m <sup>2</sup>	↓																				↓*		
Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	

Unter Bestrahlung:

Körpergewicht < 12 kg :

Bei schweren Nebenwirkungen :

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente u. Sgl. < 6 Monate 50 % Dosis

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

## Postoperative Behandlung, Stadium IV, Zweig B

### 8.2.3 Multiple inoperable oder inkomplett entfernte Metastasen

#### LOKALES STADIUM I, II KEINE ABDOMINALE RADIATIO

VP16	150 mg/m <sup>2</sup>	↓↓↓												↓↓↓					
CARBO	200 mg/m <sup>2</sup>	↓↓↓												↓↓↓					
CYCLO	450 mg/m <sup>2</sup>	↓↓↓												↓↓↓					
DOX	50 mg/m <sup>2</sup>	↓												↓					
Wochen			1	2	3	4	5	6	7	8	9*	10	11	12	13	14	15	26	27
						16	17	18	19	20	21	22	23	24	25				
						28	29	30	31	32	33	34							

#### LOKALES STADIUM III MIT ABDOMINALER RADIATIO

VP16	150 mg/m <sup>2</sup>	↓↓↓																	
CARBO	200 mg/m <sup>2</sup>	↓↓↓																	
CYCLO	450 mg/m <sup>2</sup>	↓↓↓																	
DOX	50 mg/m <sup>2</sup>	↓																	
Wochen																			

\* Die Bestrahlung der Lunge, bzw. anderer Metastasen ist in Woche 9 zu evaluieren. Pneumocystis carinii Prophylaxe bei Lungenbestrahlung notwendig  
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente u. Sgl. < 6 Monate 50 % Dosis  
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus



## Anhang 14: Cosmegen Packungsbeilage

### Cosmegen-Trockenstechampulle

#### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält:

20,5 mg Pulver entsprechend 0,5 mg Dactinomycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt

6.1. Die fertige Lösung hat einen pH-Wert von 5,0 – 7,0.

#### 3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist gelb-orange; die fertige Lösung ist klar und goldfarben.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Cosmegen ist im Rahmen eines multimodalen Therapieregimes zur Primärtherapie des Wilms-Tumor, des kindlichen Rhabdomyosarkoms und des lokalisierten Ewing-Sarkoms angezeigt.

Cosmegen ist indiziert als Monotherapie oder im Rahmen eines multimodalen Therapieregimes bei Chorionkarzinom.

##### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Toxische Reaktionen auf Cosmegen sind häufig und können schwerwiegend sein, so dass sie in vielen Fällen die applizierbare Menge des Zytostatikums einschränken (siehe Abschnitt 4.8). Der Schweregrad der toxischen Wirkungen schwankt jedoch erheblich und hängt nur zum Teil von der verabreichten Menge ab.

##### Intravenöse Verabreichung:

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit beim Patienten, nach Größe und Lokalisation des Tumors sowie nach dem Einsatz weiterer Therapiemethoden. Bei gleichzeitiger oder vorausgegangener Verabreichung zusätzlicher Chemotherapeutika oder Bestrahlungstherapie kann eine Verringerung der nachfolgend empfohlenen Dosen notwendig werden.

Die Dosis von Cosmegen wird in Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) angegeben. Bei Erwachsenen und Kindern sollte die Dosierung bei intravenöser Gabe pro Zwei-Wochen-Therapiezyklus  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Tag bzw.  $400 - 600 \mu\text{g}/\text{m}^2$  Körperoberfläche pro Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen nicht überschreiten. Für Übergewichtige oder ödematöse Patienten sollte die Dosis nach der Körperoberfläche berechnet werden, damit sie möglichst der fettfreien Körpermasse entspricht.

Eine Vielzahl von Therapieschemata mit Cosmegen als alleinigem Zytostatikum oder als Kombinationspartner einer Mehrfachchemotherapie können herangezogen werden. Da die Regimes der Chemotherapie ständigen Veränderungen unterliegen, sollten die Dosierung und Verabreichung von Cosmegen unter der direkten Aufsicht von Ärzten erfolgen, die mit den aktuellen onkologischen Konzepten und den neuesten Fortschritten in der Therapie vertraut sind. Die nachfolgend vorgeschlagenen Dosierungsschemata, die für jeweils einen Therapiezyklus gelten, basieren auf der aktuellen Literatur zur Therapie mit Cosmegen:

##### Wilms-Tumor, Rhabdomyosarkom und Ewing-Sarkom:

$15 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Tag intravenös über 5 Tage. Diese Dosierung wurde in verschiedenen Kombinationen und Therapieschemata mit anderen Chemotherapeutika in der Behandlung des Wilms-Tumors, des Rhabdomyosarkoms und des Ewing-Sarkoms angewendet.

##### Chorionkarzinom:

Monotherapie:  $12 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Tag intravenös über 5 Tage.

Mehrfachchemotherapie mit Etoposid, Methotrexat, Folsäure, Vincristin, Cyclophosphamid und Cisplatin:  $500 \mu\text{g}/\text{Tag}$  intravenös am 1. und 2. Tag.

Im Rahmen dieser Therapieregimes muss der HCG-Spiegel (human chorionic gonadotropin) genauestens überwacht werden.

Die Dauer der Anwendung ist vom Krankheitsbild und vom Therapieschema sowie der individuellen Therapiesituation des Patienten abhängig.

Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

##### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile.

Cosmegen sollte nicht zum Zeitpunkt einer Windpocken- oder Herpes-zoster-Infektion verabreicht werden, da die Gefahr einer schweren, möglicherweise letalen Generalisierung dieser Erkrankungen besteht.

##### Anwendung bei Kindern:

Die erhöhte Inzidenz toxischer Effekte von Cosmegen bei Säuglingen legt nahe, dieses Präparat nur Kindern über 6 bis 12 Monaten zu verabreichen.

Die Anwendung von Cosmegen bei stillenden Müttern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

##### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cosmegen sollte nur unter Aufsicht eines speziell im Umgang mit Zytostatika erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dactinomycin wirkt außerordentlich ätzend auf die Haut, ruft Irritationen an Augen, Schleimhäuten und Atemwegen hervor und ist bei oraler Gabe extrem toxisch. Ebenfalls wurde gezeigt, dass es kanzerogen, mutagen, embryotoxisch und teratogen wirkt.

Aufgrund dieser Eigenschaften von Dactinomycin wird empfohlen, nachfolgende Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung zu lesen. Diese Vorsichtsmaßnahmen sind strengstens einzuhalten.

Da Cosmegen extrem toxisch ist, müssen Pulver und Lösung mit besonderer Sorgfalt gehandhabt und angewendet werden. Aufgrund seiner außerordentlich ätzenden Wirkung auf Weichteilgewebe ist Cosmegen nur für den intravenösen Gebrauch bestimmt.

Die Inhalation von Staub und Dämpfen sowie der Kontakt mit Haut und Schleimhäuten, insbesondere im Bereich der Augen, sind zu vermeiden.

##### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Aufgrund der extrem toxischen Eigenschaften des Medikamentes werden geeignete Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung einschließlich geeigneter Sicherheitsausrüstung für die Zubereitung der parenteral zu verabreichenden Lösung von Cosmegen empfohlen.

Jeglicher Kontakt mit Cosmegen während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Es wird empfohlen, die Zubereitung von Zytostatika-Lösungen zur parenteralen Anwendung in einem Sicherheitskabinett vorzunehmen (vertikales Laminarflow-System Klasse II).

Das Personal sollte bei der Zubereitung von solchen Medikamenten chemikalienbeständige, undurchlässige Handschuhe, Sicherheitsbrillen, Schutzkleidung und Überschuhe tragen. Zusätzliche Kleidungsstücke sollten für die jeweiligen Aufgaben getragen werden (z.B. Schutzhelm, Schürzen, Schutzhandschuhe oder Einmalanzüge), um Kontakt mit ungeschützten Hautflächen und die Inhalation von Staub und Dämpfen zu vermeiden.

Kontaminierte Kleidung sollte vorschriftsgemäß ausgezogen und vernichtet werden.

##### Maßnahmen bei versehentlichem Kontakt:

Bei versehentlichem Augenkontakt muss umgehend mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser, mit physiologischer Salzlösung oder einer anderen isotonischen Augenspülung gespült werden; danach sollte sofort der Augenarzt aufgesucht werden. Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut muss die betroffene Stelle sofort mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser gespült werden; kontaminierte Kleidung und Schuhe müssen abgelegt werden. Ein Arzt ist umgehend aufzusuchen. Kontaminierte Kleidung muss unter Einhaltung der entsprechenden Vorschriften vernichtet werden, die Schuhe müssen vor Wiederverwendung gründlich gereinigt werden.

##### Maßnahmen bei extravasalem Austritt ins Gewebe:

Bei der intravenösen Gabe von Cosmegen kann es zu extravasalem Austritt der Substanz mit oder ohne Brennen oder Stechen kommen, selbst wenn das Blut nach Aspiration aus der Infusionsnadel gut zurückfließt.

Bei extravasalem Austritt der Substanz während einer intravenösen Injektion kann das Weichteilgewebe schwer geschädigt werden.

Besondere Sorgfalt bei der Verabreichung von Cosmegen reduziert das Risiko für eine perivenöse Infiltration sowie für lokale Reaktionen wie Urtikaria und Erythema.

Sobald subjektive oder objektive Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Injektion oder Infusion sofort unterbrochen und an einer anderen Vene fortgesetzt werden.

Bei Verdacht auf Extravasation wird die betreffende Extremität hochgelagert.

Die intermittierende Anwendung von Eis an der betroffenen Stelle während 3 Tagen kann hilfreich sein.

Eine positive Wirkung lokal angewandter Medikamente konnte nicht klar gezeigt werden. Da sich die Reaktionen auf die Extravasation zunehmend verschlimmern können, ist der Patient sehr sorgfältig zu überwachen. Ggf. wird die Hinzuziehung eines plastischen Chirurgen empfohlen. Blasen, Geschwüre und/oder andauernde Schmerzen indizieren eine ausgedehnte Exzision mit nachfolgender Transplantation eines Spalthautlappens.

##### Sonstige Hinweise:

Da Cosmegen wie alle Zytostatika ein extrem toxisches Medikament ist, ist eine sehr sorgfältige und häufige Überwachung der Patienten auf Nebenwirkungen erforderlich. Diese Reaktionen können jedes Gewebe betreffen, insbesondere das hämatopoetische System, einschließlich Myelosuppression. An die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion sollte gedacht werden.

Die tägliche Überwachung der Patienten bezüglich toxischer Wirkungen ist bei kombinierter Chemotherapie äußerst wichtig, da ein festgelegtes Therapieschema manchmal nicht vertragen wird. Bei Auftreten von Stomatitis, Diarrhoe oder schwerer hämatopoetischer Suppression während der Behandlung sollten diese Medikamente so lange abgesetzt werden, bis der Patient sich erholt hat.

##### Anwendung bei älteren Patienten

Die Anzahl älterer Patienten ab 65 Jahren, die in die klinischen Studien eingeschlossen waren, reicht nicht aus, um beurteilen zu können, ob sie anders als jüngere Personen auf Cosmegen reagieren. Andere Berichte über klinische Erfahrungen weisen nicht auf unterschiedliche Reaktionen bei älteren und jüngeren Patienten hin. Eine publizierte Metaanalyse aller Studien, die von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) über einen Zeitraum von 13 Jahren durchgeführt wurden, lässt jedoch vermuten, dass die Anwendung von Cosmegen bei älteren Patienten mit einem höheren Risiko für eine Myelosuppression verbunden sein könnte als bei jüngeren Patienten.

##### Lebervenenverschlusskrankheit

Insbesondere bei Kindern unter 48 Monate kann eine bestehende Lebervenenverschlusskrankheit den Tod herbeiführen (siehe Abschnitt 4.8).

##### Cosmegen und gleichzeitige Strahlentherapie:

Bei multimodalen Therapieregimes, die Cosmegen und Bestrahlung beinhalteten, wurde über eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie über Knochenmarksuppression berichtet. Außerdem kann sowohl an Haut als auch an Wangen- und Rachenschleimhaut schon früh ein Erythem auftreten. Bereits eine subnormale Strahlendosis ruft bei gleichzeitiger Verabreichung von Cosmegen ein Erythem und Blasenbildung hervor, wobei die

Stadien von Pigmentierung und Abschuppung beschleunigt ablaufen. Die Abheilung kann bereits innerhalb von 4 – 6 Wochen anstatt innerhalb von 2 – 3 Monaten erfolgen. Ein von einer vorausgegangenen Strahlenbehandlung stammendes Erythem kann durch alleinige Anwendung von Cosmegen reaktiviert werden, selbst wenn die Strahlenbehandlung bereits mehrere Monate zurückliegt, jedoch umso eher, wenn nur ein kurzes Intervall zwischen beiden Behandlungsformen liegt. Die Potenzierung von Bestrahlungseffekten ist besonders problematisch, wenn Schleimhäute der Bestrahlung ausgesetzt waren. Wird der Nasopharynx bestrahlt, kann bei multimodalen Therapieregimes eine schwere oropharyngeale Schleimhautentzündung auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung von hoch dosiertem Cosmegen und Bestrahlung in hohen Dosen oder bei besonderer Empfindlichkeit des Patienten gegenüber multimodalen Therapieregimes können schwere Reaktionen auftreten. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Cosmegen innerhalb von zwei Monaten nach Bestrahlung eines rechtsseitigen Wilms-Tumors verabreicht wird; über Hepatomegalie und Anstiege der AST wurde berichtet. Im Allgemeinen sollte Cosmegen nicht gleichzeitig zu einer Strahlenbehandlung bei rechtsseitigem Wilms-Tumor verabreicht werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Berichte weisen auf eine erhöhte Inzidenz von weiteren Primärtumoren (einschließlich Leukämie) nach einer Therapie mit Zytostatika wie Cosmegen und Bestrahlung hin. Eine multimodale Therapie erfordert eine sorgfältige langfristige Beobachtung der überlebenden Malignompatienten.

#### **Empfängnisverhütende Maßnahmen**

Empfängnisverhütende Maßnahmen sind anzuraten. Dactinomycin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Dactinomycin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Dactinomycin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Cosmegen kann Bioassays zur Bestimmung antibakterieller Medikamentenspiegel beeinträchtigen. Während der Dactinomycintherapie sollen keine Impfungen mit lebenden Erregern durchgeführt werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Dactinomycin kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Cosmegen sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Tritt während der Behandlung mit Cosmegen eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Die Anwendung von Cosmegen in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist aus therapeutischen Gründen eine Anwendung von Cosmegen in der Stillzeit notwendig, so muss abgestellt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die unter Cosmegen bekannten Nebenwirkungen führen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu Einschränkungen der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Toxische Nebenwirkungen (außer Übelkeit und Erbrechen) treten gewöhnlich erst 2 – 4 Tage nach Beendigung eines Behandlungszyklus auf und erreichen manchmal erst nach Ablauf von 1 – 2 Wochen ihre maximale Ausprägung. Auch über Todesfälle wurde berichtet. Die Nebenwirkungen sind jedoch im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Folgende Nebenwirkungen stammen aus Spontanberichten, daher können keine Häufigkeiten angegeben werden:

##### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen:**

Infektion, Pharyngitis

##### **Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:**

Agranulozytose, Anämie (bis hin zu aplastischer Anämie), Panzytopenie, Retikulozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie, fieberhafte Neutropenie, Thrombozytopenie.

Um eine schwere Suppression des hämatopoetischen Systems zu erkennen, sollten Leukozyten- und Thrombozytenzahl häufig kontrolliert werden. Sinkt einer der beiden Werte deutlich ab, so ist die Behandlung zu unterbrechen, damit sich das Knochenmark wieder erholen kann. Dies dauert oft bis zu 3 Wochen.

Über die Entwicklung sekundärer akuter myeloischer Leukämien bei Kombinationstherapien ist berichtet worden.

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

Appetitlosigkeit, Hypokalzämie.

##### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:**

Pneumonitis (Lungentoxizität).

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Bauchschmerzen, Cheilitis, Diarrhoe, Dysphagie, Ösophagitis, Magen-Darm-Geschwüre, Übelkeit, Proktitis, Stomatitis ulcerosa, Erbrechen.

Übelkeit und Erbrechen können schon in den ersten Stunden nach Verabreichung auftreten und durch Gabe von Antiemetika gemildert werden.

##### **Leber und Gallenerkrankungen:**

Lebertoxizität einschließlich Ascites, Hepatomegalie, Hepatitis, Leberversagen mit berichteten Todesfällen sowie Veränderungen der Leberwerte. Bei Patienten, die Cosmegen-Trockenstempel im Rahmen einer Mehrfachchemotherapie erhielten, wurde über das Auftreten einer Lebervenenschlusskrankheit, die mit intravasaler Gerinnungsstörung und Multiorganversagen in Zusammenhang stehen könnte, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Akne, Alopezie, Exantheme, Verstärkung eines Erythems, Epidermolysis oder vermehrte Pigmentierung zuvor bestrahlter Hautabschnitte.

##### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

Myalgie.

##### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Müdigkeit, Fieber, Wachstumshemmung, Lethargie, Krankheitsgefühl. Bei regionaler Perfusionstherapie wurde über Epidermolysis, Erythem und Ödem der Extremitäten berichtet, in einigen Fällen sogar über schwere Erscheinungsformen. Dactinomycin ist außerordentlich ätzend. Bei extravasalem Austritt der Substanz während einer intravenösen Injektion kann das Weichteilgewebe schwer geschädigt werden. Dabei kam es in mindestens einem Fall zu einer Kontraktur der Arme.

##### **Untersuchungen:**

Über zahlreiche Veränderungen der Nieren-, Leber- und Knochenmarkfunktionen wurde bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen unter der Therapie mit Cosmegen-Trockenstempel berichtet. Die genannten Funktionen sollten häufig überprüft werden.

#### **4.9 Überdosierung**

Zur Überdosierung beim Menschen liegen bisher nur wenige Erfahrungen vor. Zeichen der Überdosierung waren: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mucositis einschließlich Stomatitis, gastrointestinale Ulzeration, Hautveränderungen einschließlich Exanthem, Desquamation und Epidermolysis, schwere hämatopoetische Depression, Lebervenenschlusskrankheit, akutes Nierenversagen, Tod.

Eine spezifische Therapie bei Überdosierung von Cosmegen ist nicht bekannt; es sind symptomatische und unterstützende Behandlungsmaßnahmen angezeigt. Es ist ratsam, sowohl die Beschaffenheit von Haut und Schleimhäuten, als auch die Funktion von Nieren, Leber und Knochenmark engmaschig zu überwachen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxisches Antibiotikum, Zytostatikum

ATC-Code: L01DA01

Im Allgemeinen üben die Actinomycine eine Hemmwirkung auf das Wachstum gramnegativer und grampositiver Bakterien sowie einiger Pilze aus. Die Actinomycine (einschließlich Dactinomycin) sind jedoch im Verhältnis zu ihrer antibakteriellen Wirkung so toxisch, dass ihre Anwendung als Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten ausgeschlossen ist.

Da die Actinomycine zytotoxisch wirken, haben sie einen antineoplastischen Effekt; diese Eigenschaft wurde bei verschiedenen implantierten Tumoren an einer Reihe von Versuchstieren nachgewiesen. Auf dieser zytotoxischen Wirkung der Actinomycine beruht ihre Anwendung bei der Behandlung bestimmter Arten maligner Tumoren.

Experimentell zeigt sich, dass Dactinomycin mit Desoxyribonukleinsäure (DNS) Komplexe bildet und dadurch selektiv die DNS-abhängige Synthese der Ribonukleinsäure (RNS) hemmt. Es wird angenommen, dass Dactinomycin die Proteinsynthese über eine Hemmung der messenger-RNS-Synthese hemmt. Dactinomycin hemmt auch die DNS-Synthese, jedoch erst bei wesentlich höheren Konzentrationen, als für die Hemmung der RNS-Synthese nötig sind.

##### **Klinische Studien:**

Eine Vielzahl von Studien zu Cosmegen als Monotherapie oder als Kombinationspartner im Rahmen einer Mehrfachchemotherapie wurde durchgeführt. Da die Regimes der Chemotherapie ständig verändert werden, sollten zur Entscheidung über eine Therapie mit Cosmegen Ärzte direkt mit einbezogen werden, die mit den aktuellen onkologischen Konzepten und den neuesten Fortschritten in der Therapie vertraut sind.

##### **Wilms-Tumor:**

Von allen Malignomen zeigt der Wilms-Tumor unter Therapie mit Cosmegen die höchste Ansprechrate. Daten der „National Wilms Tumor Studies“ (NWTS-1, -2, -3, -4; USA) unterstützen die Anwendung von Cosmegen beim Wilms-Tumor. In der 3rd National Wilms Tumor Studie (NWTS-3) wurden Ergebnisse von 1.439 Patienten ausgewertet, die randomisiert mit verschiedenen Therapieregimes mit Cosmegen behandelt wurden (siehe Tabelle 1).

Stadium	Regime	4-Jahre-Überlebensrate ohne Rückfall (%)	4-Jahre-Gesamt-Überlebensrate (%)
I (günstige Histologie)	L	89,0	95,6
	EE	91,8	97,4
	DD	87,9	93,6
II (günstige Histologie)	DD2	86,9	89,6
	K	87,4	91,1
	K2	90,1	94,9
	DD1	82,0	90,9
III (günstige Histologie)	DD2	85,9	86,7
	K1	71,4	85,2
	K2	76,8	85,1
IV (günstige Histologie)	DD-RT	71,9	78,4

L= Cosmegen - Trockenstechampulle und Vincristin (2 Zyklen\* innerhalb von 10 Wochen)  
 EE= Cosmegen - Trockenstechampulle und Vincristin (4 Zyklen\* innerhalb von 26 Wochen)  
 DD= Cosmegen - Trockenstechampulle, Doxorubicin und Vincristin (6 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen)  
 DD1= Cosmegen - Trockenstechampulle, Doxorubicin und Vincristin (6 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen); mit vorausgegangener Bestrahlungstherapie (1.000 rad)  
 DD2= Cosmegen - Trockenstechampulle, Doxorubicin und Vincristin (6 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen); mit vorausgegangener Bestrahlungstherapie (2.000 rad)  
 DD-RT= Cosmegen - Trockenstechampulle, Doxorubicin und Vincristin (6 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen); mit vorausgegangener Bestrahlungstherapie (Dosierung nach Alter)  
 K= Cosmegen - Trockenstechampulle und Vincristin (7 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen)  
 K1= Cosmegen - Trockenstechampulle und Vincristin (7 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen); mit vorausgegangener Bestrahlungstherapie (1.000 rad)  
 K2= Cosmegen - Trockenstechampulle und Vincristin (7 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen); mit vorausgegangener Bestrahlungstherapie (2.000 rad)  
 J= Cosmegen - Trockenstechampulle, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Vincristin (6 Zyklen\* innerhalb von 65 Wochen)  
 \* Die Anzahl der Therapiezyklen bezieht sich nur auf die Gabe von Cosmegen - Trockenstechampulle  
 D'Angio, G. J. et al., Treatment of Wilms Tumor. Results of the Third National Wilms Tumor Study, Cancer, 64: 349-360, 1989  
 Es sollte noch angemerkt werden, dass die Ergebnisse der 4. Nationalen Wilms Tumor studie noch nicht vollständig publiziert sind.

**Rhabdomyosarkom:**

In die 3<sup>rd</sup> Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-III, USA) wurden 1.062 zuvor unbehandelte Kinder und Jugendliche bis zu 21 Jahren einbezogen und die Ergebnisse einer Reihe verschiedener Therapieschemata verglichen. Cosmegen war ein Standardbestandteil aller Therapieregime, so dass keine Vergleichsdaten aus dieser Studie vorliegen. Dennoch liefert sie Erkenntnisse über Behandlungsergebnisse einer großen Anzahl intensiv beobachteter Patienten. Für die Behandlung wurden die Patienten nach klinischer Gruppe, histologischer Untergruppe und Krankheitslokalisation stratifiziert. Die Patienten der meisten Strata wurden randomisiert, nur die Patienten der klinischen Gruppe I mit günstiger Histologie wurden nicht randomisiert und mit einem einzigen Regime behandelt (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: 3 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (n=1.062)**

Gruppe	Anzahl Studienarme	Chemotherapie-Regime	5-Jahre-Überlebensrate ohne Progression (%) (Mittelwert ± Standardabweichung)	5-Jahre-Überlebensrate (%) (Mittelwert ± Standardabweichung)
I (günstige Histologie)	1 (nicht randomisiert)	Zyklisch-sequenziell VA (1 Jahr)	83 ± 3	33 ± 2
II (günstige Histologie, ohne Augenhöhle, Kopf, Hodenbereich)	2 (randomisiert)	VA, Doxorubicin und RT (1 Jahr)	77 ± 6	39 ± 5
		VA und RT (1 Jahr)	56 ± 10	54 ± 13
III (ohne bestimmte Tumoren des Beckenbereichs, Augenhöhle, Parotis, Mundhöhle, Kehlkopf, Mund und Rachen, Wangen)	3 (randomisiert)	VAC und RT in Intervallen (2 Jahre)	70 ± 6	70 ± 6
		VADRC-VAC, CDDP und RT in Intervallen (2 Jahre)	62 ± 5	33 ± 5
		VADRC-VAC, CDDP, VP-16 und RT in Intervallen (2 Jahre)	56 ± 4	34 ± 5
IV (alle)	3 (randomisiert)	VAC und RT in Intervallen (2 Jahre)	27 ± 8	27 ± 6
		VADRC-VAC, CDDP und RT in Intervallen (2 Jahre)	27 ± 8	31 ± 6
		VADRC-VAC, CDDP, VP-16 und RT in Intervallen (2 Jahre)	30 ± 6	29 ± 7

VA = Vincristin/Cosmegen-Trockenstechampulle  
 VADRC = Vincristin/Doxorubicin/Cyclophosphamid  
 VAC = Vincristin/Cosmegen-Trockenstechampulle/Cyclophosphamid  
 CDDP = Cisplatin  
 VP-16 = Etoposid  
 RT = Bestrahlungstherapie

Crist, W. et al, The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, J. Clin. Oncol. 13: 610-630, 1995

**Ewing-Sarkom:**

Cosmegen in Kombination mit Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Bestrahlungstherapie wurde zur Behandlung des metastasierenden und nicht metastasierenden Ewing-Sarkoms eingesetzt. In der "Ewing's Tumor Study" (ET-1) unter der Schirmherrschaft der "United Kingdom Children's Cancer Study Group" waren von 120 zuvor unbehandelten Patienten mit nicht metastasierenden Tumoren, die mit Cosmegen als Teil einer Erhaltungstherapie behandelt wurden, 49 (41%) nach 5 Jahren krankheitsfrei und 53 (44%) lebten noch nach 5 Jahren. Bei der Behandlung von zuvor unbehandelten Patienten mit regionalen und metastasierenden Tumoren konnte durch die Therapie mit Cosmegen bei 31 (71%) von 44 Patienten ein komplettes Ansprechen nach einer durchschnittlichen Studiendauer (Median) von 83 Wochen erreicht werden. 8 (18%) von 44 der Patienten sprachen teilweise auf die Behandlung an und 5 (11%) sprachen nicht auf dieses Therapieregime an.

Craft, A.W. et al., Long-Term Results from the First UKC CSG Ewing's Tumor Study (ET-1), Eur. J. Cancer, 33: 1061-1069,

**1997 Chorionkarzinom**

Cosmegen wurde in Monotherapie zur Behandlung von nicht metastasierenden Trophoblast-Tumoren (gestational trophoblastic neoplasia) eingesetzt. In einer Studie an 31 Patientinnen mit nicht metastasierender Erkrankung wurde mit Cosmegen bei 94% der behandelten Patientinnen eine vollständige und anhaltende Remission erreicht. Für die Therapie von Trophoblast-Tumoren mit ungünstiger Prognose wurden auch wechselnde Kombinationsregimens mit Cosmegen, Etoposid, Methotrexat, Vincristin und Cyclophosphamid (EMA-CO regimen) eingesetzt. Die Anwendung von EMA-CO bei 148 Frauen mit Trophoblast-Tumor mit ungünstiger Prognose führte bei 110 Patientinnen (80%) zu einem vollständigen und bei 25 Patientinnen (18%) zu einem teilweisen Ansprechen nach einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 50,4 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate während der Studiendauer betrug 85% und es kam nur gelegentlich zu Rückfällen (5,4%). Eine engmaschige Überwachung von beta-HCG (human chorionic gonadotropin) ist ein unabdingbarer Bestandteil dieses Therapieregimes.

Osathanondh, R., et al., Actinomycin D as the Primary Agent for Gestational Trophoblastic Disease, Cancer, 36: 863-866, 1975.

Newlands, E.S., et al., Results with the EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Vincristine, Regimen in High Risk Gestational Trophoblastic Tumours, 1979 to 1989, Br. J. Obstet. Gynaecol., 98: 550-557, 1991.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach einzelnen oder mehrfachen intravenösen Gaben wird Dactinomycin schnell in die Körpergewebe verteilt und weitgehend daran gebunden. Ergebnisse einer Studie bei Patienten mit malignem Melanom, die <sup>3</sup>H-Dactinomycin erhielten, deuten darauf hin, dass Dactinomycin nur minimal metabolisiert wird, in kernhaltigen Zellen konzentriert wird und die Blut-Hirn-Schranke nicht nennenswert überwindet (<10%). Die Plasmakonzentrationen von <sup>3</sup>H-Dactinomycin nehmen innerhalb von 2 Stunden schnell ab und sinken dann langsam mit einer Halbwertszeit von etwa 36 Stunden.

Die Wiederfindungsrate in Harn und Fäzes beträgt ca. 30% der verabreichten Dosis innerhalb einer Woche.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei intravenöser Gabe von Dactinomycin liegt die LD<sub>50</sub> bei Ratten bei 460 µg/kg. Bei oraler Gabe von Dactinomycin beträgt die LD<sub>50</sub> bei Mäusen 7,8 mg/kg und bei Ratten 7,2 mg/kg.

**Karzinogenese, Mutagenese, Fertilitätsstörungen:**

Die "International Agency on Research on Cancer" stuft Dactinomycin als positives Karzinogen bei Tieren ein.

Lokale Sarkome entwickelten sich bei Mäusen und Ratten nach wiederholter subkutaner oder intraperitonealer Injektion. Mesenchymale Tumoren traten bei männlichen F344-Ratten auf, welche intraperitoneale Injektionen von 50 µg/kg 2 – 5-mal wöchentlich über 18 Wochen erhielten. Der erste Tumor wurde nach 23 Wochen entdeckt.

Dactinomycin erwies sich bei einer Anzahl von Testsystemen in vitro und in vivo als mutagen, einschließlich in menschlichen Fibroblasten, Leukozyten sowie in HELA-Zellen. DNS-Schädigung und zytogenetische Effekte wurden bei der Maus und Ratte nachgewiesen.

Über adäquate Fertilitätsstudien liegen bisher noch keine Daten vor; jedoch lassen Berichte von anderen Zytostatika auf eine höhere Inzidenz von Infertilität nach Therapie schließen.

**Teratogene Wirkung:**

In Dosen von 50 – 100 µg/kg Körpergewicht intravenös (3 bis 7fache maximal empfohlene Dosis beim Menschen) verursachte Dactinomycin Missbildungen und Embryotoxizität bei Ratten, Kaninchen und Hamstern.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannit.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Bei Verwendung von Lösungsmitteln zur Lösung von Cosmegen, welche Benzylalkohol oder Parabene enthalten, entsteht ein Niederschlag.

Die gleichzeitige Anwendung von Filgrastim mit Cosmegen kann zur Bildung eines Niederschlags führen.

In beiden genannten Fällen ist die Lösung zu verwerfen.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25° C aufbewahren. Vor Licht schützen!

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 Braunglas-Durchstechflasche, verschlossen mit Gummistopfen, Aluminiumbördelband und Plastikkappe mit 20,5 mg Pulver.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung Anwendungshinweise**

Da Cosmegen extrem toxisch ist, müssen Pulver und Lösung mit besonderer Sorgfalt gehandhabt und angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund seiner außerordentlich ätzenden Wirkung auf Weichteilgewebe ist Cosmegen nur für den intravenösen Gebrauch bestimmt. Vorschriften für die Zubereitung der individuellen Dosierungen genauestens einhalten!

Der Inhalt einer Durchstechflasche Cosmegen wird in 1,1 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (ohne Konservierungsstoffe) unter aseptischen Bedingungen gelöst. 1 ml der so entstandenen Lösung von Cosmegen enthält 500 µg (0,5 mg) Dactinomycin.

Parenteral zu verabreichende Lösungen sollten vor der Verabreichung auf eventuell vorhandene Partikel und Verfärbung untersucht werden, sofern es die Lösung und der Behälter zulassen. Cosmegen ist nach der Auflösung eine klare, goldfarbene Lösung und sollte sofort verwendet werden.

Aufgelöst kann Cosmegen 5%igen Glukose- oder Kochsalz-Infusionslösungen entweder direkt hinzugefügt oder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion injiziert werden.

Obwohl das gelöste Cosmegen chemisch stabil ist, ist eine versehentliche mikrobielle Kontamination möglich, da kein Konservierungsmittel enthalten ist. Jede nicht aufgebrauchte Durchstechflasche bzw. Restmenge sollte daher vernichtet werden. Bei Verwendung von Lösungsmitteln oder Wasser zur Herstellung der Lösung zur Injektion von Cosmegen, welche Benzylalkohol oder Parabene enthalten, entsteht ein Niederschlag.

Cellulose-Ester-Membranfilter, die in manchen Filtern von intravenösen Infusionssystemen enthalten sind, können Cosmegen teilweise aus Infusionslösungen herausfiltern.

Injiziert man Cosmegen direkt intravenös ohne Verwendung einer Infusion, so sollte man sich des "Zwei-Nadel-Verfahrens" bedienen. Zum Lösen und zum Aufziehen der errechneten Menge aus der Durchstechflasche in die Spritze nehme man eine sterile Kanüle. Die direkte Injektion in die Vene sollte dann mit einer zweiten sterilen Kanüle erfolgen, deren Oberfläche nicht mit Cosmegen benetzt ist. Für besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

**Entsorgung:**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Hierbei sind die üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe zu berücksichtigen.

**7. Inhaber der Zulassung:** Lundbeck Pharmaceuticals, Dublin, Irland.

**8. Zulassungsnummer:** 16.858

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 23. Dezember 1980.

**10. Stand der Information:** Juni 2009.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PKZ: 1 ST \* (EKO: N) [6.4]



**Ethikkommission**

Auenbruggerplatz 2, A-8020 Graz  
ethikkommission@medizin.uni-graz.at  
Tel.: +43 7141 7001-13323, Fax: +43 7141 7001-13324

**VOTUM**  
gültig bis 15.03.2017

**ER-Nummer:** 20-004 am 1.07.16

**Beschreibung:** Freisetzung Desoxythymidin Nucleotid (dTNTP) in Verbindung mit Nucleosidanaloga - a. subtypischer Einsatz

**Prüfer:** Dr. Daniela Spatz  
UKK, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

**Spezial:** UKK

**Antragsteller:** Daniela Spatz, 8020 Graz, Auenbruggerplatz 1

**OR:**

**Antragsteller:** Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

**Antraggeber:** Nina Melar

Das a. a. B. wurde von der Ethikkommission ebenfalls im "experimentellen Raum" am 02.03.2016 behandelt. Die Ethikkommission hat zu folgenden Schritten beschlossen:

Es besteht kein Einverständnis zur Durchführung der Studie in der beschriebenen Form.

Die Antragsteller sind für die Durchführung der Studie in der beschriebenen Form nicht befähigt, da die Studie die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga beinhaltet, was die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga darstellt. Die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga ist eine Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga, was die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga darstellt.

Zur Bearbeitung von folgenden Beschlüssen:

Die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga ist eine Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga, was die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga darstellt.

➔ Antragsteller UKK

➔ Originalprotokoll Nucleosidanaloga (20-004 am 1.07.16)

➔ Originalprotokoll Nucleosidanaloga (20-004 am 1.07.16)

➔ Originalprotokoll Nucleosidanaloga (20-004 am 1.07.16)

➔ Originalprotokoll Nucleosidanaloga (20-004 am 1.07.16)

Die Ethikkommission geht - rechtlich betrachtet - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPR handelt.

Das Votum der Ethikkommission beruht in keiner Weise auf der alleinigen Verantwortung der Prüferin / des Prüfers oder Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga ist eine Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga, was die Freisetzung von dTNP in Verbindung mit Nucleosidanaloga darstellt.

- Änderungen zum Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/innen erhöhen oder die Durchführung der Studie erschweren

- Nachweise über ausreichende Nebeneinkünfte - BUBA (Antragsteller ab 1.5.2014)

**ER-Nummer:** 20-004 am 1.07.16

Votum (15.03.2016)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8020 Graz, www.meduni-graz.at

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8020 Graz, www.meduni-graz.at

oder schwerwiegende unerwartete Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer:innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten

Dieses Datum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Schutzdauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Volumens ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um etwaige Veränderungen zu erörtern.

Grwa, 13. September 2018

U Prof. Dr. Josef Haas  
Vorsitzender

Urs Prof. Dr. Tapak  
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffenden Schreiben oder telefonischen Anfragen die E-Mail-Nummer angeben!

Grwa Nummer: 2018/04/01/18

Version (19.09.2018)

Seite 2 von 2

Medizinische Fakultät der Universität Wien, 1040 Wien, Augustenstraße 29

Grwa ist eine Initiative des Grwa-Kollegiums. Um Grwa-Mitglied zu werden, kontaktieren Sie bitte die Grwa-Koordinator:innen unter der E-Mail-Adresse [grwa@meduniwien.ac.at](mailto:grwa@meduniwien.ac.at).  
Grwa ist ein Projekt der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, das von der Grwa-Koordinator:innen geleitet wird. Grwa ist ein Projekt der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, das von der Grwa-Koordinator:innen geleitet wird.