

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Analosedierungskonzept mit Opiatpause bei Kindern mit
Brachytherapie aufgrund eines Rhabdomyosarkoms**

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

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

vorgelegt von

Sauter, Luisa Elise

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck
2. Berichterstatter: Professorin Dr. H. Häberle

Tag der Disputation: 11.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Krankheitsbild.....	9
1.1.1 Klassifikation.....	10
1.1.2 Symptome und Vorgehen bei mutmaßlichem RMS.....	12
1.1.3 Prognose und Risikogruppeneinteilung.....	13
1.1.4 Therapiekonzepte.....	16
1.1.4.1 Brachytherapie	18
1.2 Das angewandte Therapiekonzept	19
1.2.1 Komplikationen der Analgosedierung: Delir und Entzug.....	20
1.2.2 Zielsetzung und Fragestellungen	22
2 Material und Methoden	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Patientenkollektiv	23
2.3 Datenerhebung	23
2.4 Statistische Auswertung.....	23
2.5 Ablauf der Behandlung	24
2.6 Das Analgosedierungskonzept.....	26
2.6.1 Verabreichte Medikamente.....	27
2.6.2 Monitoring der Analgosedierung.....	29
2.6.3 Medikationsreduktionsplan	34
2.6.4 Prävention und Management des Delirs	35

2.6.5	Entzugs- und Deliriums Monitoring mittels SOS-PD Score.....	37
2.7	Ethik.....	38
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Patientencharakteristiken	39
3.2	Medikationen während der BT-Periode.....	41
3.3	Verlauf nach der BT-Behandlung.....	42
3.4	Ergebnisse des Analgosedierungsmonitorings	43
3.5	Ergebnisse des SOS-PD-Scores.....	45
3.6	Komplikationen	45
4	Diskussion	46
4.1	Ansätze zur Optimierung der Analgosedierung.....	47
4.2	Zusammenfassung des Analgosedierungskonzeptes und der Ergebnisse.....	48
4.3	Auftreten von Entzug und Delir.....	49
4.3.1	Prävention des Entzuges	51
4.3.2	Prävention des Delirs.....	52
4.4	Möglichkeiten zur Vermeidung der Analgosedierung.....	54
4.5	Unterschiede der Konzepte von Paris und Tübingen.....	55
4.6	Ergebnisse der BT-Behandlungen in Paris und Tübingen.....	56
4.7	BT als Therapieoption des RMS.....	57
4.8	Limitationen der Studie	58
4.9	Schlussfolgerung.....	59
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	62
7	Erklärungen zum Eigenanteil	73
8	Veröffentlichung.....	74
9	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

ARMS	alveoläres Rhabdomyosarkom
ARMSn	ARMS negativ (=Fehlen der Translokationen im ARMS)
ARMSp	ARMS positiv
BP RMS	Blasen und Prostata Rhabdomyosarkom
BT	Brachytherapie
COG	Children's Oncology Group
COMFORT-B	COMFORT-behavior
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CWS	Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ , Isoenzym 3A4
EEG	Elektroenzephalogramm
EFS	event free survival (rezidivfreies Überleben)
ERMS	embryonales Rhabdomyosarkom
FFS	failure free survival (rezidivfreies Überleben)
FKHR/FOXO1	Forkhead in Rhabdomyosarcoma/Forkhead Box O1
FNRMS	fusionsnegatives Rhabdomyosarkom
FPRMS	fusionspositives Rhabdomyosarkom
h	Stunde
HDR-BT	high-dose-rate (hohe Dosisrate) Brachytherapie
i.v.	intravenös
IGF-II	insulin-like growth factor II (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor II)
IMRT	optimierte intensitätsmodulierte Radiotherapie
IRSG	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group
IVA	Ifosfamid, Vincristin, Actinomycin D
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDR-BT	low-dose-rate (niedrige Dosisrate) Brachytherapie
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie

NISS	Nurse interpretation of sedation score
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
p.o.	per os (durch den Mund)
PAX3	Paired Box 3
PD	pädiatrische Deliriums Komponente (des SOS-PD Scores)
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PDR-BT	pulsed-dose-rate (Impuls-Dosisrate) Brachytherapie
PICU	pediatric intensive care unit (Kinderintensivstation)
PRMS	perineales/perianales Rhabdomyosarkom
R0	mikroskopisch und makroskopisch komplette Tumorresektion
R1	Resektion mit mikroskopischem Tumorrest
R2	Resektion mit makroskopischem Tumorrest
RMS	Rhabdomyosarkom
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
SOS	Sophia Observation withdrawal Symptoms Score
SOS-PD	Sophia Observation withdrawal Symptoms-Pediatric Delirium Scale
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
VAC	Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Links</i> : Beispiel einer Brachytherapieplanung für pädiatrische Patienten mit RMS. <i>Rechts</i> : Fixierte Brachytherapiesonden	26
Abbildung 2: Ablauf des Analgosedierungskonzeptes im Zusammenhang mit der Brachytherapie.....	27
Abbildung 3: Regulation der tiefen Analgosedierung der Kinder mit Brachytherapie bei RMS anhand der erhobenen Überwachungsdaten.....	34
Abbildung 4: Delir Maßnahmen der Tübinger Kinderintensivstation.....	36
Abbildung 5: Mitteldosen mit Standardabweichungen von Fentanyl und Ketamin im Bezug zu den postoperativen Tagen auf der Kinderintensivstation	42
Abbildung 6: Mittelwerte der COMFORT-B, NISS und BIS Scores mit Standardabweichung im Bezug zu den postoperativen Tagen.	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prätherapeutisches TNM Staging	14
Tabelle 2: IRS-Gruppeneinteilung für RMS-Patienten	15
Tabelle 3: Risikoeinteilung der europäischen Studien für Patienten mit lokalem Rhabdomyosarkom.....	15
Tabelle 4: Patientencharakteristiken.....	40

1 Einleitung

1.1 Krankheitsbild

Das Rhabdomyosarkom (RMS) ist ein hoch maligner Tumor und gehört zur Gruppe der Weichteilsarkome. Im Kindesalter ist es mit einem Auftreten von ca. 2/3 der häufigste Tumor innerhalb dieser Gruppe. An der Gesamtheit aller pädiatrischen Tumore hat das RMS einen Anteil von etwa 4,5% (Huh and Skapek, 2010, Dasgupta et al., 2016, Dasgupta and Rodeberg, 2012). Die Inzidenz beträgt ca. 4,5 Fälle pro Million Kinder pro Jahr. Dabei sind Jungen etwas häufiger betroffen als Mädchen (Jungen 1.5 : Mädchen 1) (Ognjanovic et al., 2009, Huh and Skapek, 2010). Das RMS kann bei pädiatrischen Patienten jeden Alters auftreten, wobei sich über 50% der Fälle in der ersten Lebensdekade manifestieren (Ognjanovic et al., 2009). Es zeichnen sich zwei Häufigkeitsgipfel ab: Ein erster im Alter von 2-6 Jahren, der zahlenmäßig überwiegt und ein zweiter Gipfel im Jugendalter zwischen 10-18 Jahren (Dasgupta et al., 2016).

Das RMS ist sehr heterogen und zeigt eine große Vielfalt an morphologischen, klinischen und molekularen Eigenschaften. Daher wird es in verschiedene Subtypen unterteilt (Leiner and Le Loarer, 2020). Allen Subtypen gemein ist jedoch die Abstammung von mesenchymalen Zellen, welche sich in quergestreifte Muskulatur entwickeln. Allerdings kann das RMS überall im Körper auftreten, auch an Stellen, an denen sich normalerweise keine quergestreifte Muskulatur befindet. Die häufigsten Manifestationsorte sind dabei der Kopf-/Halsbereich, urogenital und die Extremitäten (Ognjanovic et al., 2009, McDowell, 2003, Dasgupta and Rodeberg, 2012, Leiner and Le Loarer, 2020, Parham and Barr, 2013). Die genaue Pathogenese ist noch unklar und Gegenstand aktueller Forschung (Dasgupta and Rodeberg, 2012).

Auch wenn die meisten RMS Fälle sporadisch erscheinen (Ramadan et al., 2020), sind Fälle im Rahmen von familiären Syndromen mit vererbten Gendefekten wie beispielsweise das Li-Fraumeni-Syndrom (Mai et al., 2016, Ramadan et al., 2020, Shrestha et al., 2013, Dagher and Helman, 1999), die Neurofibromatose Typ I (Ramadan et al., 2020, Crucis et al., 2015, Shrestha et al., 2013), das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Dagher and Helman, 1999, Ramadan et al., 2020) etc. möglich. Weitere Faktoren weisen darauf hin, dass genetische Prädispositionen eine wichtige Rolle in der Entwicklung der RMS

spielen (Ognjanovic et al., 2009, Moutou et al., 1996, Maurer, 1978, Ruymann et al., 1988).

Über mögliche Umweltfaktoren, die das RMS triggern könnten, ist bislang sehr wenig bekannt. Einige Studien haben es mit verschiedenen frühen Lebensfaktoren in Verbindung gebracht, wie z.B. präkonzeptioneller Gebrauch von Drogen der Eltern (Grufferman et al., 1993), vorausgegangene Fehlgeburten (Ghali et al., 1992), pränatale Röntgenstrahlenexposition (Grufferman et al., 2009), Zigarettenrauchen väterlicherseits (Grufferman et al., 1982), erhöhtes mütterliches Alter bei Geburt und hohes Geburtsgewicht des Kindes (Shrestha et al., 2013, Ognjanovic et al., 2009).

1.1.1 Klassifikation

Die Klassifikation des RMS basiert auf histologischen Kriterien. Die zwei wichtigsten Untergruppen stellen das embryonale Rhabdomyosarkom (ERMS) und das alveoläre Rhabdomyosarkom (ARMS) dar. Des Weiteren unterteilt die aktuelle Klassifikation der World Health Organization (WHO) das RMS in die Untergruppen spindelzellförmig/sklerosierend und pleomorph. Eine Variante des ERMS, die botryoide Form, wird nicht separat gelistet (Rudzinski et al., 2015).

Das embryonale RMS

Das ERMS stellt mit ca. 60% aller RMS den häufigsten Subtypen dar (Nishimura et al., 2013). Es betrifft meist jüngere Patienten¹ und seine typischen Manifestationsorte sind im Kopf-/Halsbereich und urogenital (Ognjanovic et al., 2009, Huh and Skapek, 2010).

Als genetische Ursache finden sich mehrere für das ERMS typische Mutationen, deren Zusammenspiel für den Tumor ursächlich zu sein scheint (Bridge et al., 2002, Pandita et al., 1999). Charakteristisch sind Verluste der Heterozygotie und Abnormalitäten im genomischen Imprinting (Parham and Ellison, 2006). Ein häufig vom Verlust der Heterozygotie betroffener Locus ist 11p15.5 (Nishimura et al., 2013, Parham and Ellison, 2006). Diese Region enthält eine Gruppe von geprägten Genen, unter anderem den insulin-like growth factor II (IGF-II), der durch die Veränderungen vermehrt exprimiert wird und als Onkogen wirken kann (Martins et al., 2011). Onkogene können in wichtige biologische

¹ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die männliche Form verwendet. Dies soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Prozesse eingreifen und so auf verschiedene Weisen Tumorzellen stimulieren und Entstehung, Proliferation und metastatisches Verhalten der Tumore fördern (Marbaniang and Kma, 2018). Weitere häufig beim ERMS vorhandene Onkogene sind z.B. HRAS und KRAS, die durch Mutationen im RAS-Signalweg entstehen (Ramadan et al., 2020, Leiner and Le Loarer, 2020, Martins et al., 2011, Stratton et al., 1989).

Andere Mutationen wirken sich auf Tumorsuppressorgene aus. Diese sind unter physiologischen Bedingungen von enormer Wichtigkeit für die Stabilität des Genoms (Marbaniang and Kma, 2018). Durch die Mutationen können sie ihre Funktionen verlieren, wovon beim ERMS beispielsweise das TP53 und H19 betroffen sind (Leiner and Le Loarer, 2020, Ramadan et al., 2020).

Auch Aneuploidien scheinen beim ERMS eine Rolle zu spielen. Eine Zunahme des Ploidiegrades wurde vor allem für die Chromosomen 2,8,12 und 13 beschrieben, eine Abnahme für die Chromosomen 9 und 16 (Seki et al., 2015, Nishimura et al., 2013, Ramadan et al., 2020, Shern et al., 2014).

Botryoide RMS, die als Variante der ERMS gelten, wachsen meist polyploid in Lumen von Hohlorganen wie Vagina, Blase und extrahepatische Gallenwege ein. Initial können sie leicht als benigne fehldiagnostiziert werden. Sie haben eine bessere Prognose als das ERMS. Die Ursache dafür ist bisher jedoch nicht abschließend geklärt (Dasgupta and Rodeberg, 2012, Parham and Ellison, 2006, Rudzinski et al., 2015).

Das alveoläre RMS

Das ARMS wird in ca. 20% aller RMS diagnostiziert (Ramadan et al., 2020, Huh and Skapek, 2010) Es ist in allen pädiatrischen Altersgruppen annähernd gleichmäßig verteilt, bildet sich eher an Rumpf und Extremitäten aus und hat eine ungünstigere Prognose als das ERMS (Ognjanovic et al., 2009, Dasgupta et al., 2016, Huh and Skapek, 2010).

In der Mehrheit der ARMS-Patienten finden sich genetische Veränderungen in Form von chromosomalen Translokationen. Die Häufigste (70% der ARMS) ist die Translokation t(2;13)(q35;q14). Sie setzt sich aus der DNA-Bindungsdomäne des Transkriptionsfaktors PAX3 („Paired Box 3“) auf Chromosom 2 und der Transaktivierungsdomäne des Transkriptionsfaktors FKHR („Forkhead in Rhabdomyosarcoma“ oder auch „Forkhead Box O1“ (FOXO1)) auf Chromosom 13 zusammen. Seltener kommt es zur Fusion zwischen PAX7 auf Chromosom 1 mit dem FKHR-Gen t(1;13)(p36;q14) (Barr, 1997, Nishimura

et al., 2013, Pandita et al., 1999). Die so entstehenden onkogenen Fusionsproteine sind aktive Transkriptionsfaktoren und fördern die Metastasierungswahrscheinlichkeit der Tumoren. Auch andere Translokationen sind möglich, jedoch selten (Ramadan et al., 2020). Bei einigen ARMS-Fällen wurde ein gänzlich fehlendes Vorhandensein der Translokationen beschrieben. Diese ARMSn (ARMS negativ) haben klinische und molekulare Eigenschaften des ERMS und sind somit günstiger als diejenigen mit Translokation (ARMSp = ARMS positiv) (Williamson et al., 2010, Ramadan et al., 2020). Auf dieser Grundlage konnte eine neue Klassifikation in fusionspositiv (FPRMS) und -negativ (FNRMS) geschaffen werden (Ramadan et al., 2020).

Weitere Unterformen des RMS

Eine seltene Form des RMS ist das spindelzellförmige RMS. Es hat eine erhöhte Prävalenz bei männlichen Patienten und findet sich meist paratestikulär oder in der Kopf-/Halsregion (Cavazzana et al., 1992, Rudzinski et al., 2015). Bei Kindern ist die Prognose günstig (Agaram et al., 2014). Eine Variante des SRMS ist das sklerosierende RMS. Es tritt häufiger bei erwachsenen Patienten auf. Über die Prognose bei Kindern ist bisher sehr wenig bekannt (Rudzinski et al., 2015).

Eine weitere Unterform des RMS, das pleomorphe RMS, ist ein aggressiver Tumor mit schlechter Prognose, der hauptsächlich bei Erwachsenen auftritt. Bei Kindern ist diese Form des RMS sehr selten (Parham and Ellison, 2006).

1.1.2 Symptome und Vorgehen bei mutmaßlichem RMS

Beim RMS handelt es sich um einen vielseitigen Tumor. Meist stellen sich die Kinder mit palpablen Tumoren oder durch den Tumor bedingte Organdysfunktionen, wie z.B. Hämaturie und Harnverhalt (bei urogenitalen Tumoren) vor (Saltzman and Cost, 2018). Je nach Manifestationsort kann ein RMS aber auch unter anderem durch Exophthalmus, Obstruktionen der Nase oder Nasennebenhöhlen auffallen (Dagher and Helman, 1999). Patienten mit mutmaßlichem RMS benötigen eine Vielzahl an Untersuchungen einschließlich einer Biopsie zur Bestätigung der Diagnose (Dasgupta and Rodeberg, 2012). Das genaue Vorgehen wird im Rahmen von multizentrischen Studien oder nach Empfehlungen der entsprechenden Studiengruppe festgelegt. In Deutschland wird dies von den Protokollen der Cooperativen Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) übernommen. Sie

ist Teil der SIOP (International Society of Paediatric Oncology), welche in Europa die größte Kooperationsgruppe zur Erforschung von Krebserkrankungen bei Kindern darstellt.

In Nordamerika werden die Protokolle für RMS Patienten von der Children's Oncology Group (COG) zur Verfügung gestellt, welche aus dem Zusammenschluss der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) mit anderen Studiengruppen entstand (Saltzman and Cost, 2018).

1.1.3 Prognose und Risikogruppeneinteilung

Die Prognose des RMS hat sich in den vergangenen Jahren dank multidisziplinären und risikoadaptierten Therapieansätzen deutlich gebessert, sodass nun mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 70% zu rechnen ist (Dasgupta and Rodeberg, 2012, Dantonello et al., 2008). Allerdings ist die Prognose für Patienten mit bei Erstdiagnose bereits metastasiertem RMS (ca. 15% der Patienten) und Patienten mit Rezidiven immer noch schlecht (Dasgupta and Rodeberg, 2012, Gurria and Dasgupta, 2018). Rezidive ereignen sich häufiger bei Kindern in den risikoreichen Gruppen, mit ungünstiger Lage des Tumors, keiner R0-Resektabilität und Tumoren, die bei der Erstdiagnose bereits metastasiert sind (Sung et al., 2004, Smith et al., 2001).

Die Prognose wird u.a. durch folgende Faktoren beeinflusst:

Krankheitsfortschritt: Kinder mit lokal beschränkten Tumoren haben eine deutlich bessere Prognose als diejenigen mit regionalen oder Fernmetastasen und als Kinder mit Rezidiven (Dasgupta and Rodeberg, 2012, Crist et al., 1995, Dantonello et al., 2008, Sung et al., 2004). Die besten Voraussetzungen geheilt zu werden, ergeben sich bei lokalen Tumoren mit vollständiger Resektabilität (R0) (Smith et al., 2001, Crist et al., 2001).

Ort des Primärtumors: Günstig sind RMS der Orbita und urogenital (davon ausgenommen Blase und Prostata), gefolgt vom Kopf/Halsbereich (nicht-parameningeal), ungünstig sind RMS der Blase und Prostata, der Extremitäten, parameningeale und RMS anderer Lokalisationen (Crist et al., 2001).

Histologie: das ERMS ist vorteilhafter als das ARMS (Smith et al., 2001, Crist et al., 2001, Newton et al., 1988).

Fusionsstatus: fusionsnegative ARMS haben eine bessere Prognose als fusionspositive. Die Prognose der ARMSn gleicht der eines ERMS (Williamson et al., 2010, Ramadan et al., 2020).

Alter der Kinder: die Prognose ist am besten für Kinder zwischen 1 und 9 Jahren (Malempati et al., 2011).

Tumorgöße: ≤5cm große RMS gelten als günstig (Ferrari et al., 2010, Raney et al., 2001).

Unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren konnte ein Gruppeneinteilungssystem entwickelt werden, welches jeden Patienten einem bestimmten Risiko zuordnet und somit seine daran adaptierte Therapie festlegt (Arndt, 2013, Gurria and Dasgupta, 2018). Es besteht aus mehreren Elementen. Eines davon ist ein prätherapeutisches Staging-System, welches als TNM-Einteilung nach Primärtumor (T), Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) vorgeht. Lokalisation, Größe und Ausbreitungsgrad des RMS werden miteinbezogen (siehe Tabelle 1) (Lawrence et al., 1997, Dasgupta et al., 2016).

Tabelle 1: Prätherapeutisches TNM Staging (Dasgupta et al., 2016, Gurria and Dasgupta, 2018)

Stage	Lokalisation	T	Größe	N	M
1	Orbita, Kopf/Hals (nicht parameningeal), urogenital (nicht Blase/Prostata), Gallenwege/Leber	T ₁ oder T ₂	a oder b	N ₀ , N ₁ oder N _X	M ₀
2	Blase/Prostata, Extremitäten, Kopf parameningeal, andere, außer Gallenwege/Leber	T ₁ oder T ₂	a	N ₀ oder N _X	M ₀
3	Blase/Prostata, Extremitäten, Kopf parameningeal, andere, außer Gallenwege/Leber	T ₁ oder T ₂	a b	N ₁ N ₀ , N ₁ oder N _X	M ₀ M ₀
4	alle	T ₁ oder T ₂	a oder b	N ₀ oder N ₁	M ₁

T₁: Tumor beschränkt auf Ursprungsgewebe, T₂: Tumorausbreitung und/oder -fixierung in Nachbargewebe; a) ≤5cm im Durchmesser, b) >5cm im Durchmesser; N₀: regionale Lymphknoten nicht involviert, N₁: regionale Lymphknoten involviert, N_X: Status der regionalen Lymphknoten unbekannt; M₀: keine Fernmetastasen, M₁: Fernmetastasen vorhanden.

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren ist das Ausmaß des Residualtumors nach der initialen Resektion. Daher wurde von der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) eine Gruppeneinteilung entwickelt, welche genau auf diesem Prognosefaktor be-

ruht und die Kinder postchirurgisch einteilt (in Tabelle 2 dargestellt) (Maurer et al., 1988, Maurer et al., 1993, Crist et al., 1995).

Tabelle 2: IRS-Gruppeneinteilung für RMS-Patienten (Dasgupta et al., 2016, Koscielniak et al., 2002, Gurria and Dasgupta, 2018)

IRS-Gruppe:	Kriterien:
I	lokaler Tumor mit mikroskopisch kompletter Resektion (R0)
II	resezierter Tumor mit Residualtumor IIa mikroskopischer Residualtumor (R1); IIb Tumorresektion mikroskopisch komplett (freie Resektatränder), befallene regionale Lymphknoten; IIc mikroskopischer Residualtumor und befallene regionale Lymphknoten
III	inkomplette Resektion oder Biopsie mit makroskopischem Residualtumor (R2)
IV	Vorhandene Fernmetastasen bei Erstdiagnose

Zu diesen beiden Einteilungen konnte das Alter der Kinder und die Tumorhistologie hinzugezogen werden, wodurch die Risikoeinteilung komplexer, aber auch genauer wurde (Ferrari and Casanova, 2005). Da dies nicht einheitlich geregelt ist, gelten in Europa und Nordamerika unterschiedliche Risikoeinteilungen. In der europäischen Einteilung werden die Patienten in acht Subgruppen von A-H unterteilt, die jeweils einem Risiko von niedrig bis sehr hoch zugehörig sind. Anhand der Risikogruppe entscheidet sich das Therapievorgehen (siehe Tabelle 3) (Saltzman and Cost, 2018, Gurria and Dasgupta, 2018).

Tabelle 3: Risikoeinteilung der europäischen Studien für Patienten mit lokalem Rhabdomyosarkom (Dasgupta et al., 2016, Gurria and Dasgupta, 2018, Ferrari and Casanova, 2005)

Risiko-gruppe	Unter-gruppe	Histologie	Lokalisation	LK-Status	Tumorgröße/ Patientenalter	IRS-Gruppe	M
Niedrig	A	ERMS	alle	N ₀	≤5cm und <10 Jahre	I	M ₀
Standard	B	ERMS	alle	N ₀	>5cm oder ≥10 Jahre	I	M ₀
	C	ERMS	Günstig*	N ₀	alle	II, III	M ₀
	D	ERMS	Ungünstig**	N ₀	≤5cm und <10 Jahre	II, III	M ₀
Hoch	E	ERMS	Ungünstig**	N ₀	>5cm oder ≥10 Jahre	II, III	M ₀
	F	ERMS	alle	N ₁	alle	II, III	M ₀
	G	ARMS	alle	N ₀	alle	alle	M ₀

Sehr hoch	H	ARMS	alle	N_1	alle	alle	M_0
*Günstige Lokalisation: Orbita, Urogenitaltrakt (außer Blase und Prostata), Kopf/Hals (nicht parameningeal) **Ungünstige Lokalisation: Urogenitaltrakt (Blase und Prostata), Kopf/Hals parameningeal, Extremitäten, andere							

1.1.4 Therapiekonzepte

Die bereits beschriebene Risikoeinteilung wird dafür genutzt, die Patienten adaptiert an ihr Krankheitsausmaß zu behandeln und so Nebenwirkungen und Folgeerscheinungen möglichst gering zu halten. Bestmögliche Überlebenschance und Lebensqualität sollen verknüpft werden, folglich wird ein organerhaltendes Vorgehen angestrebt (Stevens et al., 2005, Dasgupta et al., 2016). Um dieses Ziel zu erreichen, entwickelten sich unterschiedliche Therapieprotokolle. Die beiden populärsten Herangehensweisen sind die europäische Strategie (unter der Schirmherrschaft der SIOP) und die nordamerikanische (unter der Schirmherrschaft der COG). Eine dritte Option ist die Kombination aus Chirurgie und Brachytherapie, welche nur in wenigen Zentren durchgeführt wird und in Kapitel 1.1.4.1 weiter erläutert wird (Castagnetti et al., 2019).

Ziel der europäischen Herangehensweise ist die Minimierung der Radikalität lokaler Eingriffe und deren Folgerscheinungen. Daher wird initial mit Chemotherapie behandelt, lokale Behandlungsmöglichkeiten kommen erst später zum Einsatz. Allgemein wird bei diesem Ansatz die chirurgische Vorgehensweise der Strahlentherapie vorgezogen. Als Zielsetzung gilt das Gesamtüberleben, unter Vernachlässigung der EFS- (Rezidiv-freien-Überlebens-) Raten. Somit werden vermehrte Rezidivtherapien in Kauf genommen (Donaldson and Anderson, 2005, Dasgupta et al., 2016, Saltzman and Cost, 2018).

Die nordamerikanische Strategie andererseits strebt eine frühe lokale Therapie an. Die Strahlentherapie wird für alle Patienten, außer diejenigen der IRS-Gruppe I empfohlen. In diesen Studien wird das EFS als entscheidendes Ziel festgelegt. Da Rezidivtherapien toxischer sind und mit einer höheren Morbidität einhergehen als die Primärtherapien wird darauf abgezielt, Rezidivtherapien zu vermeiden (Crist et al., 2001, Donaldson and Anderson, 2005, Koscielniak et al., 2002).

Im Vergleich der Ergebnisse schneidet die nordamerikanische Strategie besser ab (5-Jahres-OS (Gesamtüberleben) von 71% der SIOP versus 84% der COG und 5-Jahres-EFS von 57% der SIOP versus 78% der COG). Allerdings nähern sich die Ergebnisse z.B. für die Gruppe der Blasen/Prostata RMS (BP RMS) Patienten einander an (OS von 80% der

SIOP versus 86% der COG und EFS von 64% der SIOP verglichen mit 79% der COG (Donaldson and Anderson, 2005)) und die europäische Strategie kann manchen Patienten eine aggressivere lokale Therapie ersparen. Die Unterschiede der Strategien wurden daher im Laufe der Zeit geringer (Castagnetti et al., 2019). Zur fortlaufenden Therapieoptimierung ist weitere Forschung wichtig (Saltzman and Cost, 2018, Dasgupta et al., 2016).

Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt eine große Rolle in der Behandlung des RMS. Aktuell ist in Nordamerika das VAC Schema (Kombination aus Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid) als Standard gültig. In Europa wird anstelle von Cyclophosphamids Ifosfamid verwendet, was das IVA Schema ergibt (Ferrari and Casanova, 2005, Koscielniak et al., 2002). Neue Chemotherapie-Schemata und molekulare Therapien werden bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und/oder Rezidiven in der Hoffnung erprobt, ihr Outcome zu verbessern und gleichzeitig effektive Wirkstoffe zu finden, die auch in weiteren Risikogruppen hilfreich sein könnten (Dasgupta et al., 2016, Ferrari and Casanova, 2005).

Lokale Therapiemethoden

Strahlentherapie und Chirurgie sind mit ihren jeweiligen Folgeerscheinungen Teil der lokalen Behandlung des RMS. Chirurgische Eingriffe können Organverluste oder Organdysfunktionen bedingen, sind aber für die Prognose der Patienten von essenzieller Bedeutung (Fuchs et al., 2016). Ziel ist daher eine komplette Tumorresektion mit Sicherheitsrand und ohne Verluste von Form oder Funktion des betreffenden Organs. Von einem Tumoredebuling (Reduktion des Tumors) sollte abgesehen werden, da sich prognostisch kein Unterschied zur alleinigen Biopsie ergibt (Dasgupta et al., 2016, Koscielniak et al., 2002).

Die Strahlentherapie hingegen kann auf lange Sicht gefürchtete sekundäre Tumore hervorbringen und die Wachstumsfugen im bestrahlten Feld beschädigen (Fuchs et al., 2016). Schädigungen der Blasenfunktion und erektilen Funktion sind möglich (Castagnetti et al., 2019). Trotz dieser erheblichen Nebenwirkungen ist die Strahlentherapie eine effektive Methode zur Behandlung der Residualtumoren nach Chirurgie oder Chemotherapie (Dasgupta et al., 2016, Koscielniak et al., 2002).

1.1.4.1 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie (BT) erfolgt die Bestrahlung, anders als bei der externen Strahlentherapie, innerhalb des Körpers, direkt am Tumor. Um dies zu ermöglichen, ist eine Platzierung von radioaktiven Quellen im Tumorgebiet erforderlich, über welche die benötigte Strahlendosis in das Zielgewebe abgegeben werden kann (Chargari et al., 2019, Chargari et al., 2017a). Die Bestrahlung erfolgt entweder kontinuierlich und in niedriger Dosisrate in wenigen Tagen (low-dose-rate, LDR-BT), durch wiederkehrende Strahlungsimpulse (pulsed-dose-rate, PDR-BT) oder über einzelne kurze Sitzungen verteilt auf mehrere Tage mit hoher Dosisrate (high-dose-rate, HDR-BT) (Fuchs et al., 2016, Chargari et al., 2019).

Der Vorteil der BT ist die gezielte Bestrahlung des Tumors mit hohen Dosen bei gleichzeitig geringer Belastung des umliegenden gesunden Gewebes. BT-Sonden können sich zudem bei Veränderungen des Tumors mitbewegen, wodurch ein bestrahlter Sicherheitsbereich um den Tumor vermieden werden kann.

Von Nachteil wiederum ist vor allem die Invasivität der BT. Die Sonden müssen durch einen chirurgischen Eingriff im Körper platziert und wieder entfernt werden. Die chirurgischen Fähigkeiten und die Genauigkeit der Platzierung spielen für den Erfolg der Therapie eine große Rolle. Bei ungenauer Implantation kann es zu Unterdosierung am Tumor oder zu hoher Strahlenbelastung gesunder Organe kommen (Chargari et al., 2019, Chargari et al., 2017a).

Bei der Therapie von Kindern ist es besonders wichtig die Strahlendosis so gering wie möglich zu halten. Folgeerscheinungen wie Zweittumore und Einflüsse auf Knochen und Wachstum sind gefürchtete Komplikationen. Da die BT gezielter als die externe Strahlentherapie und für umliegendes Gewebe schonender ist, hat sie sich als gute Option mit hoher Effektivität und akzeptabler Morbidität auch für die Verwendung bei pädiatrischen Patienten herausgestellt (Chargari et al., 2019, Chargari et al., 2017a, Saltzman and Cost, 2018).

Über die Verwendung der BT zur Behandlung des RMS wurde bisher von zwei Zentren berichtet, eines in Frankreich (Paris) und das der vorliegenden Studie in Deutschland (Tübingen). Die Vorgehensweisen der beiden Zentren unterschieden sich (Fuchs et al., 2016, Chargari et al., 2017a, Castagnetti et al., 2019). Die in Frankreich verwendete BT-Form

war LDR, welche später aufgrund der besseren Verfügbarkeit auf PDR umgestellt wurde. In Deutschland wurde die HDR-BT verwendet (Chargari et al., 2017b, Fuchs et al., 2016). Die französische Gruppe akzeptierte außerdem R2-Resektionen (makroskopischer Tumorst), was bei der deutschen Gruppe nicht der Fall war (Schmidt et al., 2020). Für eine Kohorte von in Frankreich behandelten BP RMS Patienten ergab sich eine gute Lebensqualität bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, ca. 10 Jahre nach der Behandlung (Martelli et al., 2016, Martelli et al., 2009). Auch für die in Deutschland behandelten Patienten zeichneten sich gute Ergebnisse ab, allerdings lag die überprüfte Zeitspanne nur bei 18 Monaten (Fuchs et al., 2016).

1.2 Das angewandte Therapiekonzept

Die in der hier vorgestellten Studie eingeschlossenen Kinder wurden mit HDR-BT behandelt. Sie erhielten die laut der zuständigen Studiengruppe empfohlene neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender organerhaltender Tumoresektion. Intraoperativ wurden den pädiatrischen Patienten zusätzlich die BT-Sonden eingesetzt. Am zweiten postoperativen Tag konnte mit der HDR-BT begonnen werden. Während der BT-Behandlungsdauer war eine tiefe Sedierung mit Muskelrelaxierung und somit mechanischer Beatmung der Kinder erforderlich, um eine Dislokation der BT-Sonden zu verhindern (Fuchs et al., 2016, Michel et al., 2020b). Dies stellt eine große Herausforderung dar. Ein optimales Sedierungslevel wurde für Patienten beschrieben, die in somnolenten Zustand frei von Angst und Schmerz sind, auf ihre Umgebung reagieren können, von dieser jedoch nicht gestört werden und sich wenig bewegen (Harris et al., 2016, Westcott, 1995). Bei unseren Patienten war jedoch eine tiefere Sedierung zwingend nötig, um eine Sondendislokation zu verhindern, wobei der Übergang zur Narkose fließend war. Für Kinder mit einer solch tiefen Sedierung und neuromuskulären Blockade ist die Studienlage mangelhaft. Es fehlt an validierten Überwachungsmöglichkeiten. Diese sind allerdings für die Feststellung und Aufrechterhaltung einer adäquaten Sedierungstiefe von großer Bedeutung (Poh et al., 2014, Dorfman et al., 2014, Michel et al., 2020b).

Die Analgosedierung wird auf der Kinderintensivstation (PICU) routinemäßig angewandt, da durch adäquate Verabreichung Schmerz, Angst und Stresslevel der Kinder gesenkt werden kann (Jenkins et al., 2007). Jedoch verfehlt eine Untersedierung dieses Ziel und kann durch schmerzinduzierte Agitation beispielsweise zu Spontanextubationen und

Entfernen von Drainagen und Kathetern durch die Kinder selbst führen. Eine Übersedierung sowie langfristige Analgosedierung (zusätzlich zum Bewusstseinsverlust auch Schmerzverlust) birgt Risiken wie Beatmungsprobleme, verspätete Extubationen, Opiat-induzierte Hyperalgesien, Entzugssymptome, Delirium und verlängerte PICU- und Krankenhausaufenthalte (Dervan et al., 2020, Anand et al., 2010, Ista et al., 2007, Harris et al., 2016, Turkel, 2017, Michel et al., 2020b). Daher wird trotz bisher mangelnder Studienlage bei Kindern zu diesem Thema empfohlen, Medikamente einzusparen, früh zu extubieren und zu mobilisieren, Schmerz und Delir zu überwachen und die Angehörigen miteinzubeziehen. Dies soll die möglichen Risiken verringern und hat als ABCDEF-Maßnahmenbündel bei Erwachsenen gute Ergebnisse gezeigt (Marra et al., 2017, Pun et al., 2019, Kneyber et al., 2017, Harris et al., 2016, Playfor et al., 2006, Anand et al., 2013, Simone et al., 2017, Bettencourt and Mullen, 2017, Barr et al., 2013, Michel et al., 2020b). Somit ergab sich in der Behandlungsstrategie bei unseren pädiatrischen Patienten, die nach der Tumoresektion eine HDR-BT erhalten sollten, ein Dilemma bestehend aus der erforderlichen langfristigen, tiefen Sedierung und dem Versuch, diese aufgrund der Komplikationen so gering wie möglich zu halten.

1.2.1 Komplikationen der Analgosedierung: Delir und Entzug

Delir

Beim Delir handelt es sich um eine zerebrale Dysfunktion, die mit einer akuten Störung der Aufmerksamkeit, Kognition und des Bewusstseins einhergeht. Je nach Ausprägung treten Gedächtnisdefizite, Desorientierung, Sprachstörungen, Sinnestäuschungen, psychomotorische Unruhe, Angst, Schlafstörungen etc. auf. Die Symptome können dabei fluktuieren. Es wird in die hyperaktive Form, geprägt durch Halluzinationen und Wutausbrüche, die hypoaktive Form mit lethargischer, ruhiger und verwirrter Präsentation und die gemischte Form mit Zeichen von hyper- und hypoaktivem Delir unterteilt. Durch die Spannweite an Ausdrucksformen wird die Diagnosestellung des Delirs erschwert (Dervan et al., 2020, Harris et al., 2016, Bettencourt and Mullen, 2017, Barr et al., 2013, Calandriello et al., 2018).

Pädiatrische Patienten auf der PICU sind prädisponiert für die Entwicklung eines Delirs, da sie mit vielen Risikofaktoren wie beispielsweise Infektionen, Entzug, gestörtem Schlaf, Immobilität und Lärm konfrontiert werden (Calandriello et al., 2018). Ein Delir

wird jedoch mit verlängerten Krankenhausaufenthalten, erhöhter Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht und kann zudem mit dem Auftreten einer Posttraumatischen Belastungsstörung verknüpft sein, unter welcher viele Kindern nach einem PICU-Aufenthalt leiden. Vor diesem Hintergrund kristallisieren sich gute Überwachungsmaßnahmen als essenziell heraus, um diese ernstzunehmende Diagnose frühzeitig stellen und Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. (Schieveld and Janssen, 2014, Bettencourt and Mullen, 2017, Alvarez et al., 2018, Meyburg et al., 2017, Smeets et al., 2010, Simone et al., 2017, Traube et al., 2017a).

Entzug

Bei dauerhafter Verabreichung von Sedativa und Analgetika nehmen die pharmakologischen Effekte kontinuierlich ab, beispielsweise bei Opioiden unter anderem aufgrund von Rezeptor-Desensibilisierung und Hochregulierung des zyklischen Adenosinmonophosphat-Signalwegs. Somit müssen immer höhere Dosen für eine gleichbleibende Wirkung verabreicht werden, was als Medikamententoleranz bezeichnet wird. Dieses Phänomen ist mit physiologischer Abhängigkeit verknüpft, welche bei abruptem Absetzen oder zu schneller Entwöhnung Entzugssymptome verursacht. Als wichtigste Risikofaktoren des Entzuges gelten kumulative Dosis und Therapiedauer (Ista et al., 2007, Franck et al., 2004, Best et al., 2015, Harris et al., 2016, Anand et al., 2013, Schulz and Holtt, 1998, Avidor-Reiss et al., 1997, Katz and Kelly, 1993, Katz et al., 1994, Anand et al., 2010, Michel et al., 2020b).

Entzugssymptome können in Form von autonomen Dysfunktionen (Fieber, Schwitzen, Tachypnoe etc.), gastrointestinalen Dysfunktionen (Erbrechen, Diarrhoe etc.) und Geiztheit des zentralen Nervensystems (Tremor, Agitiertheit, Bewegungsstörungen etc.) auftreten. Je nach Patient präsentieren sie sich in unterschiedlichen Kombinationen und Schweregraden (Ista et al., 2007, Franck et al., 2012). Viele Entzugssymptome (wie Fieber, Agitiertheit, Tachykardie, Hypertension, Angst, Schlafstörungen etc.) können auch im Rahmen von inadäquatem Sedierungs- oder Schmerzmanagement, Infektionen, Delir oder anderen Stressfaktoren auftreten, sodass standardisierte Bewertungshilfen zur Einschätzung wichtig sind (Ista et al., 2007, Harris et al., 2016).

1.2.2 Zielsetzung und Fragestellungen

Zielsetzung

Untersucht werden sollte der Nutzen des postoperativen Analgosedierungsprotokolls bei Kindern mit diagnostiziertem BP RMS, vaginalem RMS oder perinealem/perianalem RMS, welche mit BT behandelt wurden. Das Ziel unseres Therapiekonzeptes war, die Kinder so schnell wie möglich nach Beendigung der Operation und BT zu stabilisieren, sodass 3 Wochen später mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden konnte. Komplikationen wie Delir und Entzug, noch auszuschleichende Medikamente oder ein prolongierter Intensivaufenthalt würden dieses Ziel gefährden. Zudem sollte einerseits das chirurgische und strahlentherapeutische Ergebnis sichergestellt und die Kinder daher relaxiert und tief sediert werden. Andererseits wurde angestrebt, so wenig wie nötige Analgosedativa einzusetzen, um die Komplikationsraten zu minimieren. Somit sollte das Konzept dazu beitragen, die beiden gegensätzlichen Bestrebungen, bestehend aus der Benötigung einer tiefen Sedierung und der Vermeidung derselben, einander anzunähern.

Fragestellungen

- Ist dieses Analgosedierungskonzept mit Opiatpause wie geplant durchführbar?
- Kann die benötigte Opiatdosis nach der Rotation mit Ketamin im Vergleich zur vorangegangenen Dosis reduziert werden?
- Ist es möglich die Patienten nach der lange andauernden Analgosedierung zügig zu extubieren und auf Normalstation zu entlassen?
- Ist die Entlassung der Kinder nach Hause innerhalb von 3 Wochen nach der letzten BT und somit die Einhaltung des Zielzeitraums realisierbar?
- Können die Zielbereiche aller drei Überwachungsscores der Analgosedierung eingehalten werden?
- Können die Scores der Analgosedierung während der gesamten Zeitspanne in den jeweiligen Zielbereichen gehalten werden?
- Wie häufig treten während des Ausschleichens der verabreichten Medikamente Entzug und/oder Delir auf?
- Welche weiteren Komplikationen werden beobachtet? Führt eine auftretende Komplikation zum Therapieabbruch?
- Kann eine Dislokation der BT-Sonden verhindert werden?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Studie.

2.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 22 Kinder, die innerhalb des Studienzeitraums zwischen Januar 2014 und Juli 2019 am Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden, in diese Studie aufgenommen.

Als Einschlusskriterien galten: an BP RMS, perinealem/perianalem RMS (PRMS) oder vaginalem RMS erkrankte Kinder im Alter von 0-16 Jahren, die eine Behandlung mit BT erhalten hatten und während der BT-Periode gemäß eines Analgosedierungsprotokolls auf der Pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen behandelt worden waren.

Die Ausschlusskriterien waren: Die Benötigung von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), eine Allergie gegen Fentanyl und schwere Leberfunktionsstörungen.

2.3 Datenerhebung

Die klinischen Daten der Patienten wie z.B. Alter, Geschlecht, Gewicht, OP, Länge des PICU-Aufenthaltes, Dauer der mechanischen Beatmung und Medikamentendosierungen wurden den Patientendatenmanagementsystemen (PDMS) entnommen (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Koninklijke Philips N.V., the Netherlands und CareVue, Medsphere Systems Corporation, Carlsbad, CA). Auch die erhobenen Daten der Scoring-Systeme COMFORT-B (COMFORT-behavior), NISS (Nurse interpretation of sedation score), SOS-PD (Sophia Observation withdrawal Symptoms and Paediatric Delirium Scale) und BIS (Bispektraler Index Monitor) wurden mit Hilfe der elektronischen PDMS ermittelt (Michel et al., 2020b).

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Erstellung von Tabellen wurde mit Hilfe von SigmaPlot (Version 12.5 for Windows, Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) ausgeführt. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgeführt. Zur statistischen Analyse

wurde der Student-t-Test erhoben. Eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant definiert (Michel et al., 2020b).

2.5 Ablauf der Behandlung

Die Kinder wurden laut den Empfehlungen der jeweiligen Studiengruppe oder der CWS-Guidance (Leitlinie der Cooperativen Weichteilsarkom Studiengruppe) mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, operativen Tumorresektion und anschließender BT behandelt. Bei der Tumorresektion wurde eine makroskopisch oder mikroskopisch komplette Resektion angestrebt, welche jedoch gleichzeitig möglichst organerhaltend ablaufen sollte. Dieses Prinzip führte mehrfach zu Resttumorgewebe, vor allem im Bereich der Urethra oder Prostata. Um Zugang zum Operationsgebiet zu bekommen, wurde bei den Kindern mit BP RMS ein großer Pfannenstiel-Schnitt in Kombination mit einer Durchtrennung der Symphyse angewandt. Es erfolgte die Blaseneröffnung und Begutachtung der Ureterostien hinsichtlich eines Tumorbefalls. Im Falle eines Tumorbefalls wurden die betroffenen Stellen entfernt und rekonstruktive Plastiken durchgeführt. Tumoren oberhalb des Trigonums wurden mikroskopisch komplett reseziert, da die BT in diesem Bereich als nicht wirksam eingestuft wurde. Um eine Obstruktion zu verhindern, wurden Uretersonden in die Ureteren eingeführt, welche während der gesamten BT-Periode belassen wurden. Ein suprapubischer Katheter wurde gelegt und die Blase wieder verschlossen. Das ehemalige Tumorgebiet wurde für die spätere BT-Planung mit Hilfe von Clips markiert. Die erforderlichen BT-Sonden wurden durch das Perineum eingeführt, um die Urethra herum platziert und befestigt. Um eine gleichmäßige Dosierungsverteilung zu erreichen, wurde darauf geachtet, dass der Abstand zwischen den Sonden nicht mehr als 8-10mm betrug. Am Ende der Operation wurden die Symphyse und das Gewebe readaptiert (Fuchs et al., 2016).

Im Fall eines PRMS wäre eine mikroskopisch komplette Tumorresektion wünschenswert, ein solch radikaler Eingriff im Bereich der Urethra oder des Anussphinkters könnte allerdings zu schweren Folgeschäden führen. Daher wurde eine makroskopisch komplette Tumorresektion ohne Sphinkter- oder Urethraresektion durchgeführt. Die Platzierung der BT-Sonden erfolgte auch beim PRMS durch das Perineum (Fuchs et al., 2016).

Die BT-Sonden wurden sowohl beim BP RMS als auch beim PRMS an der Haut und soweit möglich auch intrakorporal fixiert, um das Risiko der Dislokation zu minimieren.

Die korrekte Platzierung der Sonden wurde am ersten postoperativen Tag mittels Computertomographie (CT) überprüft, bei inkorrektem Sitz war eine Revisions-OP zur Korrektur nötig. Die CT und die Daten der prätherapeutischen und präoperativen Magnetresonanztomographie (MRT) Bildgebung sowie die intraoperativen Ergebnisse wurden außerdem zur 3-dimensionalen BT-Planung genutzt. Hierfür wurde die Brachyvision Software (Varian, Medical Systems, Haan, Germany) verwendet. Die postoperativ veränderte Anatomie wurde in der Planung berücksichtigt. Es wurde darauf geachtet hohe Bestrahlungsdosierungen an Rektum, Wachstumsfugen, Uterus, Ovarien, Hoden, Urethra und Harnblase zu vermeiden (Fuchs et al., 2016).

Die Bestrahlungsdosis wurde anhand der Empfehlung für perkutane Strahlentherapie der CWS Gruppe für die HDR-BT angepasst und abgeschätzt. Die Planung erfolgte hoch individuell und angeglichen an die jeweiligen Gegebenheiten des Kindes. Die anatomischen Verhältnisse, Normalgewebisdosen, sowie das individuelle Zielvolumen und die Sondenverteilung wurden in die Planung mit einbezogen. Die Gesamtdosis für BP RMS und PRMS betrug 36Gy, mit leichten Abweichungen, beispielsweise bei einigen Kindern mit Rezidiven. Für die Applikation der BT wurde der GammaMed Plus BT-Afterloader mit einer ^{192}Ir HDR Quelle für BP RMS und einer ^{125}Ir Quelle bei der Patientin mit PRMS genutzt (Fuchs et al., 2016).

Die Dosierung wurde in Fraktionen von 3Gy und zweimal täglich in insgesamt 12 Sitzungen verabreicht. Nach 6 Sitzungen erfolgte eine 2-tägige Erholungspause. Danach wurde mit den restlichen Sitzungen fortgefahren. Die korrekte Positionierung der Sonden wurde ab dem 2. bis zum 9. postoperativen Tag zweimal täglich überprüft, indem die externe Länge jedes Katheters mit einem Messschieber erfasst wurde. Zusätzlich wurde am 1., 2. und 7. postoperativen Tag eine fluoroskopische Lagekontrolle der Sonden durchgeführt. Da einer Dislokation der BT-Sonden unbedingt vorgebeugt werden musste, wurden die Kinder während der gesamten BT auf der PICU intubiert, beatmet und behandelt und erhielten eine tiefe Sedierung mit Muskelrelaxierung. Nach abgeschlossener BT-Behandlung wurden die Sonden entfernt und die Patienten von der mechanischen Beatmung entwöhnt (Fuchs et al., 2016, Michel et al., 2020b).

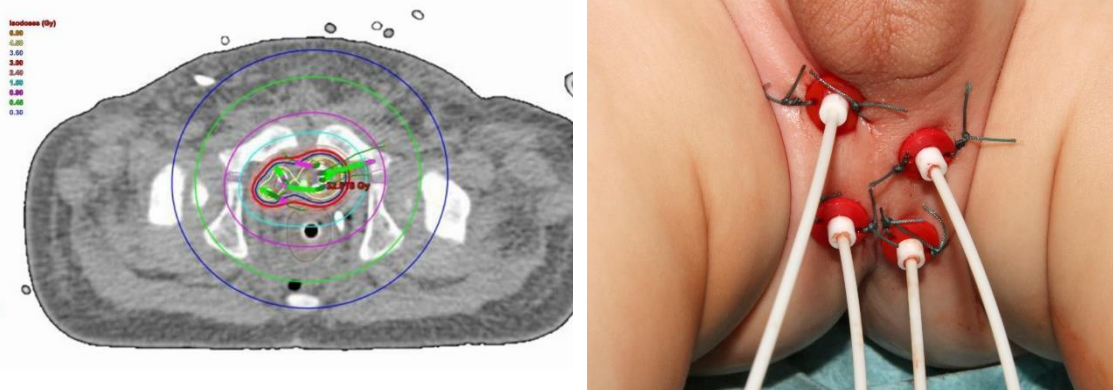


Abbildung 1: *Links*: Beispiel einer Brachytherapieplanung für pädiatrische Patienten mit RMS. *Rechts*: Fixierte Brachytherapiesonden (Michel et al., 2020b)

2.6 Das Analgosedierungskonzept

Die Steuerung der Analgosedierung wird auf der Pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen anhand eines Analgosedierungsprotokolls maßgeblich von den Pflegenden übernommen. Für die Patienten unter BT wurde es adaptiert.

Um auf die sich verändernden Bedürfnisse der Patienten so gut wie möglich reagieren zu können, wurde das Basis-Bolus-Prinzip angewandt. Das bedeutet, dass der Grundbedarf der Analgosedierung in Ruhe durch kontinuierliche Infusionen abgedeckt war. Bei zusätzlicher Belastung durch Eingriffe oder bei Unruhe und Schmerzen der Kinder konnten Gaben eines Stundenbolus erfolgen, unter Umständen auch mehrfach. Bei der Verabreichung von >6 Stunden-Boli pro Schicht wurde mit dem zuständigen Arzt zusammen entschieden, ob die Dauerinfusion erhöht werden sollte.

Den Kindern wurden laut des WHO Stufen Schemas periphere Analgetika verabreicht (Paracetamol intravenös (i.v.)/per os (p.o.)/rektal 3x15mg/kgKG (Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht); Novalgin i.v./p.o./rektal: 3x10mg/kgKG). Zusätzlich dazu erhielten sie Opiate, wobei Fentanyl als primäres Opiat verabreicht wurde. Hierbei betrug der gegebenenfalls mögliche Bolus 1µg/kgKG (Mikrogramm/kgKG). Anschließend war eine kontinuierliche i.v. Infusion mit der Startdosierung von 2µg/kgKG/h vorgesehen.

Außerdem war eine kontinuierliche i.v. Midazolaminfusion (Bolus 0,1mg/kgKG; Startdosis: 0,15mg/kgKG/h) und nach 24 Stunden der Beginn einer kontinuierlichen i.v. Clonidininfusion (Startdosis: 0,2µg/kgKG/h) im Medikationsplan beinhaltet. Die für die Gewährleistung der Sicherheit der BT-Sonden erforderliche neuromuskuläre Blockade

wurde mit kontinuierlicher Infusion von Vecuronium durchgeführt (ggf. Bolus von 0,1mg/kgKG, anschließende Infusion mit 0,1-0,2mg/kgKG/h). Zur Unterstützung der Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus wurde ab einem PICU-Aufenthalt von 72 Stunden Melatonin oral verabreicht (6mg p.o. abends). Außerdem bekamen die Kinder Chloralhydrat zur Förderung des Schlafes (bis zu 6x25mg/kgKG täglich). Ab dem sechsten postoperativen Tag wurde den Patienten anstelle des Opiats Ketamin appliziert (kontinuierliche i.v. Infusion mit 2-6mg/kg/h Ketamin). Die Überlappungsphase von Opiat und Ketamin betrug 2 Stunden, danach wurde das Opiat pausiert. Die restliche Medikation wurde wie gehabt beibehalten. Vor der Extubation wurde das Ketamin beendet und überlappend wieder das Opiat mit einer um mindestens 50% reduzierten Dosis verabreicht (siehe Abbildung 2). Die Kinder wurden nach der Extubation so bald wie möglich von der PICU entlassen und auf der Normalstation weiter behandelt (Michel et al., 2020b).

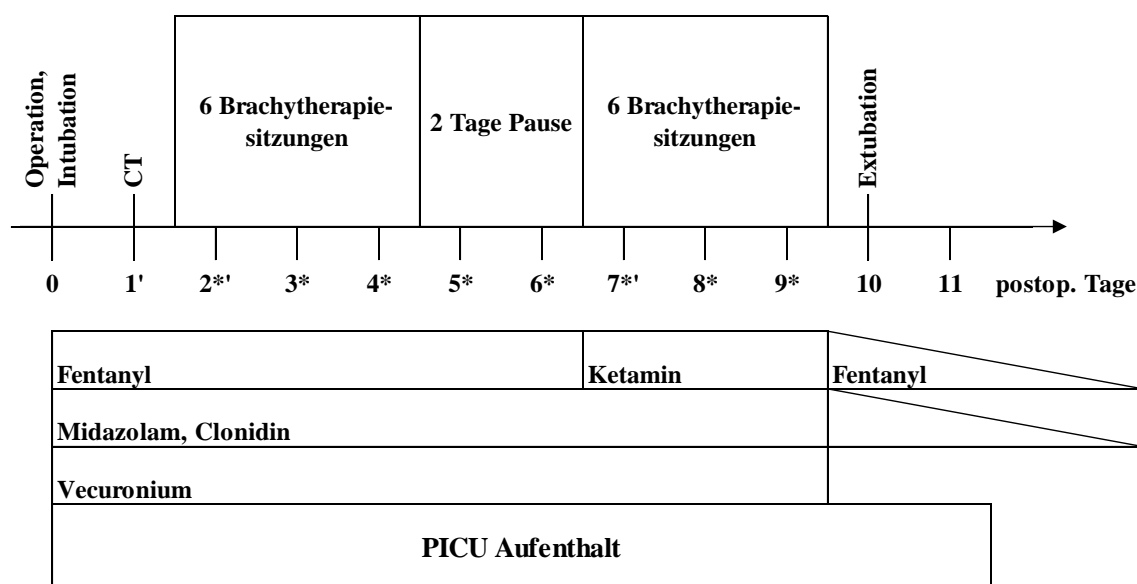


Abbildung 2: Ablauf des Analgosedierungskonzeptes im Zusammenhang mit der Brachytherapie. Kontrolle der Brachytherapiesondenlage: *extrakorporale Länge (zweimal täglich), 'fluoroskopisch. PICU: Kinderintensivstation, *postop. Tage*: postoperative Tage (Michel et al., 2020b)

2.6.1 Verabreichte Medikamente

Fentanyl ist ein Opioid mit im Vergleich zu Morphin ca. 100facher analgetischer Potenz. Seine hohe Fettlöslichkeit begründet den enorm raschen Wirkungseintritt. Bei i.v. Verabreichung beträgt die Halbwertszeit ca. 30-60 Minuten, bei kontinuierlicher Verabreichung kommt es schnell zur Wirkungsverlängerung. Der Metabolismus erfolgt zum größten Teil

in der Leber über CYP3A4 (Cytochrom P₄₅₀, Isoenzym 3A4), sodass die Clearance vor allem vom hepatischen Blutfluss abhängig ist und Arzneimittelinteraktionen bedacht werden müssen. Die wichtigste Nebenwirkung ist die Atemdepression, weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Bradykardie und das Risiko für eine Toleranzentwicklung und Abhängigkeit (Playfor et al., 2006, Katz et al., 1994, Ziesenitz et al., 2018).

Ketamin ist unter anderem ein Antagonist am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor). Es wirkt als Narkotikum und hat zudem starke analgetische Eigenschaften. Sein Wirkungseintritt erfolgt sehr rasch, die Wirkdauer beträgt je nach Dosierung <5 Minuten oder 10-20 Minuten. Ketamin ist lipophil und wird über das Cytochrom P₄₅₀ metabolisiert. Aufgrund seiner sympathomimetischen Effekte steigert es die Katecholaminkonzentration und erhöht somit Herzfrequenz und Blutdruck. Außerdem kann Ketamin als Halluzinogen wirken (Erstad and Patanwala, 2016).

Midazolam ist ein Benzodiazepin und wirkt anxiolytisch (angstlösend), hypnotisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv (wirksam gegen Krämpfe). Es induziert außerdem eine anterograde Amnesie, was bei Kindern zu geringeren unangenehmen Erfahrungen auf der PICU beitragen kann. Midazolam wirkt vor allem am hemmenden γ -Aminobuttersäure-Rezeptor im zentralen Nervensystem. Seine Wirkungsdauer bei einzelner Bolusgabe beträgt ca. 30-120 Minuten. Bei kontinuierlicher i.v. Infusion verlängert sich die Wirkungsdauer und es kann zu Toleranz, Abhängigkeit und Entzugssymptomen kommen. Midazolam wird durch das CYP3A4 verstoffwechselt (Playfor et al., 2006, Ghoneim and Mewaldt, 1990).

Vecuronium ist ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans und Derivat des Pancuroniums. Die Wirkung tritt bei Kindern nach ca. 2 Minuten auf, bei Säuglingen in einer kürzeren Zeitspanne. Bei höheren Dosen wird der Wirkungseintritt verkürzt, die Wirkungsdauer jedoch verlängert. Die Wirkungsdauer des Vecuroniums ist mittellang (Kinder sind nach ca. 35 Minuten zu 90% wiederhergestellt, Säuglinge benötigen länger). Die Elimination erfolgt hauptsächlich hepatobiliär. Vecuronium ist auch in hohen Dosen recht ne-

benwirkungsarm. Sein spezifisches Antidot ist Sugammadex (Playfor et al., 2007, Fisher, 1999).

Chlorhydrat ist ein enterales Sedativum. Es wird zügig vom Gastrointestinaltrakt resorbiert und in seinen aktiven Metaboliten konvertiert. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 15-60 Minuten. Metabolisiert wird es durch die Leber und andere Gewebe. Es wird über Galle und Urin ausgeschieden. Die Wirkungsdauer beträgt ca. 60-120 Minuten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Irritationen (Playfor et al., 2006).

Clonidin wirkt als Agonist am α -Adrenozeptor und verursacht eine Sedierung ohne Atemdepression. Der anxiolytische Effekt ist vergleichbar mit dem eines Benzodiazepins. Durch Clonidin wird der Bedarf an anderen Sedativa gesenkt und die hämodynamische Stabilität verbessert. Es verfügt außerdem über analgetische Eigenschaften. Nebenwirkungen sind unter anderem Bradykardie und Hypotension. Clonidin wird ca. zur Hälfte über die Leber metabolisiert, der Rest wird über die Nieren ausgeschieden. Ein abruptes Absetzen sollte aufgrund von möglichen Entzugssymptomen vermieden werden (Playfor et al., 2006, Maze and Tranquilli, 1991).

Melatonin ist ein Hormon welches von der Epiphyse (Glandula pinealis) produziert wird, die Sekretion wird im Dunkeln gesteigert und durch Licht inhibiert. Seine Hauptaufgabe ist die Regulierung der zirkadianen Rhythmik. Außerdem wirkt es u.a. neuroprotektiv und antiinflammatorisch. Bei oraler Verabreichung erreicht es seinen Höchstwert der Plasmakonzentration nach ca. 60 Minuten. Es wird vor allem über die Leber (Cytochrom P₄₅₀, Isoenzym 1A2) und sekundär über die Niere metabolisiert. Melatonin wird auf vielen PICUs zur Förderung des Schlafes verabreicht und ist recht nebenwirkungsarm. (Glaser et al., 2018, Calandriello et al., 2018, Tordjman et al., 2017).

2.6.2 Monitoring der Analgosedierung

Die Kinder dieser Studie waren sediert und konnten sich somit nicht zu ihrem Schmerzmaß äußern. Zur Beurteilung der Analgesie und Sedierungstiefe wurden daher zwei etablierte Scoring-Systeme und ein objektiver Parameter genutzt. Die beiden Scores waren der COMFORT-behavior (COMFORT-B) und der Nurse interpretation of sedation

score (NISS). Es handelt sich hierbei um reine Beobachtungsscores, die ohne Manipulationen am Patienten, wie beispielsweise Schmerzreizen auskommen. Mit ihrer Hilfe wird versucht, das als subjektiv definierte Schmerzempfinden des Patienten (Swieboda et al., 2013) so gut wie möglich einzuschätzen, um den Schmerz- und Sedierungszustand des Patienten zu beurteilen und zu optimieren. Die Beurteilung wiederum ist vom Empfinden der beobachtenden Person abhängig. Somit liegen mehrere subjektive Variablen vor. Anhand der Scores wird versucht, diese Variablen zu objektivieren, um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen. Der Nutzen der Scores konnte bereits in einigen Studien überprüft und validiert werden (Ista et al., 2005, Neunhoeffler et al., 2015, Harris et al., 2016, Michel et al., 2017).

Zusätzlich zur tiefen Sedierung war bei den Kindern eine neuromuskuläre Blockade nötig, um die Dislokation der Brachytherapiesonden zu vermeiden. Dies kann Parameter wie Muskeltonus, Körperbewegung und Mimik, die in den COMFORT-B mit einfließen, beeinflussen. Um den damit verbundenen Schwierigkeiten entgegenzuwirken, nutzten wir außer den beiden Scoring-Systemen den Bispektralen Index Monitor als objektiven Parameter zur Messung der Narkosetiefe (Twite et al., 2005, Playfor et al., 2006).

COMFORT-behavior (COMFORT-B)

Der COMFORT Score wurde 1992 zur Beurteilung des Schmerzgrades von beatmeten pädiatrischen Patienten von Ambuel et al. vorgestellt. Er beinhaltet acht Faktoren, hiervon handelte es sich bei sechs um Verhaltensmuster und bei zwei um physiologische Merkmale. Bereits Ambuel et al. beobachteten, dass die beiden physiologischen Parameter (der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz, jeweils im Verhältnis zur Basislinie), welche die objektivsten Parameter darstellten, mehr miteinander korrelierten als mit den anderen Parametern. Sie empfahlen, dies weiter zu untersuchen (Ambuel et al., 1992). In den folgenden Studien zur Validierung des Scores wurden die zwei physiologischen Merkmale aufgrund von geringer Reliabilität und Validität weiterhin kritisch hinterfragt. Begründet wurden die Unstimmigkeiten damit, dass die zu vergleichenden Basislinien der beiden Parameter aus den präoperativen Werten erstellt wurden, diese allerdings stressbedingt erhöht seien. Dies bedinge vergleichsweise niedrig erscheinende postoperative Werte (van Dijk et al., 2000). Auch die Beeinflussung durch hämodynamische oder andere Faktoren spiele eine Rolle, sodass empfohlen wurde, einen

modifizierten COMFORT Score ohne diese beiden Parameter zu nutzen (Carnevale and Razack, 2002). Zusätzlich wurde der Score 2005 von van Dijk et al. für nicht-beatmete Patienten ergänzt, indem sie mit dem Weinen ein weiteres Merkmal hinzufügten, welches anstelle der Atmung (bei beatmeten Kindern) nun bei nicht-beatmeten Kindern angewendet werden konnte (van Dijk et al., 2005).

Somit entstand die modifizierte Variante des COMFORT, der COMFORT-B (COMFORT-behavior), der aus den Parametern Wachheit, Agitation, Muskeltonus, Körperbewegung, Atmung (bei beatmeten Kindern) / Weinen (bei nicht beatmeten Kindern), sowie der Mimik besteht. Für jedes Kriterium können 1-5 Punkte vergeben werden, sodass insgesamt Werte zwischen 6-30 Punkten möglich sind (Ista et al., 2005).

Von Vorteil ist, dass dieser Score eine evidenzbasierte Möglichkeit zur Schmerz- und Sedierungsmessung darstellt und bei Patienten jeden Alters angewendet werden kann. Die Erhebung benötigt 2-3 Minuten, sodass sie leicht in die Routine auf der PICU eingebaut werden kann. Der COMFORT-B wird des Weiteren vor allem bei beatmeten Kindern empfohlen und verwendet (Ista et al., 2005, Harris et al., 2016, Dorfman et al., 2014). Von Nachteil ist allerdings, dass Parameter wie Muskeltonus und Mimik durch eine Muskelrelaxierung beeinflusst werden und klinische Scores wie dieser somit verfälscht werden (Lamas et al., 2008). Außerdem gelten Werte zwischen 11 bis 22 als Graubereich und können nicht ausreichend als Über-, Unter- oder adäquate Sedierung interpretiert werden. Daher sollte zusätzlich zum COMFORT-B der NISS erhoben werden, welcher in einem solchen Fall als ausschlaggebend gewertet werden kann (Dorfman et al., 2014).

Nurse interpretation of sedation score (NISS)

Wie von mehreren Autoren empfohlen (Ista et al., 2005, Dorfman et al., 2014, Carnevale and Razack, 2002), wurde in dieser Studie zur Verbesserung der Überwachung der Kinder eine weitere Methode angewandt, der Nurse interpretation of sedation score (NISS). Diesem Score liegt kein objektivierbarer Ansatz zugrunde, er wird allein durch die Expertenmeinung der Pflegenden erhoben. Hier spiegelt sich somit die Erfahrung in der Patientenüberwachung der Pflegenden wider. NISS 1 bedeutet unzureichende Sedierung, NISS 2 adäquate Sedierung und NISS 3 Übersedierung.

Die Nutzung des Fachwissens ist laut Ista et al. eine gängige Methode zur Validierung von Scores, wenn andere Möglichkeiten nicht umsetzbar sind (Ista et al., 2005). Eine

Studie von Neunhoeffler et al. konnte außerdem zeigen, dass die Kombination des COMFORT-B mit dem NISS Score mittels Pflegenden-gesteuertem Analgesie- und Sedierungsprotokoll die Rate von Entzugssymptomen und den Benzodiazepinbedarf unter beatmeten pädiatrischen Patienten signifikant senken kann (Neunhoeffler et al., 2015).

Der Bispektrale Index Monitor (BIS-Monitor)

Neben den beschriebenen subjektiven Überwachungsmaßnahmen kam bei den Patienten ≥ 2 Jahren eine objektive Überwachung der Narkosetiefe zum Einsatz, der Bispektrale Index Monitor (BIS-Monitor). Hierbei handelt es sich um ein Gerät, welches sich die Veränderungen der Gehirnaktivität während einer Narkose zu Nutze macht. Spezielle BIS-Elektroden werden auf der Stirn des Patienten befestigt und leiten nichtinvasiv Elektroenzephalogramm (EEG)-Potentiale ab. Mit Hilfe eines bestimmten Algorithmus wird der BIS-Index ermittelt. Dieser wird als Zahl zwischen 0 und 100 zusammen mit Informationen bezüglich der Signalqualität auf einem Bildschirm angezeigt. 0 entspricht einer isoelektrischen Hirnaktivität und 95-100 repräsentieren einen wachen Patienten. Für die Allgemeinanästhesie empfohlene Werte liegen bei einem BIS-Index von 40 bis 60 (Hawks et al., 2013).

Der BIS-Monitor hat sich als gute Methode zur Differenzierung zwischen einer Untersedierung und adäquaten Sedierung herausgestellt. Für die Differenzierung zwischen einer adäquaten und einer Übersedierung wurde er als weniger sensitiv eingestuft (Playfor et al., 2006). Weitere Limitationen bezüglich des BIS-Monitors wurden beobachtet, z.B. können sich bei einer Medikation mit Ketamin erhöhte BIS-Werte ergeben. Auch bei Hypothermie und Hypoperfusion können Ungenauigkeiten des BIS-Monitors auftreten (Hawks et al., 2013). Allerdings existieren kaum Studien zum Monitoring tief sedierter Kinder mit neuromuskulärer Blockade und es besteht ein Mangel an validierten Überwachungsmethoden für diese Kinder (Playfor et al., 2006). Da der BIS-Monitor bereits im Zusammenspiel mit dem COMFORT Score getestet wurde (Hawks et al., 2013, Twite et al., 2005), vielversprechende Ergebnisse auf der PICU gezeigt hatte (Twite et al., 2004) und in einer Studie von Pflegenden in der Gruppe der Kinder mit neuromuskulärer Blockade als nützlich angesehen wurde (Hawks et al., 2013), entschlossen wir uns zu einer Kombination der drei beschriebenen Überwachungsmethoden. Damit wurde darauf abgezielt, den Kindern eine adäquate Analgosedierung bieten zu können.

Interpretation der erhobenen Scores

Die Pflegenden versuchten zu jeder Zeit ein optimales Analgosedierungslevel der Kinder zu erreichen und setzten zu diesem Zweck die beschriebenen Überwachungsmöglichkeiten ein. Das Monitoring erfolgte in regelmäßigen Abständen mindestens alle 8 Stunden (Neunhoeffler et al., 2015). Die Zielbereiche lagen bei einem COMFORT-B von 12-18, einem NISS von 2 und einem BIS von 40-60. Für den COMFORT-B ergab sich allerdings eine Abweichung, da dieser für Kinder mit neuromuskulärer Blockade bisher nicht validiert ist. Parameter wie Muskeltonus und Mimik können bei diesen Kindern nicht beurteilt werden (Twite et al., 2005, Lamas et al., 2008), sodass der Zielbereich für Patienten unter neuromuskulärer Blockade auf 6-10 gesetzt wurde (Michel et al., 2020b).

Wurden die Zielwerte erhoben, so konnte von einer adäquaten Sedierung der Patienten ausgegangen und die Medikation belassen werden. Wurde jedoch ein BIS >60 oder COMFORT-B >18 oder >10 für Kinder unter neuromuskulärer Blockade oder NISS 1 festgestellt, so handelte es sich um eine Untersedierung. Um dieser entgegenzuwirken wurde die Fentanylldosis um 0,5 µg/kg/h, die Midazolamdosis um 0,05mg/kg/h erhöht und für die Gewährleistung einer sofortigen Verbesserung zusätzlich ein Fentanyl- und Midazolam-Bolus gegeben. Bei einer Übersedierung (BIS <40 oder COMFORT-B <12 oder <6 bei neuromuskulärer Blockade oder NISS 3) wurden die Dosierungen entsprechend reduziert, die Fentanylldosis um 0,5µg/kg/h und die Midazolamdosis um 0,05mg/kg/h. Eine Reevaluation erfolgte im Anschluss.

Stimmten die drei Messmethoden nicht miteinander überein, so wurde die Expertenmeinung, also der NISS, als ausschlaggebend angesehen. Zum Schutz der Patientensicherheit war eine Protokollabweichung von Seiten der Pflegenden oder des zuständigen Intensivmediziners erlaubt.

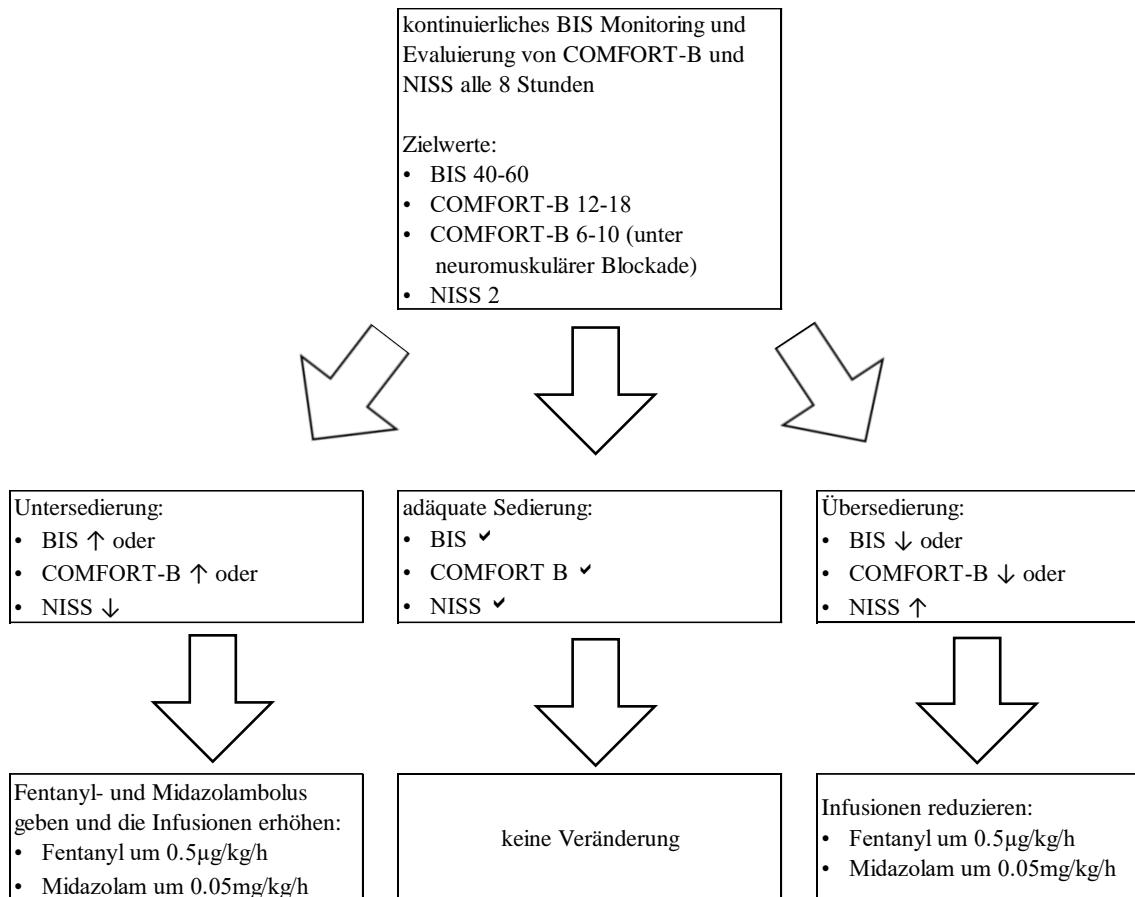


Abbildung 3: Regulation der tiefen Analgosedierung der Kinder mit Brachytherapie bei RMS anhand der erhobenen Überwachungsdaten. *BIS*: Bispektraler Index Monitor, *COMFORT-B*: COMFORT-behavior, *NISS*: Nurse interpretation of sedation score (Michel et al., 2020b)

2.6.3 Medikationsreduktionsplan

Der Gebrauch von Reduktionsplänen bei Opiat und/oder Benzodiazepinverabreichung hat sich zur Prävention von Entzugssymptomen als nützlich erwiesen. Dank eines Protokolls können die verabreichten Medikamente kontrolliert ausgeschlichen werden, mit Vermeidung eines abrupten Abbruchs und des damit verbundenen erhöhten Entzugsrisikos (Anand et al., 2010, Best et al., 2015).

Der für diese Studie verwendete Reduktionsplan wurde begonnen, wenn die Kinder kardiorespiratorisch stabil waren, die Beatmungsentwöhnung eingeleitet wurde und die Ex-tubation absehbar war. Es wurde ein zügiger Reduktionsplan angestrebt.

Der Reduktionsplan sah alle 12 Stunden eine alternierende Reduktion von Opiat und Benzodiazepin vor. Daher wurde Midazolam täglich um 2 Uhr und Fentanyl um 14 Uhr reduziert. Die Reduktion der beiden Medikamente betrug täglich 20% der ursprünglichen

Dosis. Clonidin wurde täglich um 14 Uhr um 10% der ursprünglichen Dosis vermindert. Wurde die Dosierung $1\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ erreicht, erfolgte die 1:1 Umstellung auf 6 orale Gaben pro Tag. Diese wurden alle 24 Stunden um 20% reduziert und schlussendlich abgesetzt. Der Plan wurde bei einem positiven Testergebnis für Delir fortgeführt. War jedoch das Screening auf Entzug positiv, so wurde der Reduktionsplan für 24 Stunden pausiert. Bei starker und langer Entzugssymptomatik wurde der Reduktionsplan verlangsamt.

2.6.4 Prävention und Management des Delirs

Zu Prävention und Management des Delirs bei Kindern sind einige Empfehlungen verfügbar (Pun et al., 2019, Simone et al., 2017, Bettencourt and Mullen, 2017, Calandriello et al., 2018, Schieveld JNM, 2015). Eine wichtige Maßnahme zur frühen Diagnosestellung stellt das Delir Screening dar, welches mittels der Sophia Observation withdrawal Symptoms and Paediatric Delirium Scale (SOS-PD) durchgeführt wurde (siehe 2.6.5). Auch eine konsequente Schmerztherapie und adäquate Sedierung mit so gering wie möglicher Medikation wurden eingehalten. Zur Abschirmung erhielten die Kinder Ohrschützer und die Räume wurden abgedunkelt. In der Aufwachphase, ab Beginn des Reduktionsplans, wurde durch nächtliches Abdunkeln und Ruhe ein Tag-Nacht-Rhythmus geschaffen. Die Anwesenheit der Eltern und Miteinbeziehung der Familie in die Therapie nahm eine zentrale Rolle ein. Die Familien waren zudem bei der sensorischen Stimulation der Kinder beteiligt. Mit Hilfe von Bildern, Kuscheltieren oder ähnlichem wurde versucht, eine gewohnte Umgebung zu imitieren. Die Kinder wurden früh mobilisiert und Orientierungsmöglichkeiten wie z.B. Sicht nach draußen, Oberkörperhochlagerung etc. wurden geschaffen (siehe Abbildung 4).

Präventive Maßnahmen	1. Tag			2. Tag
	FD	SD	ND	FD
SOS-PD-Scale				
Phase Abschirmung (tiefe Sedierung medizinisch notwendig)				
Minimal Handling und Abschirmung Ohrschützer, geräuscharme Kulisse, kein grelles Licht bzw. abdunkeln				
Aufwachphase (Delir-Bundle; ab Beginn Ausschleichplan Analgosedierung)				
Tag-Nacht-Rhythmus Tagsüber natürliches Licht, abends kein grelles Licht bzw. abdunkeln Abends und nachts nicht laut sprechen oder Lärmen				
Mobilisation tagsüber zur besseren räumlichen Orientierung Oberkörperhochlagerung, Känguruhen, Arm der Eltern, Bettkante, Stuhl				
Kognitive Stimulation Anwesenheit der Familie, Anleitung zur Aktivierung des Kindes durch die Eltern (Trinken, Essen, Spielen, Körperpflege)				
Bezugsperson Schaffung eines gewohnten Umfeldes Regelmäßige Besuche der Eltern bzw. Angehörigen fördern, Häusliche Gewohnheiten auf Station einführen, z.B. Lieblingsmusik über Kopfhörer, Fotos, u.ä.				
Orientierungsmöglichkeiten zu Ort, Datum, Uhrzeit, Person v.a. bei extubierten Patienten, ab Schulkindalter Uhr in Sichtweite, Sicht nach Außen, Brille, Hörgeräte				
Elterninformationsbroschüre ausgehändigt				

Patienten-ID: _____

Abbildung 4: Delir Maßnahmen der Tübinger Kinderintensivstation. *FD*: Frühdienst, *SD*: Spätdienst, *ND*: Nachtdienst (Neunhoeffler, 2018)

Im Falle des Auftretens eines Delirs hatte die nicht-pharmakologische Therapie Priorität. So wurde bei einem hyperaktiven Delir eine ruhige Umgebung (Einzelzimmer etc.) verstärkt. Bei einem hypoaktiven Delir wurde die soziale Interaktion gefördert (Schieveld JNM, 2015).

Da die pharmakologische Therapie des pädiatrischen Delirs bisher nur als zulassungs-überschreitende Anwendung erfolgt und nicht evidenzbasiert ist, wurde sie ausschließlich als Ultima Ratio und nur nach Rücksprache mit dem zuständigen Oberarzt in Betracht gezogen.

2.6.5 Entzugs- und Deliriums Monitoring mittels SOS-PD Score

Während der Entwöhnungsphase der Medikation wurden die Kinder mittels Sophia Observation withdrawal Symptoms and Paediatric Delirium Scale (SOS-PD) beurteilt. Der SOS-PD ist eine modifizierte Variante des Sophia Observation withdrawal Symptoms Score (SOS), welcher zur Evaluation des iatrogen verursachten Entzugssyndroms bei Kindern eingesetzt wird (Ista et al., 2009). Da das Entzugssyndrom eine mögliche Ursache des Deliriums darstellt und sich die Symptome der beiden Zustände überschneiden können, erwies sich die Erweiterung des SOS Scores um die pädiatrische Deliriums Komponente (PD) als sinnvoll. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass das kombinierte Screening eine gute Methode zur Früherkennung von Delir und Entzug darstellt und den Vorteil einer Zeitersparnis in der praktischen Anwendung bietet (Ista et al., 2018a, van Dijk et al., 2012, Harris et al., 2016). Die Sensitivität des SOS-PD liegt laut einer multizentrischen Studie von Ista et al. bei 92.3% und die Spezifität bei 96.5% (Ista et al., 2018b). Der SOS-PD wird in mehrere Schritte unterteilt. In Schritt 1a des Tests wird ein mögliches Entzugssyndrom anhand der Vitalparameter Herzfrequenz und Atemfrequenz überprüft. Schritt 1b enthält die Einschätzung der Eltern zum Verhalten ihres Kindes. Erscheint ihnen das Verhalten als ungewöhnlich oder anders als normal, so wird dies als deutlicher Hinweis auf ein Delir angesehen.

Schritt 2 beinhaltet verschiedene Kriterien, die entweder dem SOS- oder dem PD-Teil zugeordnet werden. Der SOS-Teil enthält 15 Kriterien zur Erfassung der Entzugssymptomatik. Mit der Erweiterung um die PD-Komponente ergeben sich insgesamt 22 Kriterien. Diese überschneiden sich in 10 Punkten, allein in der PD-Komponente sind 17 Kriterien enthalten. In SOS und PD übereinstimmende Punkte sind z.B. Schwitzen, Agitation und Tremor. Nur im SOS-Teil enthalten sind z.B. Fieber, Tachykardie und Diarrhoe, wohingegen Aufmerksamkeit, Sprache und Desorientiertheit nur im PD-Teil vorkommen. War eines der Kriterien innerhalb der letzten vier Stunden zu einem beliebigen Zeitpunkt positiv, so wird „ja“ angekreuzt. Ab einem Wert von 4-maligem „ja“ entweder in der SOS- oder der PD-Spalte, gilt der Test als positiv. Zusätzlich wird die Einschätzung der Eltern in Schritt 1b als ausschlaggebend gewertet. Sehen sie das Verhalten ihres Kindes als ungewöhnlich, so zählt dies wie 4 Punkte, sodass der Grenzwert sofort überschritten wird. Gleiches gilt für das Kriterium „Halluzinationen“ in Teil 2. Wird dieses angekreuzt, so fällt der Test positiv aus (Ista et al., 2018b, Ista et al., 2018a).

2.7 Ethik

Dem Studiendesign wurde durch die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen zugestimmt (Bearbeitungsnummer: 578/2012R). Die Studie wurde im Einklang mit den ethischen Standards der 1964 verabschiedeten Deklaration von Helsinki und ihren späteren Ergänzungen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristiken

Es wurden 22 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Diese wurden zwischen Januar 2014 und Juli 2019 behandelt. Die Mehrzahl der Therapien wurde 2018 durchgeführt (9 Kinder). Auf die restlichen Jahre verteilte sich die Anzahl an behandelten Kindern relativ homogen. Die Patienten wurden in unterschiedliche Studien der CWS-Gruppe aufgenommen (CWS 96, CWS 2002P, CWS 2009, CWS 2012, SoTiSar) oder anhand der CWS-Guidance behandelt. Laut den jeweiligen Empfehlungen erhielten sie zwischen 4-10 präoperative Chemotherapiezyklen, worauf die Operation mit anschließender BT und Behandlung auf der PICU folgte. Das hier vorgestellte Analgosedierungsprotokoll konnte während dieser Zeit wie geplant durchgeführt werden.

19 (86%) der Kinder waren männlich und 3 (14%) weiblich. Das Alter betrug durchschnittlich 3 Jahre (39,9 Monate). Die Altersspanne reichte von einem 12 Monate alten Kind bis hin zu einem 11jährigen Patienten. Das Gewicht der Kinder lag im Mittelwert auf der 33. Perzentile (laut der "Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)" des Robert Koch Instituts (Neuhauser, 2013)). Drei Kinder befanden sich oberhalb der 50. Perzentile (der Höchstwert auf der 90. Perzentile), alle anderen Kinder lagen entweder auf der 50. Perzentile oder darunter. Die niedrigsten Werte ergaben sich bei zwei Jungen, der eine lag auf der 3. Perzentile, der andere unterhalb der 3. Perzentile.

Die Lokalisation der Tumore befand sich in 21 Fällen in der Region von Blase und Prostata und bei einem Mädchen perianal. Keines der Kinder wies ursprünglich ein vaginales RMS auf. Allerdings wurde bei dem Mädchen mit perianalem RMS intraoperativ festgestellt, dass sich der Tumor bis hin zur Vaginahinterwand erstreckte.

18 der Kinder präsentierten sich mit einer Erstmanifestation, 4 Kinder stellten sich mit lokalen Rezidiven vor. Bei einem der Kinder mit Rezidiv handelte es sich um ein extrarenales Klarzellsarkom. Dieses war bei Erstdiagnose links paravesikal aufgetreten (M0, N0) und behandelt worden. Eine BCOR Genduplikatur war im Tumorgewebe nachgewiesen worden. Nach 20-monatiger Remission war ein lokoregionäres Rezidiv aufgefallen und der Junge erhielt daraufhin die Rezidivtherapie laut CWS-Guidance. Dies beinhaltete eine Chemotherapie mit Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid, eine

blasenerhaltende Tumoresektion mit partieller Resektion des linken Harnleiters und Ureterozystoneostomie (Harnleiterneuimplantation) links und eine anschließende HDR-BT mit einer Gesamtdosis von 33 Gy. Bei ihm war eine Re-Laparotomie zur Korrektur der Sondenlage und zur Einbringung zweier zusätzlicher Sonden vonnöten. Da der Ablauf der BT und die Betreuung auf der PICU genau wie bei den anderen Kindern vorstatten-ging, er wie die RMS-Kinder laut des hier vorgestellten Analgosedierungsprotokolls be-handelt wurde und da die Rezidivkinder generell eine besondere Gruppe darstellen, wurde er mit in diese Studie aufgenommen.

Bei allen anderen Tumoren handelte es sich histologisch gesehen um ERMS, wobei 5 davon die botryoide Variante aufwiesen. Ein ARMS fand sich bei keinem der Kinder. Mit Hilfe der Risikoeinteilung wurden 8 Kinder als Standard D und 10 als hohes Risiko E eingestuft. Die restlichen 4 Kinder waren diejenigen mit lokalen Rezidiven, die primär laut ihrer Risikogruppe behandelt worden waren (zweimal Hochrisiko E, einmal Standard D, bei dem vierten handelte es sich um den Jungen mit Klarzellsarkom) und nun die The- rapie für lokale Rezidive erhielten.

Tabelle 4: Patientencharakteristiken. *SD*: Standardabweichung, *PICU*: Kinderintensiv- station (Michel et al., 2020b)

Variable	Wert
Geschlecht (männlich / weiblich)	19 (86 %) / 3 (14 %)
Alter (Monate; Mittelwert \pm SD)	39,9 \pm 29,8
Gewicht (kg; Mittelwert \pm SD)	14,7 \pm 6,1
Dauer der mechanischen Beatmung (Stunden; Mittelwert \pm SD)	251,1 \pm 22,8
Zeit nach der letzten Brachytherapie bis zur Extubation (Stun- den; Mittelwert \pm SD)	21,6 \pm 13,5
Zeit nach der Extubation bis zur Entlassung von der PICU (Stun- den; Mittelwert \pm SD)	58,4 \pm 30,3
Dauer des PICU-Aufenthalts (Tage; Mittelwert \pm SD)	12,9 \pm 1,6
Dauer des Normalstationsaufenthalts (Tage; Mittelwert \pm SD)	13,0 \pm 5,3
Zeit nach der letzten Brachytherapie bis zur Entlassung nach Hause (Tage; Mittelwert \pm SD)	16,4 \pm 5,9
kumulative Fentanyl-dosis (μ g/kg \pm SD)	460,8 \pm 103,8
kumulative Midazolam-dosis (mg/kg \pm SD)	59,6 \pm 12,7
kumulative Clonidindosis (μ g/kg \pm SD)	461,7 \pm 91,2
Höchstwert der Fentanyl-dosis (μ g/kg/h \pm SD)	3,5 \pm 0,7
Höchstwert der Midazolam-dosis (mg/kg/h \pm SD)	0,29 \pm 0,06
Höchstwert der Clonidindosis (μ g/kg/h \pm SD)	2,6 \pm 0,4
Patienten mit Entzugssymptomen	9 (41 %)
Patienten mit Delirium	13 (59 %)

3.2 Medikationen während der BT-Periode

Während der gesamten BT-Periode wurden die Kinder mechanisch beatmet. Dies dauerte im Mittelwert 251,1 Stunden an, was 10,5 Tagen entspricht. Die tiefe Analgosedierung wurde postoperativ mit Fentanyl, Midazolam und Clonidin sowie Vecuronium zur Muskelrelaxierung durchgeführt. Die Startdosierung des Fentanyls betrug $2,1 \pm 0,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, die des Midazolams $0,16 \pm 0,04 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ und die des Clonidins $0,9 \pm 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Während der Behandlungsdauer stiegen die jeweiligen Dosierungen kontinuierlich an, sodass sich am 6. postoperativen Tag erhöhte Dosierungen für alle drei Medikamente ergaben. Die Fentanyl-dosierung lag nun bei $3,4 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Midazolam bei $0,26 \pm 0,06 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ und Clonidin bei $2,0 \pm 0,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

Am 6. postoperativen Tag erfolgte laut unseres Narkosekonzeptes der Wechsel von Fentanyl auf Ketamin. Ketamin wurde mit einer kontinuierlichen i.v. Infusion von $2,7 \pm 1,2 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ eingeleitet und auch diese Dosierung steigerte sich in den folgenden Tagen. Am letzten Tag der Brachytherapie (9. postoperativer Tag) hatte die Ketamindosierung eine durchschnittliche Dosis von $4,3 \pm 1,4 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ erreicht. Die Midazolam- und Clonidindosierungen waren mittlerweile bei durchschnittlichen Werten von $0,27 \pm 0,06 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ (Midazolam) und $2,5 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Clonidin) angekommen.

Vor der Extubation wurde anstelle von Ketamin wieder Fentanyl verabreicht. Die durchschnittliche Fentanyl-dosis ab dem Wechsel bis zur Extubation betrug $1,5 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Es handelte sich hierbei um eine statistisch signifikante Fentanylreduktion verglichen mit der letzten Dosierung vor dem Wechsel am 6. postoperativen Tag ($1,5 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ im Vergleich mit $3,4 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 5).

Die kumulativen Dosen, die sich insgesamt durchschnittlich ergaben, lagen bei $460,8 \pm 103,8 \mu\text{g}/\text{kg}$ Fentanyl, $59,6 \pm 12,7 \text{mg}/\text{kg}$ Midazolam und $461,7 \pm 91,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ Clonidin. Die erreichten Höchstwerte waren $3,5 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ Fentanyl, $0,29 \pm 0,06 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ Midazolam und $2,6 \pm 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ Clonidin.

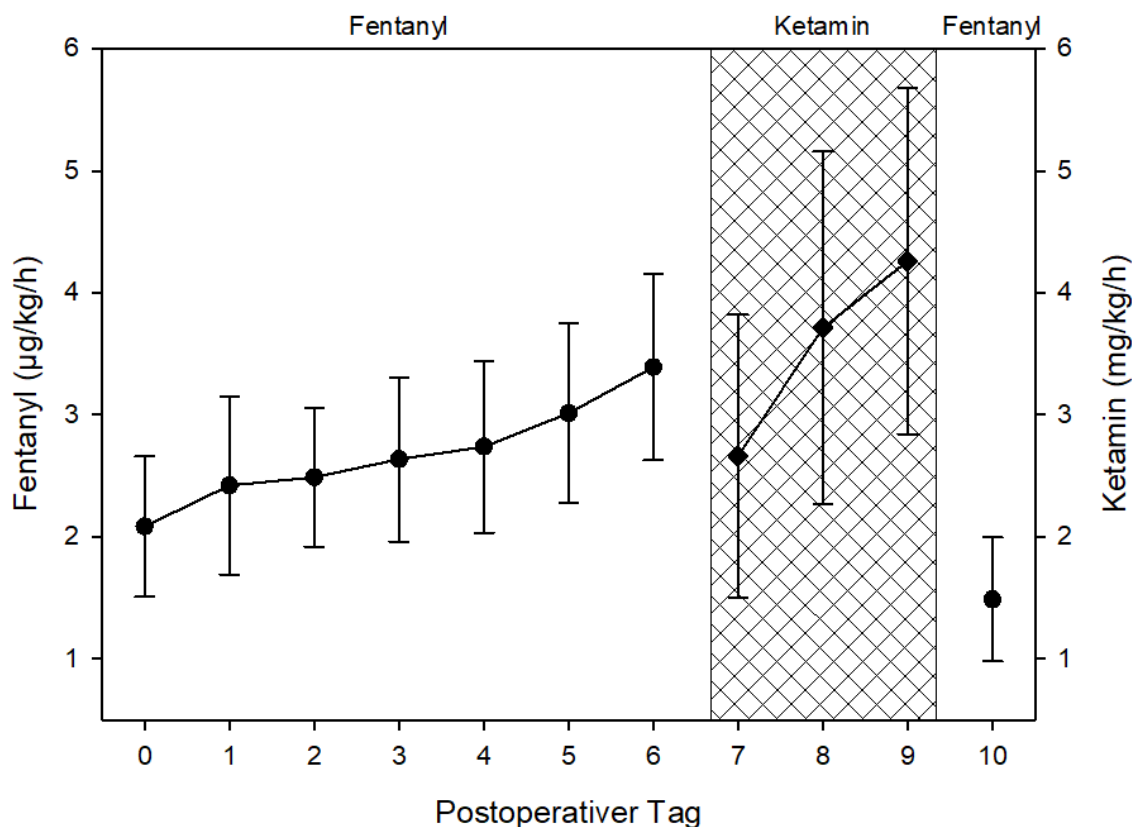


Abbildung 5: Mitteldosen mit Standardabweichungen von Fentanyl und Ketamin im Bezug zu den postoperativen Tagen auf der Kinderintensivstation (Michel et al., 2020b)

3.3 Verlauf nach der BT-Behandlung

Nach der letzten BT-Sitzung vergingen im Mittelwert 21,6 Stunden bis zur Extubation (mit einer Standardabweichung von 13,5 Stunden). Der höchste Wert lag bei 47,8 Stunden, sodass alle Kinder innerhalb von 48 Stunden nach der letzten BT-Sitzung extubiert werden konnten. Anschließend wurden die Kinder nach durchschnittlich 58,4 Stunden (2,4 Tagen) von der PICU auf die Normalstation verlegt. Somit ergab sich insgesamt ein mittlerer PICU Aufenthalt von 12,9 Tagen. Der längste PICU-Aufenthalt fand sich bei einem Mädchen, welches ausgeprägte Delir- und Entzugssymptome zeigte und lag bei 15,8 Tagen. Der kürzeste Aufenthalt auf der PICU betrug 9,8 Tage. Von Normalstation konnten die Kinder nach durchschnittlich weiteren 13 Tagen nach Hause entlassen werden (Standardabweichung 5,3 Tage).

Die Zeit nach der letzten BT bis zur Entlassung der Kinder nach Hause betrug durchschnittlich 16,4 Tage mit einer Standardabweichung von 5,9 Tagen. Die Spannweite reichte hierbei von 7 bis 32 Tage. Die angestrebte Zielzeitspanne von 3 Wochen nach

Beendigung der BT, innerhalb welcher die Patienten für die folgende Chemotherapie stabilisiert werden sollten, wurde von drei Patienten überschritten (22, 26 und 32 Tage). Alle anderen Patienten (86,4%) konnten innerhalb des angestrebten Zeitraums nach Hause entlassen werden.

Im Anschluss an die BT erhielt die Mehrzahl der Kinder eine adjuvante Chemotherapie. Bei einigen Kindern waren regelmäßige Kontrolluntersuchungen als Nachbehandlung ausreichend.

3.4 Ergebnisse des Analgosedierungsmonitorings

Die Kinder wurden während der Narkose wie bereits beschrieben mittels COMFORT-B, NISS und BIS-Monitoring überwacht. Es wurde stets angestrebt, bei allen drei Überwachungsmöglichkeiten im jeweiligen Zielbereich zu liegen. War dies nicht der Fall, so wurde die Medikation angepasst. Allerdings erwies sich die Überwachung mittels des BIS-Monitorings als schwierig, die einzelnen Messungen unterlagen deutlichen Schwankungen und die Erhebungen wurden unregelmäßig durchgeführt, sodass hauptsächlich COMFORT-B und NISS als Bewertungsmaßstab dienten.

Der BIS-Monitor wurde zwar bei allen 15 Kindern, die ≥ 2 Jahre alt waren eingesetzt, jedoch fehlten bei einigen Kindern ganze Tage des BIS-Monitorings. Die Gründe hierfür waren aus den Daten nicht ersichtlich. Eine Ursache könnte darin bestehen, dass die Ergebnisse des BIS-Monitorings zwischen den einzelnen Messungen stark schwankten, so dass kein großes Vertrauen in diese Überwachungsmaßnahme gesetzt wurde. Bei zwei Kindern wurde das BIS-Monitoring an Tag 5 abgebrochen, bei einem anderen an Tag 8. Bei 6 weiteren Kindern wurde das Monitoring für einige Tage pausiert. Die restlichen 6 Kinder erhielten ein relativ vollständiges BIS-Monitoring, wobei auch unter diesen Kindern das Monitoring teils frühzeitig beendet wurde, am frühesten bei einem Kind zwei Tage vor der Extubation. Dieses Kind hatte auch am Aufnahmetag kein BIS-Monitoring erhalten.

Die verfügbaren Ergebnisse des BIS-Monitorings sind daher mit Vorsicht zu betrachten. Es zeigten sich vor allem in den ersten postoperativen Tagen durchschnittlich erhöhte BIS-Werte. Jedoch war in diesen ersten Tagen ein kontinuierliches Absinken der Mittelwerte zu beobachten, sodass sie sich ab dem 3. postoperativen Tag größtenteils bei Werten um die 40-50 befanden. In diesem Bereich konnten die Mittelwerte bis Therapieende

gehalten werden. Der Zielbereich des BIS-Monitorings von 40-60 konnte somit die meiste Zeit über eingehalten werden.

Anhand der erhobenen Werte der COMFORT-B und NISS Scores zeichnete sich eine ausreichende Sedierung der Kinder während der gesamten BT-Behandlung ab (siehe Abbildung 6). Die Mittelwerte des NISS Scores lagen während der gesamten Behandlungszeit in einem Bereich nahe einem Wert von 2. Die Mittelwerte des COMFORT-B konnten unter neuromuskulärer Blockade im Zielbereich von 6-10 gehalten werden. Nach Beendigung der neuromuskulären Blockade und Rückumstellung auf Fentanyl ergab sich der Zielwert des COMFORT-B mit 12-18 Punkten. Die erhobenen Werte lagen nun bei einem COMFORT-B von $11,9 \pm 2,0$ und einem NISS von $1,7 \pm 0,4$, sodass auch dies als adäquat eingestuft werden kann.

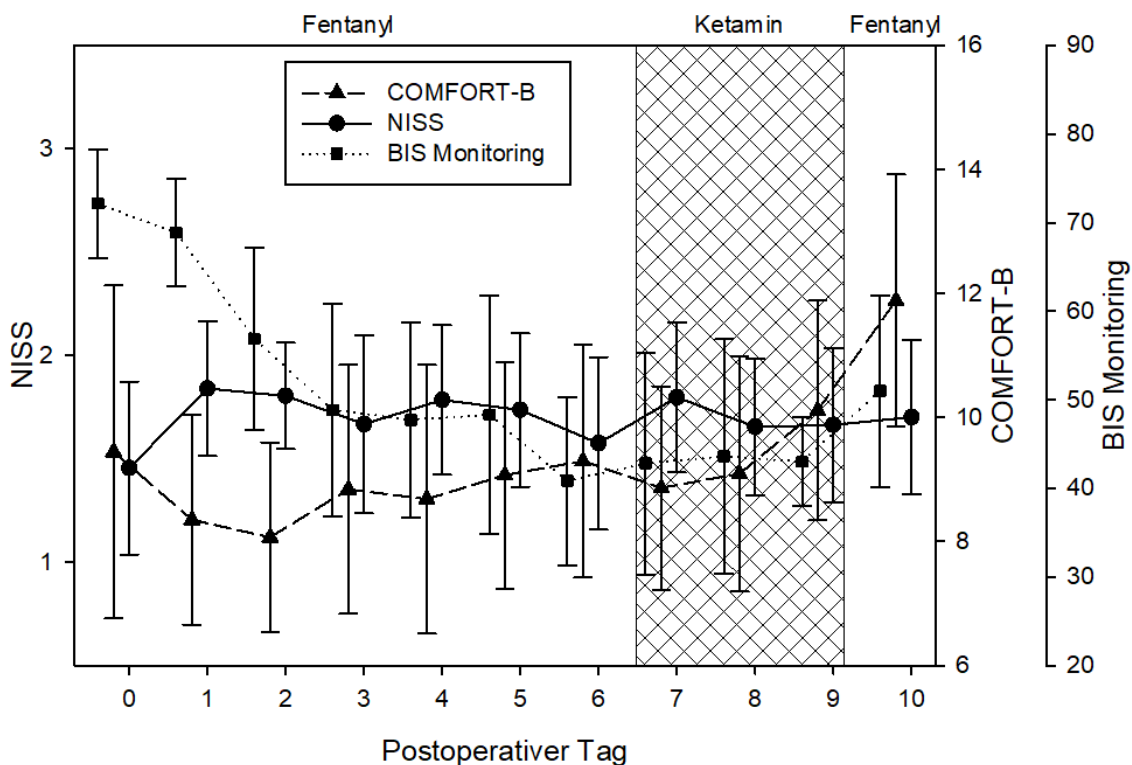


Abbildung 6: Mittelwerte der COMFORT-B, NISS und BIS Scores mit Standardabweichung im Bezug zu den postoperativen Tagen. *COMFORT-B*: COMFORT-behavior, *NISS*: Nurse interpretation of sedation score, *BIS-Monitor*: Bispektraler Index Monitor (Michel et al., 2020b)

3.5 Ergebnisse des SOS-PD-Scores

Während des Ausschleichens der analgetischen und sedativen Medikamente wurden die Patienten mit Hilfe des SOS-PD Scores überwacht. Bei 9 Patienten (41%) wurden Entzugssymptome beobachtet. 13 Patienten (59%) entwickelten ein Delir. Hierbei reichte das Auftreten von einem einmalig positiven Score bis hin zu mehrfachen Beobachtungen von Entzug und/oder Delir. Ausschließlich Entzugssymptome fanden sich bei 3 der Patienten (14%) und ausschließlich delirante Symptome bei 7 der Patienten (32%). Eine Kombination aus Entzug und Delir trat bei 6 Patienten (27%) auf. Weitere 6 Patienten (27%) entwickelten weder Entzug noch Delir.

3.6 Komplikationen

Außer Entzug und Delir ergaben sich bei einigen Kindern weitere Komplikationen. Eine Leckage der Harnblase trat bei 6 Kindern (27%) auf, ein erweiterter Blasenhal mit Tailierung der Pars membranacea und Harnträufeln bei einem Kind, eine beinbetonte Neuropathie bei 2 Kindern (9%) und eine Atrophie der Adduktoren im linken Oberschenkel bei dem Jungen mit Klarzellsarkom. 5 Kinder (23%) wiesen einen Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) und Fieber auf, eines davon mit Nachweis von 3-MRGN (multiresistente gramnegative Bakterien) im Analabstrich, VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) im Wundsekret und Candida albicans-Pneumonie. Bei einem anderen der 5 Kinder wurde im Trachealsekret Enterococcus cloacae nachgewiesen bei gleichzeitiger hämorrhagischer Zystitis mit Hämoglobin-relevanter Blutung der Harnröhre. Das Mädchen mit perianalem ERMS litt unter Wundheilungsstörungen des Introitus vaginae, einer Schwellung des Brustdrüsenkörpers und einer Infektion im Bereich der BT-Sonden. In ihrem Trachealsekret wurden Escherichia coli nachgewiesen.

Die Kinder wurden je nach Komplikation leitliniengerecht behandelt, beispielsweise mit entsprechenden Antibiotika bei Infektionen. So konnten sie jeweils stabilisiert werden, sodass keine der Komplikationen mit einem Therapieabbruch endete.

Eine Dislokation der BT-Sonden trat bei keinem der Kinder auf.

4 Diskussion

Durch eine adäquate Medikation können Schmerz, Angst, Agitiertheit und Stresslevel bei pädiatrischen Patienten auf der PICU gesenkt werden (Jenkins et al., 2007). Allerdings birgt eine inadäquate Analgosedierung einige Komplikationsrisiken. Durch zu geringe Analgosedierung werden die angestrebten Ziele verfehlt, die Kinder erleben erhöhte Stresslevel und Schmerzen. Schmerzinduzierte Agitation und damit einhergehende Komplikationen wie lebensbedrohliche Selbstextubationen, Entfernen von Kathetern und Drainagen oder weitere negative Auswirkungen sind möglich. Jedoch birgt auch ein übermäßiger Gebrauch der Medikation einige Komplikationsrisiken. Durch eine tiefe Sedierung der Kinder kann es zu einer verlängerten mechanischen Beatmung und verzögerten Extubation kommen. Komplikationen wie hämodynamische Instabilität, Opiatinduzierte Hyperalgesie, Beatmungsprobleme, Delir und Entzug können auftreten. Mit der Verabreichungsdauer der Analgosedativa steigt das Risiko für Toleranzentwicklung und somit der Benötigung von erhöhten Medikamentendosen signifikant an. Dies wiederum führt zu zusätzlich gesteigerten Komplikationsrisiken und begünstigt das Auftreten von Delir und Entzug. Durch die weitreichenden Folgeerscheinungen werden außerdem die PICU- und Krankenhausaufenthalte der Kinder verlängert (Anand et al., 2010, Dervan et al., 2020, Anand et al., 2013, Smith et al., 2017, Turkel, 2017, Michel et al., 2020b).

Die Notwendigkeit einer tiefen Sedierung mit Muskelrelaxierung über einen Zeitraum von 10 Tagen, wie es in unserer Kohorte der Fall war, stellt daher eine große Herausforderung für alle Beteiligten dar. Die Sicherstellung der adäquaten Sedierung der Kinder ist essenziell, um die verknüpften Risiken so gering wie möglich zu halten. In der Durchführung ist dies jedoch schwierig, unter anderem aufgrund des Mangels an validierten Überwachungsmaßnahmen der Sedierungstiefe für eine solche Kohorte (Poh et al., 2014, Dorfman et al., 2014, Michel et al., 2020b). Daher erfolgte zur Optimierung der Analgosedierung bei Kindern mit BT aufgrund eines RMS die Einführung und Evaluierung des hier vorgestellten Konzeptes.

4.1 Ansätze zur Optimierung der Analgosedierung

Der Nutzen von innovativen Analgosedierungskonzepten wurde in den letzten Jahren immer wieder verdeutlicht (Neunhoeffler et al., 2015, Simone et al., 2017, Poh et al., 2014, Motta et al., 2016, Brook et al., 1999, Sauer et al., 2020). Allerdings werden verschiedene Ansätze diskutiert. So erschienen beispielsweise tägliche Unterbrechungen der Sedierung bei Erwachsenen erfolgsversprechend, brachten aber bei Kindern kontroverse Ergebnisse hervor (Vet et al., 2016, Gupta et al., 2012). Versuche einer niedrigdosierten Naloxongabe zur Verringerung der Opiattoleranz zeigten bei Kindern keine bis geringe positive Effekte (Darnell et al., 2008, Cheung et al., 2007). Rotationen der Medikamente sind hingegen erfolgsversprechend und haben das Ziel, durch kürzere Besetzung der jeweiligen Rezeptoren zu geringeren Toleranzentwicklungen bei erhaltener Effektivität der Medikation zu führen (Vadalouca et al., 2008, Sanavia et al., 2019, Mondardini et al., 2014). Auch die Einführung von Pflegenden-gesteuerten Analgosedierungsprotokollen erbrachte vielversprechende Ergebnisse und wurde von mehreren Autoren empfohlen (Poh et al., 2014, Motta et al., 2016, Neunhoeffler et al., 2015, Simone et al., 2017, Brook et al., 1999).

Für die Kohorte dieser Studie wurde eine Unterbrechung der Medikation als nicht machbar angesehen, da dies das Risiko für Dislokationen der BT-Sonden erhöht hätte und die Kinder unter Umständen Schmerzen erlitten hätten. Die Einführung eines Pflegenden-gesteuerten Analgosedierungsprotokolls und auch die Rotation von Fentanyl auf Ketamin waren auf der Tübinger PICU bereits bekannt und hatten sich im Rahmen von vorherigen Studien als zielführende Ansätze erwiesen (Neunhoeffler et al., 2015, Neunhoeffler et al., 2017a). Beispielsweise brachte die Einführung des Analgosedierungsprotokolls bei postoperativen Kindern nach Korrektur ihrer Fallot-Tetralogie eine signifikant reduzierte Länge der PICU-Aufenthalte. Auch die kumulative Midazolamdosis sowie der Höchstwert der Midazolam- und Morphindosen konnten signifikant gesenkt werden (Hanser et al., 2020). Michel et al. kamen in einer weiteren Studie zu dem Schluss, es sei machbar und sicher, bei Neugeborenen und Säuglingen nach Herzoperationen mit Hilfe des Analgosedierungsprotokolls in modifizierter Form unter Aufrechterhaltung der Sedierungsziele den Gebrauch von Midazolam zu reduzieren. In der Bestrebung, den von uns behandelten Patienten die bestmögliche Versorgung zu bieten, entschieden wir uns für das hier vorgestellte Konzept.

4.2 Zusammenfassung des Analgosedierungskonzeptes und der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war, mit Hilfe des Analgosedierungskonzeptes die behandelten Kinder so zeitnah wie möglich nach Hause entlassen zu können, sodass die meist für 3 Wochen später geplante adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden konnte. Damit einhergehend wurde die Reduktion der möglichen Komplikationen der Behandlung und ein Entgegenwirken der Toleranzentwicklung des Opiats Fentanyl angestrebt. Um dies zu erreichen, sah unser Konzept eine Fentanylpause mit Wechsel von Fentanyl auf Ketamin am 6. postoperativen Tag während der BT vor. Dadurch sollten Opiatrezeptoren wieder sensitiviert werden, sodass bei der erneuten Umstellung auf Fentanyl vor der Extubation geringere Fentanyldosen als vor der Umstellung verabreicht werden konnten. Zusätzlich dazu wurde die Analgosedierungstiefe kontinuierlich von Seiten der Pflegenden überwacht und gesteuert, Präventionsmaßnahmen des Delirs wurden durchgeführt, ein Medikationsreduktionsplan eingehalten und Delir und Entzug überprüft.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass das Analgosedierungskonzept durchführbar und zielführend ist. Die Patienten benötigten nach der Opiatpause signifikant geringere Fentanyldosierungen als davor. Diese Dosierung konnte bis zur Extubation auf niedrigem Niveau gehalten werden. Alle Kinder wurden innerhalb von 48 Stunden nach Beendigung der BT erfolgreich extubiert. Mit Hilfe der verringerten Fentanyldosen wurde zudem eine zeitnahe Entlassung von der PICU auf Normalstation ermöglicht. Auch das übergeordnete Ziel, die plangemäße Durchführung der adjuvanten Chemotherapie, wurde in der großen Mehrzahl der Fälle erreicht. Bis auf 3 Patienten konnten alle Kinder innerhalb von 3 Wochen nach Therapieende nach Hause entlassen werden (Michel et al., 2020b).

Die Überwachungsscores COMFORT-B und NISS zeigten während der Behandlung und auch nach der Opiatpause trotz der reduzierten Fentanyldosis ausreichende Sedierungslevel an. Die Sedierungsziele der beiden Scores wurden somit eingehalten. Die Erhebung des BIS-Monitorings wurde allerdings inkonsequent durchgeführt. Das BIS-Monitoring sollte zur weiteren Überprüfung der Sedierungstiefe dienen, erwies sich aber in der Umsetzung als schwierig. Ein Grund hierfür könnte das junge Alter der Kinder darstellen. Das BIS-Monitoring benötigt in der Verwendung bei Kindern generell weiterer Forschung und speziell bei jüngeren Kindern zeigten sich Ungenauigkeiten, wie erhöhte BIS-Werte bei jüngeren Kindern im Vergleich mit älteren Kindern (Wang et al., 2019, Wodey

et al., 2005, Sciusco et al., 2017). Daher können die gemessenen und berichteten Schwankungen und Unzuverlässigkeit im BIS-Monitoring auf die Unstimmigkeiten des BIS-Monitors bei jüngeren Kindern zurückgeführt werden. Durchschnittlich befanden sich die Werte trotz der Schwankungen einen Großteil der Behandlung über im Zielbereich. Da die Sedierungsziele von COMFORT-B und NISS erreicht wurden, kann von einer adäquaten Sedierung der Kinder ausgegangen werden.

Diese Studie verfügt über keine Vergleichsgruppe, sodass der Therapieerfolg nicht vergleichend beurteilt werden kann. Allerdings liegt die Vermutung nahe, dass ohne die Opiatpause die für den gleichen therapeutischen Effekt nötige Fentanyldosis weiterhin angestiegen wäre, wie es in unserer Studie in den ersten Tagen der Fentanylverabreichung und auch in anderen Studien der Fall war (Anand et al., 2013, Michel et al., 2017). Da mit der Medikamentendosis auch die möglichen Komplikationsrisiken ansteigen, hätte dies sicherlich zu vermehrten Komplikationen und einer signifikant späteren Extubation und Entlassung von der PICU geführt (Anand et al., 2010, Michel et al., 2020b).

4.3 Auftreten von Entzug und Delir

Trotz unseres Protokolls beobachteten wir eine erhebliche Anzahl an Patienten mit Entzugssymptomen (41%) und Delirium (59%). Die in der Literatur angegebene Häufigkeit des Entzuges auf Kinderintensivstationen variiert stark, die Zahlen reichen von ca. 10% bis hin zu 57% (Birchley, 2009, Katz et al., 1994, Jenkins et al., 2007, Anand et al., 2010, Amigoni et al., 2017) und erreichen bei vorhandenen Risikofaktoren teils noch höhere Werte (Amigoni et al., 2017, Katz et al., 1994). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Entzuges wurden vor allem die kumulative Dosis (Amigoni et al., 2017, Birchley, 2009, Jenkins et al., 2007, Katz et al., 1994, Bowens et al., 2011, Ista et al., 2007, Ista et al., 2013) und die Dauer der Opiat und/oder Benzodiazepintherapie (Ista et al., 2013, Ista et al., 2007, Best et al., 2015, Amigoni et al., 2017, Anand et al., 2010, Birchley, 2009, Katz et al., 1994) festgestellt. Auch längere PICU- oder Krankenhausaufenthalte (Amigoni et al., 2017, Bowens et al., 2011), längere mechanische Beatmung (Amigoni et al., 2017, Bowens et al., 2011), jüngeres Alter (Anand et al., 2010), Schwere der Erkrankung (Anand et al., 2010), eine ECMO Therapie (Arnold et al., 1990, Best et al., 2015, Ista et al., 2007) und andere wurden als Risikofaktoren genannt.

In einer Studie litten bei mechanischer Beatmung mit einer Dauer von ≥ 5 Tagen 64,6% der Kinder unter Entzug (Amigoni et al., 2017). Katz et al. berichteten von einer 100%igen Wahrscheinlichkeit des Entzuges für Kinder, die eine Gesamtdosis von $>2500\mu\text{g/kg}$ Fentanyl oder eine Fentanylinfusionsdauer von über 9 Tagen erhalten hatten (Katz et al., 1994).

Auch die vorhandenen Studien zum Delirium auf PICUs beobachteten eine große Spannweite der Häufigkeit von recht geringen Werten um die 12% (Simone et al., 2017) bis hin zu hohen Werten um die 44% (Smith et al., 2017) mit noch höheren Werten bei Kindern mit Risikofaktoren (Traube et al., 2017b, Dervan et al., 2020, Alvarez et al., 2018, Meyburg et al., 2017, Calandriello et al., 2018). Ein erhöhtes Deliriumsrisiko wurde von mehreren Studien bei jüngeren Kindern (<5 , 2-5 oder <2 Jahren) festgestellt (Traube et al., 2017b, Smith et al., 2017, Alvarez et al., 2018, Silver et al., 2015, Meyburg et al., 2017, Traube et al., 2017a, Dervan et al., 2020), von anderen Studien jedoch bei älteren Kindern (Smeets et al., 2010, Schieveld et al., 2007). Im Hinblick auf den Aufnahmegrund beschrieb eine Studie die höchste Inzidenz des Delirs bei Kindern mit infektiöser oder inflammatorischer Erkrankung (Traube et al., 2017b), eine andere berichtete von einer hohen Inzidenz des Delirs bei postoperativen Kindern (65,5%), was ein erhöhtes Risiko in unserer Gruppe bedeuten könnte (Meyburg et al., 2017). In einer weiteren Studie wiesen postoperative Kinder allerdings geringere Deliriumsraten auf als andere Kinder (Dervan et al., 2020). Worin Einigkeit zu bestehen scheint, ist das deutlich vermehrte Auftreten des Delirs bei mechanischer Beatmung der Kinder (Alvarez et al., 2018, Silver et al., 2015, Traube et al., 2017a, Traube et al., 2017b, Simone et al., 2017, Smeets et al., 2010, Dervan et al., 2020, Calandriello et al., 2018). Auch eine kognitive Beeinträchtigung (Silver et al., 2015, Traube et al., 2017a, Dervan et al., 2020), die Benzodiazepingabe (Smith et al., 2017, Mody et al., 2018, Alvarez et al., 2018, Traube et al., 2017a, Traube et al., 2017b, Dervan et al., 2020) und längere PICU Aufenthalte (Traube et al., 2017b, Dervan et al., 2020) wurden als Risikofaktoren beschrieben.

Unter Miteinbezug der Risiken fanden sich höhere Deliriumsraten, wie z.B. eine Rate von 53% bei mechanisch beatmeten Kindern in einer multizentrischen Studie (Traube et al., 2017b). Dervan et al. berichteten sogar von 69% bei Kindern mit längerem PICU Auf-

enthalt (≥ 48 Stunden) und bei denjenigen mit Risikofaktoren wie kognitiver Beeinträchtigung und mechanischer Beatmung von $>90\%$ (Dervan et al., 2020).

Mit der schweren Grunderkrankung, der toxischen Chemotherapie und ausgedehnten Operation, der tiefen Sedierung, notwendigen mechanischen Beatmung, der Benzodiazepinverabreichung und dem langen PICU Aufenthalt trafen für die Kinder unserer Kohorte viele wichtige Risikofaktoren sowohl für Entzug als auch für Delir zu. Es handelte sich somit explizit um eine Hochrisikokohorte. Unsere Ergebnisse sind daher vergleichbar mit den in der Literatur angegebenen Resultaten für ähnliche Kohorten (Michel et al., 2020b).

4.3.1 Prävention des Entzuges

Zur Prävention des Entzuges erwiesen sich Medikationsausschleichprotokolle als wirkungsvoll, da abruptes oder zu schnelles Absetzen der verabreichten Analgosedativa vermehrte Entzugssymptome herbeiführen können. Bei Verwendung eines standardisierten Protokolls konnten die Entzugsraten gesenkt werden (Best et al., 2015, Fenn and Plake, 2017). Das bestmögliche Vorgehen ist allerdings aufgrund der verschiedenen Studiendesigns und des Mangels an randomisierten Studien nicht klar ersichtlich und die in der Literatur vorhandenen Berichte zum Absetzen der Medikationen unterscheiden sich deutlich. Von einigen Studien wurden standardisierte Protokolle verwendet, die sich jedoch von Studie zu Studie unterschieden, andere setzten die Medikamente abrupt ab oder nutzten weitere Mittel wie z.B. den Wechsel einer i.v. Verabreichung auf eine orale Variante oder eine Umstellung auf Medikamente wie u.a. Methadon (Best et al., 2015, Ista et al., 2007, Bowens et al., 2011, Franck et al., 2004, Fonsmark et al., 1999, Jenkins et al., 2007, Ista et al., 2013, Franck et al., 2012, Fenn and Plake, 2017). Die Studien, die Methadon verwendet hatten, sahen diesen Weg als vielversprechend an, standen aber vor einigen Unklarheiten bezüglich der Dosierung des Methadons (Bowens et al., 2011, Robertson et al., 2000, Siddappa et al., 2003, Best et al., 2015, Dervan et al., 2017). Eine Studie resultierte darin, dass der größte Risikofaktor für Entzug bei Kindern, die prophylaktisch Methadon erhalten hatten, eine inadäquate Dosierung des Methadons sei (Siddappa et al., 2003). Zudem wurde eine multimedikamentöse Sedierung als weiterer Risikofaktor für Entzug vermutet (Best et al., 2015). Trotz des Mangels an Evidenz zum Thema des

effektivsten Reduktionsplans geht die Entwicklung in Richtung von schnellen und weiterhin sicheren Ausschleichprotokollen (Bichaff et al., 2018).

Aufgrund des erwiesenen Nutzens von Reduktionsplänen wurde auch in dieser Studie ein solcher verwendet. Die Entscheidung bezüglich der Verwendung von Methadon fiel aufgrund der beschriebenen Argumente und der langen Halbwertszeit gegen die Nutzung von Methadon aus (Neunhoeffler et al., 2015). Stattdessen wurden die verabreichten Medikamente nach einem standardisierten, bereits in unserer Abteilung etablierten und bewährten Plan reduziert, welcher bei Auftreten von Entzugssymptomen pausiert und bei starkem Entzug verlängert werden konnte.

Laut einer vorangegangenen Studie auf der PICU der Universitätsklinik Tübingen mit Verwendung des Pflegenden-gesteuerten Analgosedierungsprotokolls bei postoperativen Patienten, jedoch ohne die Opiatpause, führte das Protokoll zur Reduktion der Benzodiazeping Gesamtdosis, aber nicht der Opiatgesamtdosis. Die Entzugsraten konnten dank des Protokolls signifikant gesenkt werden, allerdings ergab sich in der Gruppe der onkologischen Patienten und derjenigen nach Organtransplantation keine Reduktion des Entzuges (Neunhoeffler et al., 2017b). Daher ist es möglich, dass auch in der vorliegenden Studie bei den Kindern mit RMS die Häufigkeit des Entzuges durch das Analgosedierungsprotokoll nicht gesenkt werden konnte. Jedoch wurde noch zusätzlich die Opiatpause durchgeführt, die eine anschließende starke Reduktion der Fentanyl dosis erbrachte. Da die Medikamentendosis einen wichtigen Risikofaktor des Entzuges darstellt, liegt die Vermutung nahe, dass das hier verwendete Analgosedierungsprotokoll mit Opiatpause zu einer Entzugsreduktion beigetragen hat.

4.3.2 Prävention des Delirs

Laut den vorhandenen Empfehlungen zu Prävention und Management des Delirs sollten zugrundeliegende Faktoren wie Hypoxie, Schmerzen, metabolische Störungen und Medikamente wie Benzodiazepine detektiert und wenn möglich vermieden werden. Eine Reduktion der Umgebungs- und Störfaktoren wie grelles Licht, Lärm oder unbekannte Gerüche wird befürwortet, da diese zur Entwicklung eines Delirs beitragen. Dies kann beispielsweise durch Abschirmung der Kinder mittels Ohrenschutz und Augenschutz realisiert werden. Zudem hat sich die Einhaltung eines Tag-Nacht-Rhythmus als sinnvoll er-

wiesen (Bettencourt and Mullen, 2017, Calandriello et al., 2018, Simone et al., 2017, Pun et al., 2019). Zur Unterstützung der zirkadianen Rhythmik wird auf vielen PICUs Melatonin verabreicht, allerdings ist der erwünschte positive Effekt hiervon nicht evidenzbasiert. Da Melatonin über weitere positive Eigenschaften, u.a. neuroprotektive und antiinflammatorische Effekte verfügt und recht nebenwirkungsarm ist, wurde seine Verwendung bei Delir und mutmaßlichen Schlafstörungen angeraten (Calandriello et al., 2018). Zum weiteren Vorgehen nach der Extubation wird empfohlen die Kinder individuell zu begleiten, zu mobilisieren und zu aktivieren und Familienmitglieder in diesen Prozess miteinzubeziehen (Pun et al., 2019, Simone et al., 2017, Bettencourt and Mullen, 2017, Calandriello et al., 2018, Michel et al., 2020b).

Simone et al. berichteten von der Einführung multidisziplinärer Maßnahmen auf einer PICU. Diese beinhalteten u.a. Schulungen des Personals, Etablierung von täglichen Routinen für die Patienten, Miteinbezug der Eltern und Förderung eines familiären Umfeldes, ungestörter Schlaf zwischen 22 und 4 Uhr, Sedierungsprotokolle und eine frühe Mobilisierung. Daraufhin wurde eine Reduktion des Delirs von 19,3% auf 11,8% beobachtet, was ein vielversprechendes Ergebnis bedeutet und somit die Empfehlungen bekräftigt (Simone et al., 2017).

Neben den nicht-pharmakologischen Mitteln sind auch pharmakologische Möglichkeiten zur Behandlung des Delirs bei Kindern verfügbar. Diese werden jedoch nur als Ultima Ratio eingesetzt und werden zulassungsüberschreitend angewandt („Off-Label-Use“). Typische und atypische Antipsychotika können verwendet werden. Haloperidol wurde erfolgreich eingesetzt, jedoch aufgrund seines Nebenwirkungsprofils größtenteils von anderen Mitteln abgelöst. Olanzapin, Risperidon und Quetiapin sind zur Zeit die Mittel der Wahl (Calandriello et al., 2018, Turkel and Hanft, 2014, Turkel, 2017).

Mit diesem Wissen wurden die Empfehlungen in unserem Protokoll weitestgehend berücksichtigt. Das regelmäßige Screening erfolgte, Maßnahmen wie Ohrenschutz, gedämmtes Licht, Miteinbezug der Familie, frühe Mobilisierung und Orientierung, Schaffung einer gewohnten Umgebung etc. wurden durchgeführt. Allerdings wurde den Kindern trotz erhöhtem Risiko eines Delirs das Benzodiazepin Midazolam verabreicht, um eine tiefe Analgosedierung zu erreichen und die Gefahr der Sondendislokation weitestmöglich zu senken. Um die Midazolamwirkung zu ergänzen und die Dosierung so gering

wie möglich zu halten, wurden zusätzlich Clonidin und Chloralhydrat verabreicht (Neunhoffer et al., 2015).

Midazolam ist ein auf PICUs häufig verwendetes Benzodiazepin. Es ist ein effektives Mittel, um eine antegrade Amnesie zu induzieren, ohne vorher gelerntes zu beeinträchtigen. Seine Verwendung wurde für die Mehrzahl der kritisch kranken Kinder empfohlen (Playfor et al., 2006). Die Studienlage zu einem Ersatzmedikament anstelle des Midazolams bei Kindern ist mangelhaft und auch die Alternativen sind nicht risikofrei (Dervan et al., 2020). Hayden et al. versuchten in einer Metaanalyse den Nutzen von α_2 -Agonisten (Clonidin und Dexmedetomidin) zur Sedierung bei Kindern im Vergleich mit Midazolam zu beurteilen. Aufgrund des Mangels an größeren randomisierten Studien konnte jedoch zu diesem Thema keine klare Aussage getroffen werden (Hayden et al., 2016).

Möglicherweise wäre eine Benzodiazepinpause, ähnlich der in unserem Protokoll durchgeführten Opiatpause machbar. Eine Studie, in der bei langfristig mechanisch beatmeten Kindern von Midazolam auf Gammahydroxybuttersäure rotiert wurde, berichtete von Schwierigkeiten in der Umsetzung bei den meisten Kindern (Michel et al., 2019). Eine andere aktuelle Studie beschrieb ein Rotationsprotokoll, in welchem sowohl Opiat als auch Benzodiazepin rotiert wurden. Dies zeigte vielversprechende Ergebnisse, allerdings war die Compliance sehr gering, sodass das Protokoll bei den meisten Patienten nicht korrekt durchgeführt wurde. Das Auftreten von Delir wurde nicht überprüft (Sanavia et al., 2019). Daher können basierend auf dieser Studie nicht ausreichend Rückschlüsse gezogen werden. Weitere Studien zur Klärung der offenen Fragen werden benötigt.

4.4 Möglichkeiten zur Vermeidung der Analgosedierung

Grundsätzlich wäre die Vermeidung der langfristigen tiefen Sedierung und neuromuskulären Blockade optimal. Die Pariser Gruppe, die die PDR-BT bei RMS Patienten durchführt, kann dies ohne tiefe Analgosedierung leisten. Eine leichte Sedierung der Kinder erfolgt nur bei Bedarf (Chargari et al., 2017a, Martelli et al., 2016, Martelli et al., 2009, Chargari et al., 2017b). Allerdings ist die Verfügbarkeit der PDR-BT in Europa eingeschränkt und diese Art der BT erfordert spezielle Konditionen. So müssen die Kinder während der gesamten Prozedur an einen Afterloader angeschlossen bleiben und mit einer strikten Besuchsregelung isoliert werden (Chargari et al., 2017b, Castagnetti et al., 2019).

Prinzipiell wäre auch die Durchführung der HDR-BT ohne tiefe Analgosedierung möglich. Allerdings erfordert dieses Konzept eine verlässliche Kooperation von Seiten der Patienten, was in einer Kohorte mit einem Durchschnittsalter von ca. 40 Monaten kaum möglich ist (Michel et al., 2020b). Da die einzelnen Bestrahlungsdosen der HDR-BT deutlich höher sind als die Impulse der PDR-BT, könnte eine Dislokation der Sonden im Falle der HDR-BT zu schwerwiegenden Gewebsschäden führen (Fuchs et al., 2016). Dieses Risiko konnte daher im Tübinger Konzept nicht eingegangen werden. Zusätzlich dazu wurden im Pariser Konzept Tumorresektionen mit makroskopischem Residuum akzeptiert (R2) und keine komplexen Blasenrekonstruktionen vorgenommen. Ein gewisser Spielraum der BT-Sonden konnte daher toleriert werden. In Tübingen hingegen wurde eine Resektion ohne mikroskopisches Residuum angestrebt (R0), was rekonstruktive Prozeduren nach sich zog. Auch dies erforderte die Erhaltung der exakten Positionierung der BT-Sonden (Schmidt et al., 2020, Michel et al., 2020b, Chargari et al., 2017a). Die französische Gruppe berichtete von 2 Patienten, welche die BT-Sonden vor Therapieende herauszogen und von einem Patienten, bei welchem seine vier Sonden über 18, 17, 10 und 5 mm verrutscht waren. Von den restlichen Patienten wurde erwähnt, dass sich die Sonden nicht oder um <5mm verschoben (Chargari et al., 2017a, Chargari et al., 2017b). Solche ungünstigen Ereignisse kamen in der Tübinger Kohorte nicht vor.

4.5 Unterschiede der Konzepte von Paris und Tübingen

Die beiden Herangehensweisen unterschieden sich außer der verwendeten BT-Form, dem Resektionsausmaß und der Notwendigkeit der tiefen Analgosedierung unter anderem in den verabreichten Bestrahlungsdosierungen und dem postoperativen BT-Beginn. Die mittlere Bestrahlungsdosis der PDR-BT betrug 60Gy, während die der HDR-BT bei 36Gy lag. Die französische Gruppe räumte ihren Patienten eine Erholungszeit von 5-7 Tagen nach der Operation ein. Im Tübinger Setting wurde die Behandlung bereits am 2. postoperativen Tag begonnen, um die beatmungsassoziierten Komplikationen und die Kosten möglichst gering zu halten und um möglichst schnell die adjuvante Chemotherapie anschließen zu können (Fuchs et al., 2016, Castagnetti et al., 2019, Chargari et al., 2017b).

4.6 Ergebnisse der BT-Behandlungen in Paris und Tübingen

Welche der beiden Varianten im Gesamtüberblick für die einzelnen Patienten besser geeignet ist, ist schwierig abzuschätzen, unter anderem aufgrund der kleinen Patientenkohorten und der verschiedenen weitläufigen Vor- und Nachteile, die sich jeweils ergeben. Zudem liegen bisher noch nicht genügend Ergebnisse, vor allem in der Langzeitbeobachtung, vor. Weitere Berichterstattungen der Zentren werden benötigt. Zum jetzigen Zeitpunkt wurden von der Pariser Gruppe die meisten Studien bezüglich des Outcomes veröffentlicht. Eine große Studie beinhaltete alle Patienten mit BT-Behandlung, unabhängig vom Typus (LDR- oder PDR-BT). In einer Kohorte von 100 Patienten betrug darin das abgeschätzte 5 Jahres-Gesamtüberleben 91% und das 5 Jahres-EFS 84%. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (nach durchschnittlich 64 Monaten) waren 94 Patienten am Leben. Bei 12 Patienten waren Rezidive festgestellt worden. Folgeerscheinungen wie Harntröpfeln, nächtliche Inkontinenz, Notwendigkeit der Katheterisierung, verringerte Blasenkapazität, leichte Niereninsuffizienz und rektale, urethrale oder vaginale Stenosen wurden bei einigen Patienten beobachtet. Ein Patient berichtete von erektilen Schwierigkeiten. Eine große Anzahl der Patienten präsentierte sich mit normaler täglicher Kontinenz. 5 Patienten benötigten eine sekundäre Zystektomie (zwei aufgrund eines Rezidivs und drei aufgrund von nicht funktionsfähigen Blasen) (Chargari et al., 2017a).

Die 32 Patienten, die eine PDR-BT erhalten hatten, waren zum Zeitpunkt der Berichterstattung alle rezidivfrei. Die durchschnittlich letzte Nachuntersuchung lag dabei jedoch nur bei 14,5 Monaten nach Beendigung der BT. Folgeerscheinungen wie Proktitis, rektale Blutungen, Blasenblutungen, Blasenkrämpfe und Harntröpfeln wurden beobachtet. 13% der Patienten litten unter einer drittgradigen Hydronephrose und ein Mädchen unter einer vaginalen Stenose. Laut den jeweiligen Eltern hatten alle Jungen ab einem Alter von 4 Jahren normale Erektionen (Chargari et al., 2017b).

In einer Gruppe von 11 in Tübingen behandelten Patienten waren bei der letzten Nachuntersuchung, durchschnittlich nach 18 Monaten, alle Kinder am Leben. Bei einem Kind wurde ein Rezidiv festgestellt, welches durch Reexzision erfolgreich behandelt werden konnte. Alle anderen Kinder befanden sich in der ersten kompletten Remission. 4 Kinder erlitten kurzfristige Komplikationen, welche laut der Clavien-Dindo-Klassifikation als Grad 1 gewertet und daher konservativ behandelt wurden (eine Urethraleckage bei 3 Kindern und eine Rektumperforation durch eine BT-Sonde bei einem Kind). Ein verringertes

Blasenvolumen ohne signifikante Blasendruckerhöhung und die Notwendigkeit einer Behandlung mit Anticholinergika traten bei wenigen Kindern auf. Bei einem weiteren Kind wurde aufgrund einer Tumorausbreitung in den Blasenhalss eine kontinente Harnableitung hergestellt. Ein Kind entwickelte eine neurogene Blase, was die Schaffung eines Mitrofanoff-Stomas erforderlich machte. Das berechnete 3-Jahres-EFS betrug 75% (Fuchs et al., 2016).

4.7 BT als Therapieoption des RMS

Generell zeichnet sich ab, dass die BT bei der Behandlung von Kindern mit urogenitalem und perianalem RMS gute Ergebnisse erzielt und nebenwirkungsärmer ist als die externe Bestrahlung, welche eine hohe Anzahl an funktionslosen oder funktionsgestörten Blasen herbeiführt (Saltzman and Cost, 2018). In der IRS-IV-Studie konnte die Blase zwar bei 55 rezidivfreien Kindern erhalten werden, jedoch bei nur 36 der 55 mit normaler Blasenfunktion. Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten überlebten somit 40% rezidivfrei und mit normaler Blasenfunktion. Die durchschnittliche letzte Nachuntersuchung lag bei 6,1 Jahren. Spätere Langzeitfolgeschäden der externen Bestrahlung können nicht ausgeschlossen werden (Arndt et al., 2004).

Die Vermeidung einer Bestrahlung gefährdet jedoch das rezidivfreie Überleben der Patienten. Im Vergleich der blasenerhaltenden Vorgehensweisen (mit Bestrahlung) und der radikalen Zystektomie kamen Castagnetti et al. zu dem Schluss, dass eine verlässliche lokale Kontrolle nur mit Hilfe von Bestrahlung erreicht werden könne. Aufgrund der Risiken seien Strategien zur zielgerichteten Bestrahlung, wie BT oder Protonenbestrahlung geeignete Mittel, um die mit der Bestrahlung einhergehende langfristige Morbidität zu reduzieren (Castagnetti et al., 2019).

Um Alternativen der konventionellen Bestrahlung zu finden, verglichen Heinzelmann et al. BT, optimierte intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und Protonenbestrahlung. Sie beobachteten eine Reduktion der Belastung des Rektums durch Protonenbestrahlung (um 2/3) und BT (um 1/3) bei guter Normalgewebeschonung aller drei Möglichkeiten. Somit seien BT und Protonenbestrahlung bezüglich der Rektum- und Wachstumsfugenschonung der IMRT überlegen. Die BT sei der Protonenbestrahlung bei adäquat ausgewählten Tumoren ebenbürtig (Heinzelmann et al., 2011).

Auch Saltzman und Cost beschrieben die Protonentherapie und BT als vielversprechende, nebenwirkungsärmere Möglichkeiten. Prospektive und langfristige Studien seien notwendig, um dies zu bestätigen (Saltzman and Cost, 2018).

4.8 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen, welche die Aussagekraft einschränken und die Wahrscheinlichkeit für Störfaktoren erhöhen. Bedeutende Limitationen sind die kleine Gruppengröße und der retrospektive Aufbau der Studie. Außerdem wurde die Studie nur an einem Zentrum durchgeführt. Die Ergebnisse des Analgosedierungsprotokolls konnten mit keiner Kontrollgruppe verglichen werden, was eine wichtige Einschränkung der Aussagekraft mit sich bringt (Michel et al., 2020b).

Eine weitere Limitation besteht in der Verwendung des COMFORT-B Scores bei Kindern mit neuromuskulärer Blockade, da dieser Score für eine solche Kohorte nicht validiert ist. Aufgrund des Mangels an Alternativen wurde dieser Score dennoch eingesetzt, allerdings mit einem modifiziertem Zielbereich. Zusätzlich dazu wurden der NISS Score und ein BIS Monitoring genutzt. Das Ziel der Kombination der drei Mittel war, dazu in der Lage zu sein, trotz der neuromuskulären Blockade der Kinder die Sedierungstiefe verlässlich zu erkennen (Michel et al., 2020b). Jedoch wurde das BIS-Monitoring inkonsequent durchgeführt und die erhobenen Ergebnisse variierten zwischen den einzelnen Messungen stark. Dadurch wurden letztendlich hauptsächlich NISS und COMFORT-B zur Überwachung der Sedierung verwendet. Diese Überwachungsmethoden wurden bei allen Kindern konsequent erhoben und zeigten gute Ergebnisse an. Auch wenn die Ergebnisse des COMFORT-Bs während des Zeitraums der neuromuskulären Blockade anfechtbar sind, so wurde dank des NISS sichergestellt, dass die Pflegenden mit ihrer langjährigen Erfahrung die Kinder für adäquat sediert befanden.

Zu diesen Limitationen kommen weitere Störfaktoren hinzu, welche die Ergebnisse beeinflussen könnten. Da die Datensammlung über 5,5 Jahre erfolgte, ist nicht auszuschließen, dass z.B. die generelle Verbesserung in der Patientenversorgung das Therapiekonzept positiv beeinflusst hat.

Auch wenn die beschriebenen Einschränkungen vorliegen, konnten in dieser Studie alle Patienten dank des zielgerichteten Analgosedierungsprotokolls anhand eines standardi-

sierten Konzeptes behandelt werden. Dies ist als ein deutlicher Vorteil zu werten. Das Konzept wurde an einem limitierten Patientenkollektiv angewandt, weswegen nicht mit Sicherheit gefolgert werden kann, ob das Protokoll auch auf andere Patientengruppen übertragbar ist. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass Teile des Protokolls, wie das regelmäßige Scoring der Sedierungstiefe, des Entzuges und Deliriums, die Erstellung eines Medikationsausschleichplans und die Präventionsmaßnahmen des Delirs, bei allen PICU Patienten angewandt werden können (Michel et al., 2020b). Der Nutzen davon wurde bereits in weiteren Studien demonstriert (Neunhoeffler et al., 2015, Michel et al., 2020a, Neunhoeffler et al., 2017b). Außerdem könnten Patienten mit anderen Erkrankungen und ähnlich langer zeitdefinierter tiefer Sedierung von einem vergleichbaren Protokoll profitieren (Michel et al., 2020b).

4.9 Schlussfolgerung

Diese Arbeit verdeutlicht, dass ein standardisiertes Pflegenden-gesteuertes Analgosedierungsprotokoll mit Opiatpause während einer Periode der langfristigen tiefen Sedierung und neuromuskulären Blockade durchführbar und zielführend ist. Die Opiatdosierung konnte nach der Opiatpause signifikant verringert werden. Zeitnahe Extubationen, Entlassungen von der PICU und von Normalstation nach Hause, sowie in der Mehrzahl der Fälle die Einhaltung des angestrebten zeitlichen Rahmens bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie wurden ermöglicht. Unter diesem Regime kam es in unserem Kollektiv bei keinem Patienten zur akzidentellen Dislokation einer BT-Sonde. Um den Therapieerfolg abschließend beurteilen zu können, müssen die Ergebnisse dieser Untersuchung noch an größeren Patientenzahlen bestätigt werden. Die vorliegende Studie bestätigt die Praktikabilität und die mögliche Bedeutung des hier vorgestellten Ansatzes.

Zudem sind Scoring Systeme zur Überwachung der Analgosedierung und von Entzug und Delir, Medikationsausschleichpläne und Präventionsmaßnahmen des Delirs, wie in dieser Studie durchgeführt, essenziell. Sie sollten speziell in Hochrisiko-Kohorten von Patienten, die langfristige mechanische Beatmung und Intensivmedizinische Betreuung benötigen, konsequent angewandt werden. Die Maßnahmen verhelfen zu Detektion, Prävention und Behandlung der Entzugssymptome und des Delirs sowie zur Verringerung der mit einer inadäquaten Analgosedierung einhergehenden Komplikationen.

5 Zusammenfassung

Das Rhabdomyosarkom ist der häufigste solide Weichteiltumor im Kindesalter. Für pädiatrische urogenitale und perianale Rhabdomyosarkome stehen verschiedene Behandlungskonzepte zur Verfügung. Eines davon beinhaltet die chemotherapeutische Therapie mit anschließender operativer Resektion und High-dose-rate Brachytherapie. Um die Sicherheit der Brachytherapie-sonden zu gewährleisten, erhalten die Patienten während der Brachytherapieperiode von 10 Tagen eine tiefe Analgosedierung mit neuromuskulärer Blockade. Die benötigten hohen Opiat- und Benzodiazepindosen wiederum stellen ein Risiko für verlängerte mechanische Ventilation, Beatmungsprobleme, Entzug, Delirium und längere Kinderintensiv- und Krankenhausaufenthalte dar. Ziele dieser Studie waren eine zeitnahe Entlassung der Kinder nach Hause (für den termingerechten Beginn der adjuvanten Chemotherapie 3 Wochen nach der Brachytherapie) und die Verringerung der Medikamentendosierungen, sowie der Komplikationen. Das Analgosedierungsprotokoll beinhaltete eine Pflegenden-gesteuerte Analgosedierung mit Monitoring von Schmerz- und Sedierungstiefe, Prävention und Überwachung von Entzug und Delir und einen temporären Wechsel des Opiats Fentanyl auf Ketamin am 6. postoperativen Tag. Die Rückumstellung auf Fentanyl erfolgte kurz vor der Extubation.

Diese retrospektive Studie wurde auf der Kinderintensivstation der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Kinder mit urogenitalem oder perianalem Rhabdomyosarkom, die sich einer Tumorresektion mit anschließender Brachytherapie unterzogen, wurden anhand des standardisierten Protokolls behandelt. Die Dosierungen von Fentanyl, Midazolam und Clonidin, sowie die Zeit bis zur Extubation, die Länge des Aufenthaltes auf der Kinderintensiv- und auf Normalstation, sowie das Auftreten von Entzugssymptomen und Delir wurden evaluiert.

Es wurden 22 Kinder, die zwischen Januar 2012 und Juli 2019 behandelt wurden, in diese Studie eingeschlossen. Bei allen Kindern wurde die Rotation des Fentanyls mit Ketamin durchgeführt. Die benötigten Fentanyl-dosierungen waren nach der Rotation signifikant geringer als davor ($1,5 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/h}$ versus $3,4 \pm 0,8 \mu\text{g/kg/h}$; $p < 0,001$). Mittels des Monitorings konnten adäquate Analgosedierungstiefen festgestellt werden. Die Extubation

erfolgte $21,6 \pm 13,5$ Stunden nach der letzten Brachytherapiesitzung. Die Patienten konnten $58,4 \pm 30,3$ Stunden nach Extubation von der Kinderintensivstation auf Normalstation entlassen werden. Es vergingen $16,4 \pm 5,9$ Tage nach der letzten Brachytherapie bis zur Entlassung der Kinder nach Hause. 86,4% der Kinder konnten im angestrebten Zeitraum von 3 Wochen nach Hause entlassen werden. Bei 9 Patienten (41%) traten Entzugssymptome auf und bei 13 Patienten (59%) ein Delir.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein standardisiertes Analgosedierungsprotokoll mit Opiatpause, Scoring-Systemen zur Überwachung der Analgosedierung sowie Entzug und Delir, einem Medikationsreduktionsplan und Präventionsmaßnahmen des Delirs durchführbar und zielführend ist. In unserer Studie war eine zeitnahe Extubation der Patienten nach Beendigung der Brachytherapie und anschließende Verlegung der Kinder auf Normalstation möglich. Die große Mehrheit der Kinder konnte innerhalb des angestrebten Zeitraumes nach Hause entlassen werden. Wir sind überzeugt, dass dieses Therapiekonzept zu einer Verringerung der mit einer langfristigen tiefen Sedierung verknüpften Komplikationen, zur erfolgreichen früheren Extubation und Entlassung von der Kinderintensivstation und damit zur zeitgerechten Fortführung der adjuvanten Chemotherapie in diesem komplexen Patientenkollektiv beitragen kann.

6 Literaturverzeichnis

- AGARAM, N. P., CHEN, C. L., ZHANG, L., LAQUAGLIA, M. P., WEXLER, L. & ANTONESCU, C. R. 2014. Recurrent MYOD1 mutations in pediatric and adult sclerosing and spindle cell rhabdomyosarcomas: evidence for a common pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer*, 53, 779-87.
- ALVAREZ, R. V., PALMER, C., CZAJA, A. S., PEYTON, C., SILVER, G., TRAUBE, C., MOURANI, P. M. & KAUFMAN, J. 2018. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *J Pediatr*, 195, 206-212.
- AMBUEL, B., HAMLETT, K. W., MARX, C. M. & BLUMER, J. L. 1992. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*, 17, 95-109.
- AMIGONI, A., MONDARDINI, M. C., VITTADELLO, I., ZAGLIA, F., ROSSETTI, E., VITALE, F., FERRARIO, S., SAVRON, F., COFFARO, G., BRUGNARO, L., AMATO, R., WOLFLER, A. & FRANCK, L. S. 2017. Withdrawal Assessment Tool-1 Monitoring in PICU: A Multicenter Study on Iatrogenic Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*, 18, e86-e91.
- ANAND, K. J., CLARK, A. E., WILLSON, D. F., BERGER, J., MEERT, K. L., ZIMMERMAN, J. J., HARRISON, R., CARCILLO, J. A., NEWTH, C. J., BISPING, S., HOLUBKOV, R., DEAN, J. M. & NICHOLSON, C. E. 2013. Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study. *Pediatr Crit Care Med*, 14, 27-36.
- ANAND, K. J., WILLSON, D. F., BERGER, J., HARRISON, R., MEERT, K. L., ZIMMERMAN, J., CARCILLO, J., NEWTH, C. J., PRODHAN, P., DEAN, J. M., NICHOLSON, C., EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD, H. & HUMAN DEVELOPMENT COLLABORATIVE PEDIATRIC CRITICAL CARE RESEARCH, N. 2010. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*, 125, e1208-25.
- ARNDT, C., RODEBERG, D., BREITFELD, P. P., RANEY, R. B., ULLRICH, F. & DONALDSON, S. 2004. Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from intergroup rhabdomyosarcoma study iv. *J Urol*, 171, 2396-403.
- ARNDT, C. A. 2013. Risk stratification of rhabdomyosarcoma: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 415-9.
- ARNOLD, J. H., TRUOG, R. D., ORAV, E. J., SCAVONE, J. M. & HERSHENSON, M. B. 1990. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology*, 73, 1136-40.
- AVIDOR-REISS, T., NEVO, I., SAYA, D., BAYEWITCH, M. & VOGEL, Z. 1997. Opiate-induced adenylyl cyclase superactivation is isozyme-specific. *J Biol Chem*, 272, 5040-7.
- BARR, F. G. 1997. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19, 483-91.
- BARR, J., FRASER, G. L., PUNTILLO, K., ELY, E. W., GELINAS, C., DASTA, J. F., DAVIDSON, J. E., DEVLIN, J. W., KRESS, J. P., JOFFE, A. M., COURSin, D. B., HERR, D. L., TUNG, A., ROBINSON, B. R., FONTAINE, D. K., RAMSAY, M. A., RIKER, R. R., SESSLER, C. N., PUN, B., SKROBIK, Y. & JAESCHKE, R. 2013. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 41, 263-306.
- BEST, K. M., BOULLATA, J. I. & CURLEY, M. A. 2015. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: a systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med*, 16, 175-83.
- BETTENCOURT, A. & MULLEN, J. E. 2017. Delirium in Children: Identification, Prevention, and Management. *Crit Care Nurse*, 37, e9-e18.

- BICHAFF, P., SETANI, K. T., MOTTA, E. H. G., DELGADO, A. F., CARVALHO, W. B. & LUGLIO, M. 2018. Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 64, 909-915.
- BIRCHLEY, G. 2009. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care*, 14, 26-37.
- BOWENS, C. D., THOMPSON, J. A., THOMPSON, M. T., BREITZKA, R. L., THOMPSON, D. G. & SHEERAN, P. W. 2011. A trial of methadone tapering schedules in pediatric intensive care unit patients exposed to prolonged sedative infusions. *Pediatr Crit Care Med*, 12, 504-11.
- BRIDGE, J. A., LIU, J., QUALMAN, S. J., SUIJKERBUIJK, R., WENGER, G., ZHANG, J., WAN, X., BAKER, K. S., SORENSEN, P. & BARR, F. G. 2002. Genomic gains and losses are similar in genetic and histologic subsets of rhabdomyosarcoma, whereas amplification predominates in embryonal with anaplasia and alveolar subtypes. *Genes Chromosomes Cancer*, 33, 310-21.
- BROOK, A. D., AHRENS, T. S., SCHAIFF, R., PRENTICE, D., SHERMAN, G., SHANNON, W. & KOLLEF, M. H. 1999. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 27, 2609-15.
- CALANDRIELLO, A., TYLKA, J. C. & PATWARI, P. P. 2018. Sleep and Delirium in Pediatric Critical Illness: What Is the Relationship? *Med Sci (Basel)*, 6.
- CARNEVALE, F. A. & RAZACK, S. 2002. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*, 3, 177-180.
- CASTAGNETTI, M., HERBST, K. W. & ESPOSITO, C. 2019. Current treatment of pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma (bladder preserving vs. radical cystectomy). *Curr Opin Urol*, 29, 487-492.
- CAVAZZANA, A. O., SCHMIDT, D., NINFO, V., HARMS, D., TOLLOT, M., CARLI, M., TREUNER, J., BETTO, R. & SALVIATI, G. 1992. Spindle cell rhabdomyosarcoma. A prognostically favorable variant of rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*, 16, 229-35.
- CHARGARI, C., DEUTSCH, E., BLANCHARD, P., GOUY, S., MARTELLI, H., GUERIN, F., DUMAS, I., BOSSI, A., MORICE, P., VISWANATHAN, A. N. & HAIE-MEDER, C. 2019. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*, 69, 386-401.
- CHARGARI, C., HAIE-MEDER, C., GUERIN, F., MINARD-COLIN, V., DE LAMBERT, G., MAZERON, R., ESCANDE, A., MARSOLAT, F., DUMAS, I., DEUTSCH, E., VALTEAU-COUANET, D., AUDRY, G., OBERLIN, O. & MARTELLI, H. 2017a. Brachytherapy Combined With Surgery for Conservative Treatment of Children With Bladder Neck and/or Prostate Rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 98, 352-359.
- CHARGARI, C., MARTELLI, H., GUERIN, F., BACORRO, W., DE LAMBERT, G., ESCANDE, A., MINARD-COLIN, V., DUMAS, I., DEUTSCH, E. & HAIE-MEDER, C. 2017b. Pulsed-dose rate brachytherapy for pediatric bladder prostate rhabdomyosarcoma: Compliance and early clinical results. *Radiother Oncol*, 124, 285-290.
- CHEUNG, C. L., VAN DIJK, M., GREEN, J. W., TIBBOEL, D. & ANAND, K. J. 2007. Effects of low-dose naloxone on opioid therapy in pediatric patients: a retrospective case-control study. *Intensive Care Med*, 33, 190-4.
- CRIST, W., GEHAN, E. A., RAGAB, A. H., DICKMAN, P. S., DONALDSON, S. S., FRYER, C., HAMMOND, D., HAYS, D. M., HERRMANN, J., HEYN, R. & ET AL. 1995. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*, 13, 610-30.
- CRIST, W. M., ANDERSON, J. R., MEZA, J. L., FRYER, C., RANEY, R. B., RUYMANN, F. B., BRENNEMAN, J., QUALMAN, S. J., WIENER, E., WHARAM, M., LOBE, T., WEBBER, B., MAURER, H. M. & DONALDSON, S. S. 2001. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*, 19, 3091-102.

- CRUCIS, A., RICHER, W., BRUGIERES, L., BERGERON, C., MARIE-CARDINE, A., STEPHAN, J. L., GIRARD, P., CORRADINI, N., MUNZER, M., LACOUR, B., MINARD-COLIN, V., SARNACKI, S., RANCHERE-VINCE, D., ORBACH, D. & BOURDEAUT, F. 2015. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatr Blood Cancer*, 62, 1733-8.
- DAGHER, R. & HELMAN, L. 1999. Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist*, 4, 34-44.
- DANTONELLO, T. M., INT-VEEN, C., WINKLER, P., LEUSCHNER, I., SCHUCK, A., SCHMIDT, B. F., LOCHBUEHLER, H., KIRSCH, S., HALLMEN, E., VEIT-FRIEDRICH, I., BIELACK, S. S., NIGGLI, F., KAZANOWSKA, B., LADENSTEIN, R., WIEBE, T., KLINGEBIEL, T., TREUNER, J. & KOSCIELNIAK, E. 2008. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*, 26, 406-13.
- DARNELL, C. M., THOMPSON, J., STROMBERG, D., ROY, L. & SHEERAN, P. 2008. Effect of low-dose naloxone infusion on fentanyl requirements in critically ill children. *Pediatrics*, 121, e1363-71.
- DASGUPTA, R., FUCHS, J. & RODEBERG, D. 2016. Rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg*, 25, 276-283.
- DASGUPTA, R. & RODEBERG, D. A. 2012. Update on rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg*, 21, 68-78.
- DERVAN, L. A., DI GENNARO, J. L., FARRIS, R. W. D. & WATSON, R. S. 2020. Delirium in a Tertiary PICU: Risk Factors and Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*, 21, 21-32.
- DERVAN, L. A., YAGHMAI, B., WATSON, R. S. & WOLF, F. M. 2017. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*, 27, 228-239.
- DONALDSON, S. S. & ANDERSON, J. R. 2005. Rhabdomyosarcoma: many similarities, a few philosophical differences. *J Clin Oncol*, 23, 2586-7.
- DORFMAN, T. L., SUMAMO SCHELLENBERG, E., REMPEL, G. R., SCOTT, S. D. & HARTLING, L. 2014. An evaluation of instruments for scoring physiological and behavioral cues of pain, non-pain related distress, and adequacy of analgesia and sedation in pediatric mechanically ventilated patients: A systematic review. *Int J Nurs Stud*, 51, 654-76.
- ERSTAD, B. L. & PATANWALA, A. E. 2016. Ketamine for analgosedation in critically ill patients. *J Crit Care*, 35, 145-9.
- FENN, N. E., 3RD & PLAKE, K. S. 2017. Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*, 37, 1458-1468.
- FERRARI, A. & CASANOVA, M. 2005. Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 5, 283-94.
- FERRARI, A., MICELI, R., MEAZZA, C., CASANOVA, M., FAVINI, F., MOROSI, C., TRECATE, G., MARCHIANO, A., LUKSCH, R., CEFALO, G., TEREZIANI, M., SPREAFICO, F., POLASTRI, D., PODDA, M., CATANIA, S., SCHIAVELLO, E., GIANNATEMPO, P., GANDOLA, L., MASSIMINO, M. & MARIANI, L. 2010. Comparison of the prognostic value of assessing tumor diameter versus tumor volume at diagnosis or in response to initial chemotherapy in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*, 28, 1322-8.
- FISHER, D. M. 1999. Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*, 83, 58-64.
- FONSMARK, L., RASMUSSEN, Y. H. & CARL, P. 1999. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med*, 27, 196-9.
- FRANCK, L. S., NAUGHTON, I. & WINTER, I. 2004. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs*, 20, 344-51.
- FRANCK, L. S., SCOPPETTUOLO, L. A., WYPIJ, D. & CURLEY, M. A. 2012. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*, 153, 142-8.

- FUCHS, J., PAULSEN, F., BLEIF, M., LAMPRECHT, U., WEIDNER, N., ZIPS, D., NEUNHOEFFER, F. & SEITZ, G. 2016. Conservative surgery with combined high dose rate brachytherapy for patients suffering from genitourinary and perianal rhabdomyosarcoma. *Radiother Oncol*, 121, 262-267.
- GHALI, M. H., YOO, K. Y., FLANNERY, J. T. & DUBROW, R. 1992. Association between childhood rhabdomyosarcoma and maternal history of stillbirths. *Int J Cancer*, 50, 365-8.
- GHONEIM, M. M. & MEWALDT, S. P. 1990. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology*, 72, 926-38.
- GLASER, A. W., NICHOLSON, J. C., POLANCO, A. & PHILLIPS, B. 2018. Melatonin in children with cancer. *Bmj*, 363, k5164.
- GRUFFERMAN, S., RUYMANN, F., OGNJANOVIC, S., ERHARDT, E. B. & MAURER, H. M. 2009. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 1271-6.
- GRUFFERMAN, S., SCHWARTZ, A. G., RUYMANN, F. B. & MAURER, H. M. 1993. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control*, 4, 217-24.
- GRUFFERMAN, S., WANG, H. H., DELONG, E. R., KIMM, S. Y., DELZELL, E. S. & FALLETTA, J. M. 1982. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst*, 68, 107-13.
- GUPTA, K., GUPTA, V. K., JAYASHREE, M. & SINGHI, S. 2012. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med*, 13, 131-5.
- GURRIA, J. P. & DASGUPTA, R. 2018. Rhabdomyosarcoma and Extrasosseous Ewing Sarcoma. *Children (Basel)*, 5.
- HANSER, A., NEUNHOEFFER, F., HAYER, T., HOFBECK, M., SCHLENSAK, C., MUSTAFI, M., KUMPF, M. & MICHEL, J. 2020. A nurse-driven analgesia and sedation protocol reduces length of PICU stay and cumulative dose of benzodiazepines after corrective surgery for tetralogy of Fallot. *J Spec Pediatr Nurs*, e12291.
- HARRIS, J., RAMELET, A. S., VAN DIJK, M., POKORNA, P., WIELENGA, J., TUME, L., TIBBOEL, D. & ISTA, E. 2016. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*, 42, 972-86.
- HAWKS, S. J., BRANDON, D. & UHL, T. 2013. Nurse perception of Bispectral Index monitoring as an adjunct to sedation scale assessment in the critically ill paediatric patient. *Intensive Crit Care Nurs*, 29, 28-39.
- HAYDEN, J. C., BREATNACH, C., DOHERTY, D. R., HEALY, M., HOWLETT, M. M., GALLAGHER, P. J. & COUSINS, G. 2016. Efficacy of alpha2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med*, 17, e66-75.
- HEINZELMANN, F., THORWARTH, D., LAMPRECHT, U., KAULICH, T. W., FUCHS, J., SEITZ, G., EBINGER, M., HANDGRETINGER, R., BAMBERG, M. & WEINMANN, M. 2011. Comparison of different adjuvant radiotherapy approaches in childhood bladder/prostate rhabdomyosarcoma treated with conservative surgery. *Strahlenther Onkol*, 187, 715-21.
- HUH, W. W. & SKAPEK, S. X. 2010. Childhood rhabdomyosarcoma: new insight on biology and treatment. *Curr Oncol Rep*, 12, 402-10.
- ISTA, E., DE HOOG, M., TIBBOEL, D., DUIVENVOORDEN, H. J. & VAN DIJK, M. 2013. Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*, 14, 761-9.
- ISTA, E., TE BEEST, H., VAN ROSMALEN, J., DE HOOG, M., TIBBOEL, D., VAN BEUSEKOM, B. & VAN DIJK, M. 2018a. Sophia Observation withdrawal Symptoms-Paediatric Delirium scale: A tool for early screening of delirium in the PICU. *Aust Crit Care*, 31, 266-273.

- ISTA, E., VAN BEUSEKOM, B., VAN ROSMALEN, J., KNEYBER, M. C. J., LEMSON, J., BROUWERS, A., DIELEMAN, G. C., DIERCKX, B., DE HOOG, M., TIBBOEL, D. & VAN DIJK, M. 2018b. Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: a multicenter study. *Crit Care*, 22, 309.
- ISTA, E., VAN DIJK, M., DE HOOG, M., TIBBOEL, D. & DUIVENVOORDEN, H. J. 2009. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med*, 35, 1075-81.
- ISTA, E., VAN DIJK, M., GAMEL, C., TIBBOEL, D. & DE HOOG, M. 2007. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med*, 33, 1396-406.
- ISTA, E., VAN DIJK, M., TIBBOEL, D. & DE HOOG, M. 2005. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med*, 6, 58-63.
- JENKINS, I. A., PLAYFOR, S. D., BEVAN, C., DAVIES, G. & WOLF, A. R. 2007. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth*, 17, 675-83.
- KATZ, R. & KELLY, H. W. 1993. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. *Crit Care Med*, 21, 995-1000.
- KATZ, R., KELLY, H. W. & HSI, A. 1994. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med*, 22, 763-7.
- KNEYBER, M. C. J., DE LUCA, D., CALDERINI, E., JARREAU, P. H., JAVOUHEY, E., LOPEZ-HERCE, J., HAMMER, J., MACRAE, D., MARKHORST, D. G., MEDINA, A., PONS-ODENA, M., RACCA, F., WOLF, G., BIBAN, P., BRIERLEY, J. & RIMENSBERGER, P. C. 2017. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*, 43, 1764-1780.
- KOSCIELNIAK, E., MORGAN, M. & TREUNER, J. 2002. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Paediatr Drugs*, 4, 21-8.
- LAMAS, A., LÓPEZ-HERCE, J., SANCHO, L., MENCÍA, S., CARRILLO, A., SANTIAGO, M. J. & MARTÍNEZ, V. 2008. Assessing sedation in critically ill children by bispectral index, auditory-evoked potentials and clinical scales. *Intensive Care Med*, 34, 2092-9.
- LAWRENCE, W., JR., ANDERSON, J. R., GEHAN, E. A. & MAURER, H. 1997. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. *Cancer*, 80, 1165-70.
- LEINER, J. & LE LOARER, F. 2020. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch*, 476, 97-108.
- MAI, P. L., BEST, A. F., PETERS, J. A., DECASTRO, R. M., KHINCHA, P. P., LOUD, J. T., BREMER, R. C., ROSENBERG, P. S. & SAVAGE, S. A. 2016. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*, 122, 3673-3681.
- MALEMPATI, S., RODEBERG, D. A., DONALDSON, S. S., LYDEN, E. R., ANDERSON, J. R., HAWKINS, D. S. & ARNDT, C. A. 2011. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, 117, 3493-501.
- MARBANIANG, C. & KMA, L. 2018. Dysregulation of Glucose Metabolism by Oncogenes and Tumor Suppressors in Cancer Cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19, 2377-2390.
- MARRA, A., ELY, E. W., PANDHARIPANDE, P. P. & PATEL, M. B. 2017. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit Care Clin*, 33, 225-243.
- MARTELLI, H., BORREGO, P., GUERIN, F., BOUBNOVA, J., MINARD-COLIN, V., DUMAS, I., CHARGARI, C. & HAIE-MEDER, C. 2016. Quality of life and functional outcome of male patients with bladder-prostate rhabdomyosarcoma treated with conservative surgery and brachytherapy during childhood. *Brachytherapy*, 15, 306-311.

- MARTELLI, H., HAIE-MEDER, C., BRANCHEREAU, S., FRANCHI-ABELLA, S., GHIGNA, M. R., DUMAS, I., BOUVET, N. & OBERLIN, O. 2009. Conservative surgery plus brachytherapy treatment for boys with prostate and/or bladder neck rhabdomyosarcoma: a single team experience. *J Pediatr Surg*, 44, 190-6.
- MARTINS, A. S., OLMOS, D., MISSIAGLIA, E. & SHIPLEY, J. 2011. Targeting the insulin-like growth factor pathway in rhabdomyosarcomas: rationale and future perspectives. *Sarcoma*, 2011, 209736.
- MAURER, H. M. 1978. Rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence. *Curr Probl Cancer*, 2, 1-36.
- MAURER, H. M., BELTANGADY, M., GEHAN, E. A., CRIST, W., HAMMOND, D., HAYS, D. M., HEYN, R., LAWRENCE, W., NEWTON, W., ORTEGA, J. & ET AL. 1988. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer*, 61, 209-20.
- MAURER, H. M., GEHAN, E. A., BELTANGADY, M., CRIST, W., DICKMAN, P. S., DONALDSON, S. S., FRYER, C., HAMMOND, D., HAYS, D. M., HERRMANN, J. & ET AL. 1993. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer*, 71, 1904-22.
- MAZE, M. & TRANQUILLI, W. 1991. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 74, 581-605.
- MCDOWELL, H. P. 2003. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child*, 88, 354-7.
- MEYBURG, J., DILL, M. L., TRAUBE, C., SILVER, G. & VON HAKEN, R. 2017. Patterns of Postoperative Delirium in Children. *Pediatr Crit Care Med*, 18, 128-133.
- MICHEL, J., HOFBECK, M., GERBIG, I., ICHEVA, V., HEIMBERG, E., JOST, W., SCHLENSAK, C., KUMPF, M., BLUMENSTOCK, G. & NEUNHOEFFER, F. 2017. Nurse-driven analgesia and sedation in pediatric patients with univentricular hearts requiring extracorporeal life support after first-stage palliation surgery: A pilot study. *Paediatr Anaesth*, 27, 1261-1270.
- MICHEL, J., HOFBECK, M., MERZ, T., KUMPF, M., MEIERS, A. & NEUNHOEFFER, F. 2019. Gamma-hydroxybutyrate: is it a feasible alternative to midazolam in long-term mechanically ventilated children? *Curr Med Res Opin*, 35, 1721-1726.
- MICHEL, J., HOFBECK, M., PEPPER, A. K., KUMPF, M. & NEUNHOEFFER, F. 2020a. Evaluation of an updated sedation protocol to reduce benzodiazepines in a pediatric intensive care unit. *Curr Med Res Opin*, 36, 1-6.
- MICHEL, J., SAUTER, L., NEUNHOEFFER, F., HOFBECK, M., KUMPF, M., PAULSEN, F., SCHMIDT, A. & FUCHS, J. 2020b. Sedation practices during high dose rate brachytherapy for children with urogenital and perianal Rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg*.
- MODY, K., KAUR, S., MAUER, E. A., GERBER, L. M., GREENWALD, B. M., SILVER, G. & TRAUBE, C. 2018. Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect. *Crit Care Med*, 46, 1486-1491.
- MONDARDINI, M. C., VASILE, B., AMIGONI, A., BARONCINI, S., CONIO, A., MANTOVANI, A., COROLLI, E., FERRERO, F., STOPPA, F., VIGNA, G., LAMPUGNANI, E. & L'ERARIO, M. 2014. Update of recommendations for Analgosedation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*, 80, 1018-29.
- MOTTA, E., LUGLIO, M., DELGADO, A. F. & CARVALHO, W. B. 2016. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 62, 602-609.
- MOUTOU, C., LE BIHAN, C., CHOMPRET, A., POISSON, N., BRUGIERES, L., BRESSAC, B., FEUNTEUN, J., LEMERLE, J. & BONAITI-PELLIE, C. 1996. Genetic transmission of susceptibility to cancer in families of children with soft tissue sarcomas. *Cancer*, 78, 1483-91.
- NEUHAUSER, H., SCHIENKIEWITZ, A., SCHAFFRATH ROSARIO, A., DORTSCHY, R., KURTH, B. 2013. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), 2. erweiterte

- Auflage. Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring ed.: Robert Koch-Institut.
- NEUNHOEFFER, F., GAISLER, C. 2018. Leitlinie Analgosedierung, Entzug und Delir Management auf der pädiatrischen Intensivstation Station 34, Version 2018. Unveröffentlichte Quelle.
- NEUNHOEFFER, F., HANSER, A., ESSLINGER, M., ICHEVA, V., KUMPF, M., GERBIG, I., HOFBECK, M. & MICHEL, J. 2017a. Ketamine Infusion as a Counter Measure for Opioid Tolerance in Mechanically Ventilated Children: A Pilot Study. *Paediatr Drugs*, 19, 259-265.
- NEUNHOEFFER, F., KUMPF, M., RENK, H., HANELT, M., BERNECK, N., BOSK, A., GERBIG, I., HEIMBERG, E. & HOFBECK, M. 2015. Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 25, 786-794.
- NEUNHOEFFER, F., SEITZ, G., SCHMIDT, A., RENK, H., KUMPF, M., FIDELER, F., ESSLINGER, M., GERBIG, I., FUCHS, J. & HOFBECK, M. 2017b. Analgesia and Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Postsurgical Children Reduces Benzodiazepines and Withdrawal Symptoms-But Not in All Patients. *Eur J Pediatr Surg*, 27, 255-262.
- NEWTON, W. A., JR., SOULE, E. H., HAMOUDI, A. B., REIMAN, H. M., SHIMADA, H., BELTANGADY, M. & MAURER, H. 1988. Histopathology of childhood sarcomas, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: clinicopathologic correlation. *J Clin Oncol*, 6, 67-75.
- NISHIMURA, R., TAKITA, J., SATO-OTSUBO, A., KATO, M., KOH, K., HANADA, R., TANAKA, Y., KATO, K., MAEDA, D., FUKAYAMA, M., SANADA, M., HAYASHI, Y. & OGAWA, S. 2013. Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci*, 104, 856-64.
- OGNJANOVIC, S., LINABERY, A. M., CHARBONNEAU, B. & ROSS, J. A. 2009. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer*, 115, 4218-26.
- PANDITA, A., ZIELENSKA, M., THORNER, P., BAYANI, J., GODBOUT, R., GREENBERG, M. & SQUIRE, J. A. 1999. Application of comparative genomic hybridization, spectral karyotyping, and microarray analysis in the identification of subtype-specific patterns of genomic changes in rhabdomyosarcoma. *Neoplasia*, 1, 262-75.
- PARHAM, D. M. & BARR, F. G. 2013. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol*, 20, 387-97.
- PARHAM, D. M. & ELLISON, D. A. 2006. Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update. *Arch Pathol Lab Med*, 130, 1454-65.
- PLAYFOR, S., JENKINS, I., BOYLES, C., CHOONARA, I., DAVIES, G., HAYWOOD, T., HINSON, G., MAYER, A., MORTON, N., RALPH, T. & WOLF, A. 2006. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*, 32, 1125-36.
- PLAYFOR, S., JENKINS, I., BOYLES, C., CHOONARA, I., DAVIES, G., HAYWOOD, T., HINSON, G., MAYER, A., MORTON, N., RALPH, T. & WOLF, A. 2007. Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. *Paediatr Anaesth*, 17, 881-7.
- POH, Y. N., POH, P. F., BUANG, S. N. & LEE, J. H. 2014. Sedation guidelines, protocols, and algorithms in PICUs: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*, 15, 885-92.
- PUN, B. T., BALAS, M. C., BARNES-DALY, M. A., THOMPSON, J. L., ALDRICH, J. M., BARR, J., BYRUM, D., CARSON, S. S., DEVLIN, J. W., ENGEL, H. J., ESBROOK, C. L., HARGETT, K. D., HARMON, L., HIELSBERG, C., JACKSON, J. C., KELLY, T. L., KUMAR, V., MILLNER, L., MORSE, A., PERME, C. S., POSA, P. J., PUNTILLO, K. A., SCHWEICKERT, W. D., STOLLINGS, J. L., TAN, A., D'AGOSTINO MCGOWAN, L. & ELY, E. W. 2019. Caring for Critically Ill Patients

- with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*, 47, 3-14.
- RAMADAN, F., FAHS, A., GHAYAD, S. E. & SAAB, R. 2020. Signaling pathways in Rhabdomyosarcoma invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 39, 287-301.
- RANEY, R. B., ANDERSON, J. R., BARR, F. G., DONALDSON, S. S., PAPPO, A. S., QUALMAN, S. J., WIENER, E. S., MAURER, H. M. & CRIST, W. M. 2001. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*, 23, 215-20.
- ROBERTSON, R. C., DARSEY, E., FORTENBERRY, J. D., PETTIGNANO, R. & HARTLEY, G. 2000. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*, 1, 119-23.
- RUDZINSKI, E. R., ANDERSON, J. R., HAWKINS, D. S., SKAPEK, S. X., PARHAM, D. M. & TEOT, L. A. 2015. The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med*, 139, 1281-7.
- RUYMANN, F. B., MADDUX, H. R., RAGAB, A., SOULE, E. H., PALMER, N., BELTANGADY, M., GEHAN, E. A. & NEWTON, W. A., JR. 1988. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee (representing the Children's Cancer Study Group, the Pediatric Oncology Group, the United Kingdom Children's Cancer Study Group, and the Pediatric Intergroup Statistical Center). *Med Pediatr Oncol*, 16, 33-9.
- SALTZMAN, A. F. & COST, N. G. 2018. Current Treatment of Pediatric Bladder and Prostate Rhabdomyosarcoma. *Curr Urol Rep*, 19, 11.
- SANAVIA, E., MENCIA, S., LAFEVER, S. N., SOLANA, M. J., GARCIA, M. & LOPEZ-HERCE, J. 2019. Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation: Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*, 20, 1111-1117.
- SAUER, H., LOBENHOFER, M. & ABDUL-KHALIQ, H. 2020. Analgosedation for diagnostic and interventional procedures: a countrywide survey of pediatric centers in Germany. *Ital J Pediatr*, 46, 14.
- SCHIEVELD, J. N. & JANSSEN, N. J. 2014. Delirium in the pediatric patient: On the growing awareness of its clinical interdisciplinary importance. *JAMA Pediatr*, 168, 595-6.
- SCHIEVELD, J. N., LEROY, P. L., VAN OS, J., NICOLAI, J., VOS, G. D. & LEENTJENS, A. F. 2007. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*, 33, 1033-40.
- SCHIEVELD JNM, I. E., KNOESTER H, MOLAG ML. 2015. Pediatric delirium: A practical approach. *Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.*
- SCHMIDT, A., WARMANN, S. W., ECKERT, F., ELLERKAMP, V., SCHAEFER, J., BLUMENSTOCK, G., PAULSEN, F. & FUCHS, J. 2020. The Role of Reconstructive Surgery and Brachytherapy in Pediatric Bladder/Prostate Rhabdomyosarcoma. *J Urol*, 101097ju00000000000001127.
- SCHULZ, S. & HOLLT, V. 1998. Opioid withdrawal activates MAP kinase in locus coeruleus neurons in morphine-dependent rats in vivo. *Eur J Neurosci*, 10, 1196-201.
- SCIUSCO, A., STANDING, J. F., SHENG, Y., RAIMONDO, P., CINNELLA, G. & DAMBROSIO, M. 2017. Effect of age on the performance of bispectral and entropy indices during sevoflurane pediatric anesthesia: a pharmacometric study. *Paediatr Anaesth*, 27, 399-408.

- SEKI, M., NISHIMURA, R., YOSHIDA, K., SHIMAMURA, T., SHIRAISHI, Y., SATO, Y., KATO, M., CHIBA, K., TANAKA, H., HOSHINO, N., NAGAE, G., SHIOZAWA, Y., OKUNO, Y., HOSOI, H., TANAKA, Y., OKITA, H., MIYACHI, M., SOUZAKI, R., TAGUCHI, T., KOH, K., HANADA, R., KATO, K., NOMURA, Y., AKIYAMA, M., OKA, A., IGARASHI, T., MIYANO, S., ABURATANI, H., HAYASHI, Y., OGAWA, S. & TAKITA, J. 2015. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun*, 6, 7557.
- SHERN, J. F., CHEN, L., CHMIELECKI, J., WEI, J. S., PATIDAR, R., ROSENBERG, M., AMBROGIO, L., AUCLAIR, D., WANG, J., SONG, Y. K., TOLMAN, C., HURD, L., LIAO, H., ZHANG, S., BOGEN, D., BROHL, A. S., SINDIRI, S., CATCHPOOLE, D., BADGETT, T., GETZ, G., MORA, J., ANDERSON, J. R., SKAPEK, S. X., BARR, F. G., MEYERSON, M., HAWKINS, D. S. & KHAN, J. 2014. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov*, 4, 216-31.
- SHRESTHA, A., RITZ, B., OGNJANOVIC, S., LOMBARDI, C. A., WILHELM, M. & HECK, J. E. 2013. Early life factors and risk of childhood rhabdomyosarcoma. *Front Public Health*, 1, 17.
- SIDDAPPA, R., FLETCHER, J. E., HEARD, A. M., KIELMA, D., CIMINO, M. & HEARD, C. M. 2003. Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth*, 13, 805-10.
- SILVER, G., TRAUBE, C., GERBER, L. M., SUN, X., KEARNEY, J., PATEL, A. & GREENWALD, B. 2015. Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*, 16, 303-309.
- SIMONE, S., EDWARDS, S., LARDIERI, A., WALKER, L. K., GRACIANO, A. L., KISHK, O. A. & CUSTER, J. W. 2017. Implementation of an ICU Bundle: An Interprofessional Quality Improvement Project to Enhance Delirium Management and Monitor Delirium Prevalence in a Single PICU. *Pediatr Crit Care Med*, 18, 531-540.
- SMEETS, I. A., TAN, E. Y., VOSSEN, H. G., LEROY, P. L., LOUSBERG, R. H., VAN OS, J. & SCHIEVELD, J. N. 2010. Prolonged stay at the paediatric intensive care unit associated with paediatric delirium. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19, 389-93.
- SMITH, H. A. B., GANGOPADHYAY, M., GOBEN, C. M., JACOBOWSKI, N. L., CHESTNUT, M. H., THOMPSON, J. L., CHANDRASEKHAR, R., WILLIAMS, S. R., GRIFFITH, K., ELY, E. W., FUCHS, D. C. & PANDHARIPANDE, P. P. 2017. Delirium and Benzodiazepines Associated With Prolonged ICU Stay in Critically Ill Infants and Young Children. *Crit Care Med*, 45, 1427-1435.
- SMITH, L. M., ANDERSON, J. R., QUALMAN, S. J., CRIST, W. M., PAIDAS, C. N., TEOT, L. A., PAPPO, A. S., LINK, M. P., GRIER, H. E., WIENER, E. S., BRENNEMAN, J. C., RANEY, R. B., MAURER, H. M. & DONALDSON, S. S. 2001. Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *J Clin Oncol*, 19, 4058-64.
- STEVENS, M. C., REY, A., BOUVET, N., ELLERSHAW, C., FLAMANT, F., HABRAND, J. L., MARSDEN, H. B., MARTELLI, H., SANCHEZ DE TOLEDO, J., SPICER, R. D., SPOONER, D., TERRIER-LACOMBE, M. J., VAN UNNIK, A. & OBERLIN, O. 2005. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*, 23, 2618-28.
- STRATTON, M. R., FISHER, C., GUSTERSON, B. A. & COOPER, C. S. 1989. Detection of point mutations in N-ras and K-ras genes of human embryonal rhabdomyosarcomas using oligonucleotide probes and the polymerase chain reaction. *Cancer Res*, 49, 6324-7.
- SUNG, L., ANDERSON, J. R., DONALDSON, S. S., SPUNT, S. L., CRIST, W. M. & PAPPO, A. S. 2004. Late events occurring five years or more after successful therapy for

- childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer*, 40, 1878-85.
- SWIEBODA, P., FILIP, R., PRYSTUPA, A. & DROZD, M. 2013. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*, Spec no. 1, 2-7.
- TORDJMAN, S., CHOKRON, S., DELORME, R., CHARRIER, A., BELLISSANT, E., JAAFARI, N. & FOUGEROU, C. 2017. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*, 15, 434-443.
- TRAUBE, C., SILVER, G., GERBER, L. M., KAUR, S., MAUER, E. A., KERSON, A., JOYCE, C. & GREENWALD, B. M. 2017a. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med*, 45, 891-898.
- TRAUBE, C., SILVER, G., REEDER, R. W., DOYLE, H., HEGEL, E., WOLFE, H. A., SCHNELLER, C., CHUNG, M. G., DERVAN, L. A., DIGENNARO, J. L., BUTTRAM, S. D., KUDCHADKAR, S. R., MADDEN, K., HARTMAN, M. E., DEALMEIDA, M. L., WALSON, K., ISTA, E., BAARSLAG, M. A., SALONIA, R., BECA, J., LONG, D., KAWAI, Y., CHEIFETZ, I. M., GELVEZ, J., TRUEMPER, E. J., SMITH, R. L., PETERS, M. E., O'MEARA, A. M., MURPHY, S., BOKHARY, A., GREENWALD, B. M. & BELL, M. J. 2017b. Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Med*, 45, 584-590.
- TURKEL, S. B. 2017. Pediatric Delirium: Recognition, Management, and Outcome. *Curr Psychiatry Rep*, 19, 101.
- TURKEL, S. B. & HANFT, A. 2014. The pharmacologic management of delirium in children and adolescents. *Paediatr Drugs*, 16, 267-74.
- TWITE, M. D., RASHID, A., ZUK, J. & FRIESEN, R. H. 2004. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med*, 5, 521-32.
- TWITE, M. D., ZUK, J., GRALLA, J. & FRIESEN, R. H. 2005. Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*, 6, 648-53; quiz 654.
- VADALOUCA, A., MOKA, E., ARGYRA, E., SIKIOTI, P. & SIAFAKA, I. 2008. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manag*, 4, 213-50.
- VAN DIJK, M., DE BOER, J. B., KOOT, H. M., TIBBOEL, D., PASSCHIER, J. & DUIVENVOORDEN, H. J. 2000. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain*, 84, 367-77.
- VAN DIJK, M., KNOESTER, H., VAN BEUSEKOM, B. S. & ISTA, E. 2012. Screening pediatric delirium with an adapted version of the Sophia Observation withdrawal Symptoms scale (SOS). *Intensive Care Med*, 38, 531-2.
- VAN DIJK, M., PETERS, J. W., VAN DEVENTER, P. & TIBBOEL, D. 2005. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*, 105, 33-6.
- VET, N. J., DE WILDT, S. N., VERLAAT, C. W., KNIBBE, C. A., MOOIJ, M. G., VAN WOENSEL, J. B., VAN ROSMALEN, J., TIBBOEL, D. & DE HOOG, M. 2016. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med*, 42, 233-44.
- WANG, F., ZHANG, J., YU, J., TIAN, M., CUI, X. & WU, A. 2019. Variation of bispectral index in children aged 1-12 years under propofol anesthesia: an observational study. *BMC Anesthesiol*, 19, 145.
- WESTCOTT, C. 1995. The sedation of patients in intensive care units: a nursing review. *Intensive Crit Care Nurs*, 11, 26-31.
- WILLIAMSON, D., MISSIAGLIA, E., DE REYNIES, A., PIERRON, G., THUILLE, B., PALENZUELA, G., THWAY, K., ORBACH, D., LAE, M., FRENEAUX, P., PRITCHARD-JONES, K., OBERLIN, O., SHIPLEY, J. & DELATTRE, O. 2010. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*, 28, 2151-8.

- WODEY, E., TIREL, O., BANSARD, J. Y., TERRIER, A., CHANAVAZ, C., HARRIS, R., ECOFFEY, C. & SENHADJI, L. 2005. Impact of age on both BIS values and EEG bispectrum during anaesthesia with sevoflurane in children. *Br J Anaesth*, 94, 810-20.
- ZIESENITZ, V. C., VAUGHNS, J. D., KOCH, G., MIKUS, G. & VAN DEN ANKER, J. N. 2018. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. *Clin Pharmacokinet*, 57, 125-149.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Michael Hofbeck, Ärztlicher Direktor der Abteilung Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin, durchgeführt.

Die Studie wurde durch Dr. med. Jörg Michel und PD Dr. med. Felix Neunhoeffler konzipiert. Für Rückfragen waren sowohl Dr. med. Jörg Michel als auch PD Dr. med. Felix Neunhoeffler jederzeit erreichbar. PD Dr. med. Felix Neunhoeffler stellte mir die unveröffentlichte „Leitlinie Analgosedierung, Entzug und Delir Management auf der pädiatrischen Intensivstation Station 34, Version 2018“ zur Verfügung. Abbildung 4 wurde mit seiner Genehmigung dieser Leitlinie entnommen.

Die Datenerhebung aus den Patientendatenmanagementsystemen führte ich nach Einweisung von Dr. med. Jörg Michel durch. Die statistische Auswertung und die Erstellung der abgebildeten Diagramme erfolgte durch mich mit Unterstützung durch Dr. med. Jörg Michel.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben, wörtlich sowie inhaltlich übernommene Textstellen als solche gekennzeichnet zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 02.11.2021

Luisa Elise Sauter

8 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Michel, J., Sauter, L., Neunhoeffler, F., Hofbeck, M., Kumpf, M., Paulsen, F., Schmidt, A. & Fuchs, J. Sedation practices during high dose rate brachytherapy for children with urogenital and perianal Rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg.* 2020 Nov 2:S0022-3468(20)30779-X. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.10.026.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Prof. Dr. med. Michael Hofbeck danke ich für die Annahme als Doktorandin und die konstruktiven Anregungen bezüglich der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Jörg Michel für die hervorragende Betreuung. Er brachte mir dieses interessante Themengebiet nahe und stand mir jederzeit für Fragen zur Verfügung. Dies hat mir die Fertigstellung der Arbeit sehr erleichtert. Vielen Dank dafür.

Auch PD Dr. Felix Neunhoffer möchte ich herzlichst danken. Dank ihm durfte ich mich mit diesem Thema befassen. Seine ruhige Ausstrahlung und Geduld haben mich beeindruckt.

Für die freundliche Bereitstellung von Informationen bezüglich des chirurgischen Vorgehens bei den Kindern danke ich Dr. med. Andreas Schmidt.

Außerdem möchte ich mich bei allen meinen Freunden bedanken, die für mich da waren, mir zugehört haben, wenn ich nicht weiterwusste und mich mit Rat und Tat unterstützt haben. Mein ganz besonderer Dank gilt dabei meinem Freund, der mir immer zur Seite stand.

Zu guter Letzt danke ich ganz herzlich meiner Familie. Meiner Schwester Katharina danke ich dafür, dass sie mir bei Fragen immer weitergeholfen hat und stets für mich da war. Ein sehr großer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und die Anfertigung dieser Arbeit erst ermöglicht und immer an mich geglaubt haben.