

Aus dem Arbeitsbereich Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
der Universitätskinderklinik der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leiter: Prof. Dr. med. Peter Vorwerk

Onkologische Nachsorge in der Pädiatrie
Ergebnisse einer monozentrischen Analyse aus dem kideronkologischen Zentrum Magdeburg

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anne Michaelis
aus Schönebeck/Elbe

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1 Allgemeines | 6 |
| 1.2 Problemdarstellung | 8 |
| 1.3 Zielsetzung | 9 |
| 2. Grundlagen | 10 |
| 2.1 Operationen | 11 |
| 2.2 Chemotherapie | 13 |
| 2.2.1 Alkylanzien | 13 |
| 2.2.2 Antimetaboliten | 14 |
| 2.2.3 Zytostatisch wirksame Antibiotika | 14 |
| 2.2.4 Mitosehemmstoffe | 15 |
| 2.2.5 Intrathekal applizierte Chemotherapie | 15 |
| 2.4 Knochenmarktransplantation | 19 |
| 2.5 Notwendigkeit der Nachsorge | 21 |
| 3. Methodik | 22 |
| 3.1 Studiendesign | 22 |
| 3.2 Patienten und Methoden | 22 |
| 3.2.A Patienten in primärer Nachsorge | 22 |
| 3.2.B.1 Patienten in sekundärer Nachsorge | 23 |
| 3.2.B.2 Nachbeobachtung – Fragebogen | 24 |
| 3.3 Statistik und Biometrie | 24 |
| 4. Ergebnisse | 25 |
| 4.A Patienten in primärer Nachsorge | 25 |
| 4.A.1 Patienten | 25 |
| 4.A.2 Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen | 26 |
| 4.A.3 Therapie der Grunderkrankung | 27 |
| 4.A.4 Verlauf der primären Nachsorge | 28 |
| 4.B Patienten in sekundärer Nachsorge | 30 |
| 4.B.1 Patienten | 30 |
| 4.B.2 Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen | 31 |

| | |
|---|----|
| 4.B.3 Therapie der Grunderkrankung | 32 |
| 4.B.4 Verlauf der primären Nachsorge..... | 33 |
| 4.B.5 Fragebögen..... | 37 |
| 4.B.5.1 Verlauf der sekundären Nachsorge..... | 38 |
| 5. Diskussion..... | 43 |
| 6. Zusammenfassung | 52 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 53 |
| 8. Danksagung..... | 58 |
| 9. Ehrenerklärung..... | 59 |
| 10. Darstellung des Bildungsweges..... | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Volltext |
|------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| AG LZ | Arbeitsgruppe Langzeitbeobachtung |
| AL | Akute Leukämie |
| ALL | Akute leukämische Leukämie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| ASZT | Autologe Stammzelltransplantation |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| AYA | Adolescents und Young Adults |
| BNP | Brain natriuretic peptide |
| bzw. | beziehungsweise |
| CCSS | Childhood Cancer Survivors Study |
| CRX | Chest Radiograph – thorakale Bestrahlung |
| DAL | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter |
| DKKR | Deutsche Kinderkrebsregister |
| GPHO | Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie |
| GPO | Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie |
| GvHD | Graft-versus-Host Disease |
| Gy | Gray |
| HIT | Hirntumor(en) |
| KT | Knochentumor(en) |
| LCH | Langerhanszellhistiozytose |
| Lym | Lymphom(e) |
| M. Hodgkin | Morbus Hodgkin |
| MTX | Methotrexat |
| NF | Neurofibromatose |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| PTC | Pulmonal toxische Chemotherapie |
| RiSK | Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen |
| TOS | Therapieoptimierungsstudie |
| U | Unit |
| Wei | Weichteiltumor(en) |
| WiT | Wilmstumor(en) |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| Abbildung | |
|-----------|---|
| 1 | Anstieg der Überlebensraten der relevanten Tumorerkrankungen des Kindesalters in Deutschland zwischen 1940 und 2014. (1) |
| 2 | Das Logo der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. (5) |
| 3 | Graphische Darstellung des exponentiellen Anstiegs der kumulativen Inzidenz von Zweitmalignomen nach Tumortherapie um Kindes- und Jugendalter. (19) |
| 4 | Graphische Darstellung der Prinzipien der Rotationsplastik der oberen und unteren Extremität. (25) |
| 5 | Kaplan-Meier Kurve: Auftreten einer Veränderung des Hörvermögens nach Cisplatin-Therapie in Abhängigkeit von der Zeit. (29) |
| 6 | Inzidenz der pulmonalen Spätfolgen in Abhängigkeit von der Therapie. (47) |
| 7 | Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Alter (über und unter bzw. gleich 18) in onkologischer Nachsorge zum Zeitpunkt der Analyse. |
| 8 | Häufigkeitsverteilung Erkrankungen der Patienten der Gruppe A. |
| 9 | Dauer der primären Nachsorge der Patientengruppe A in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose. |
| 10 | Altersverteilung der Patientengruppe zum Zeitpunkt der Diagnose. |
| 11 | Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen der Patienten der Gruppe B. |
| 12 | Die Dauer der primären Nachsorge der Patientengruppe B in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose. |

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Onkologische Nachsorge in der Pädiatrie hat in den letzten Jahren ein erhebliches Maß an Bedeutung gewonnen. Noch bis in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts galt es als nahezu aussichtslos, ein Kind mit einer malignen Grunderkrankung zu heilen. Heute werden etwa 80% aller Patienten, bei denen im Kindesalter ein bösartiger Tumor diagnostiziert wird, zu Langzeitüberlebenden. (1, 2)

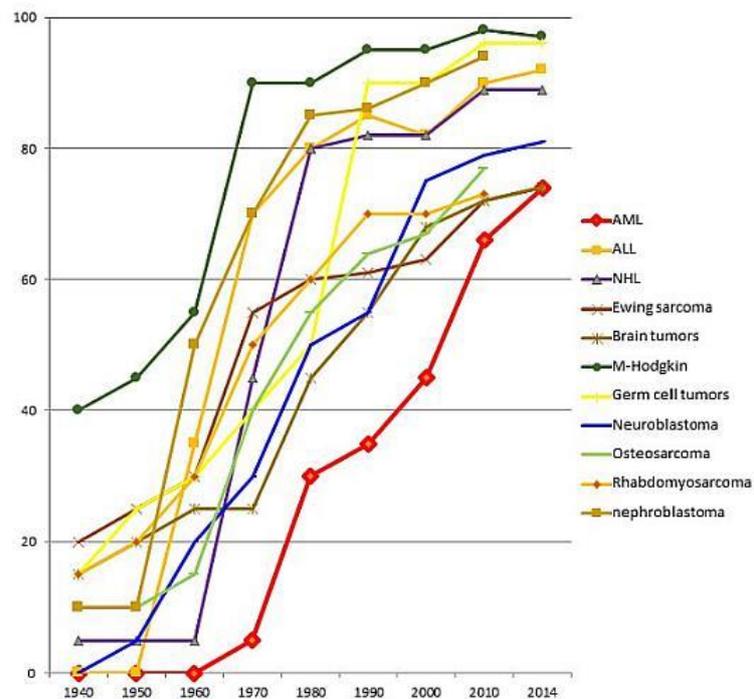


Abb. 1: Anstieg der Überlebensraten der relevanten Tumorerkrankungen des Kindesalters in Deutschland in Abhängigkeit von der Zeit. Es wird die positive Entwicklung der Überlebensraten aller aufgeführten Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten graphisch dargestellt. „Bis 1980 werden 2-Jahres-Überlebensraten dargestellt, seit 1980 5-Jahres-Überlebensraten.“ (1)

Folglich ist in den letzten drei bis vier Jahrzehnten eine Gruppe von Patienten entstanden, die eine Krebserkrankung im Kindesalter überlebt hat und deren Personenanzahl in den nächsten Jahren weiter ansteigen wird. In der Zeit nach der Therapie bedürfen diese Patienten einer ärztlichen Weiterbetreuung, da die Erkrankung sowie deren Therapie das Risiko für Folgeerkrankungen nach

sich ziehen. In Studien konnte gezeigt werden, dass circa ein Drittel aller Langzeitüberlebenden, die aufgrund einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter therapiert worden sind, mindestens eine erkrankungs- oder therapieassoziierte Spätfolge erleiden. (3)

Zur Erforschung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter wurde im Jahr 1973 die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPO) gegründet, die 1991 durch die Vereinigung mit der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter (DAL, gegründet 1966) zur Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) wurde. (4) Hierbei handelt es sich um eine Vereinigung von Ärzten, Wissenschaftlern, Pflegenden und Psychologen. (5, 6)



Abbildung 2: Das Logo der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. (5)

Eine der Hauptaufgaben dieser Gesellschaft ist es - unter anderem durch das Kinderkrebsregister, in dem seit 1980 Patientendaten archiviert werden (7), und durch die Arbeitsgruppe Langzeitbeobachtung - erkrankungs- und therapieassoziierte Spätfolgen zu erfassen. Dank intensiver Forschung im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien (TOS), in welchen anhand von Protokollen genaue Therapiestrategien vorgegeben und im Anschluss Krankheitsverlauf und Nebenwirkungen sowie Spätfolgen erfasst werden, konnten die Therapiemöglichkeiten im Laufe der Zeit erweitert und verbessert werden. (8)

Während in den 1970er Jahren die Priorität auf die Wirkungssteigerung der Therapien gesetzt wurde, legt man heute zusätzlich Wert auf die Reduktion von Nebenwirkungen und Spätfolgen sowie die Erhöhung der Lebensqualität der jungen Patienten. (8) Um dies zu gewährleisten, werden in vielen Fällen Patienten im festgelegten zeitlichen Intervall angeschrieben, um einen Fragebogen zu beantworten. (9)

Jedoch werden Spätfolgen oft erst nach Jahrzehnten manifest und so ist das Ausmaß vieler Komplikationen noch nicht bekannt. (10) Aus diesem Grund ist es von großer Notwendigkeit, diese Patienten über einen langen Zeitraum, möglichst lebenslang, zu betreuen. Je nach Grunderkrankung und Therapie sind individuell zugeschnittene Untersuchungen der vermeintlich gesunden Patienten durchzuführen. (11)

In der pädiatrischen Onkologie wird die Nachsorge zunächst von den behandelnden onkologischen Zentren selbst organisiert. (12) Während der Adoleszenz wird in der Regel versucht, die Nachsorge der Patienten in der Kinderklinik zu beenden. Es ist anzunehmen, dass die jungen Patienten in den meisten Fällen nicht durch einen ambulanten Onkologen weiter betreut werden, sondern ein niedergelassener Hausarzt die Nachsorge übernimmt. Diese so genannte Transition chronisch kranker Patienten findet immer mehr Beachtung, um die spezialisierte Betreuung auf der einen und die Compliance der Patienten auf der anderen Seite aufrecht zu erhalten. (13)

1.2 Problemdarstellung

Um die Qualität der Nachsorge auch nach Beendigung der universitären Betreuung weiterhin sicherzustellen, muss der weiterbehandelnde Arzt genaue Informationen über Krankheit und Therapie sowie die damit verbundenen Risiken, wie allgemeine Spätfolgen und Zweitmalignome, haben. Insbesondere eingesetzte Chemotherapeutika mit ihren unerwünschten Nebenwirkungen und Strahlungsdosen sowie genaue Lokalisationen des bestrahlten Areal sind entscheidend für die notwendigen Untersuchungen während der Nachsorge. Um dies zu gewährleisten, werden hohe Anforderungen an den die Nachsorge fortführenden Arzt gestellt. Er muss bezüglich Spätfolgen und deren Diagnostik und Therapie auf neuestem Forschungsstand informiert sein. (12) Dies erfordert hochspezifisches Fachwissen und vom weiterbehandelnden Arzt ein großes Maß an Engagement und Investition von Zeit. In einer Befragung niedergelassener Internisten, die unter anderem Patienten nach Tumortherapie betreuen, gaben 72% der Ärzte an, keine Zusammenfassung über die erfolgte Therapie bekommen zu haben. Es konnte weiterhin ein deutliches Defizit bezüglich der Informationen über Spätfolgen seitens der weiterbetreuenden Ärzte aufgezeigt werden. So führten die Ärzte beispielsweise bei der Betreuung ehemaliger Morbus Hodgkin-Patienten in mehr als 90% der Fälle keine jährliche Brustkrebsvorsorge, in mehr als 80% keine kardiologische Nachsorge durch. (14)

Erschwerend kommt hinzu, dass die Patienten selbst nicht ausreichend über ihre Krankheit aufgeklärt sind. Laut einer Studie über das Wissen der Langzeitüberlebenden eines pädiatrischen Tumorleidens können nur 72% der Patienten den Namen ihrer ehemaligen Krebserkrankung präzise nennen. Noch weniger Patienten können genaue Angaben zur damals durchgeführten Therapie machen. Nur 15% der Patienten können sich daran erinnern, eine Liste, in der die Diagnose und Therapie beschrieben sind, ausgehändigt bekommen zu haben. (15)

Im folgenden Beispiel wird die Schwierigkeit der Nachsorge besonders deutlich: In einer Befragung von ehemaligen Leukämiepatienten konnte gezeigt werden, dass 61% der Befragten, die in einem Alter unter 16 Jahren aufgrund akuten lymphatischer Leukämie behandelt worden waren, im Erwachsenenalter keine einzige resultierende Spätfolge ihrer Erkrankung und deren Therapie nennen können. (16) Hieraus lässt sich einerseits schlussfolgern, dass der Patient sich als Informationsgeber für den Arzt reduziert und dass er andererseits in vielen Fällen die Indikation und Relevanz der Nachsorge nicht ausreichend erfasst.

Auch liegt die Vermutung nahe, dass mit jedem Arztwechsel relevante Informationen über die Anamnese des Patienten verloren gehen können.

Man kann zusammenfassen, dass die adäquate Nachsorge eine große Herausforderung sowohl für den betreuenden Arzt als auch für den Patienten darstellt. Gleichzeitig ist sie aufgrund der hohen Inzidenz der therapieassoziierten Spätfolgen von enormer Wichtigkeit, sodass es das Anliegen der betreuenden Ärzte sein muss, diese weiter zu optimieren.

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die in der Universitätskinderklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführte onkologischen Nachsorge zu bekommen. Hierbei soll der Schwerpunkt auf die Dauer der Betreuung sowie deren Art der Beendigung gelegt werden. Dem gegenübergestellt wird versucht, eine Evaluation der Nachsorge im haus- bzw. kinderärztlichen Bereich durchzuführen. Auch hier liegt ein Hauptaugenmerk auf Dauer und eventuellem Abbruch der Nachsorge. Es soll die Schnittstelle zwischen onkologischem Zentrum und dem Arzt, der die weitere Nachsorge durchführt, untersucht werden. Die Bedeutung einer exakten Übergabe der Patienten soll herausgearbeitet und in letzter Konsequenz soll durch die Erstellung des Beispiels eines Informationsformulars versucht werden, die Organisation der Nachsorge für den Patienten und die weiterbehandelnden Ärzte zu erleichtern. Diese Arbeit soll zum Austausch und zur Zusammenarbeit zwischen den nachsorgenden Teams in Zentren und Peripherie ermutigen, um langfristig die Qualität der Langzeitnachsorge zu verbessern.

2. Grundlagen

Die onkologische Therapie basiert auf vier möglichen Therapieoptionen. Der Einsatz von operativer Intervention, Chemotherapie, Strahlentherapie und Knochenmarktransplantationen verhilft derzeit circa 80% der pädiatrischen Tumorpatienten zu langfristiger Heilung. Jedoch bringt die oft aggressive Therapie in vielen Fällen akute und chronische Nebenwirkungen mit sich, die sich teilweise erst im jahrelangen Verlauf manifestieren und mitunter tödlich verlaufen können. (17)

In Deutschland erfolgt die Erforschung dieser Spätfolgen unter anderem im Rahmen der Arbeitsgruppe Langzeitbeobachtung (AG LZ), die im März 2011 unter der Schirmherrschaft der GPHO gegründet wurde. Hierzu gehören das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR), das Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (RISK), die Arbeitsgruppe Spätfolgen (LESS: Late Effects Surveillance System) sowie die Arbeitsgruppe Lebensqualität. (18)

Eine der bedrohlichsten Spätfolgen ist das Auftreten von Zweitmalignomen. 3% aller Tumorpatienten erkranken innerhalb der nächsten 10 bis 15 Jahre nach Therapieende an einem Sekundärtumor. (7)

In der Childhood Cancer Survivors Study (CCSS) wird die kumulative Inzidenz innerhalb von 30 Jahren mit 16,2% angegeben. Hiervon waren 6,9% Melanome. (19) Die Datenerfassung bezüglich der Zweitmalignome ist noch nicht abgeschlossen, da die Zahlen der Zweitmalignome aktuell noch immer ansteigen und ein Plateau noch nicht erreicht ist. (7)

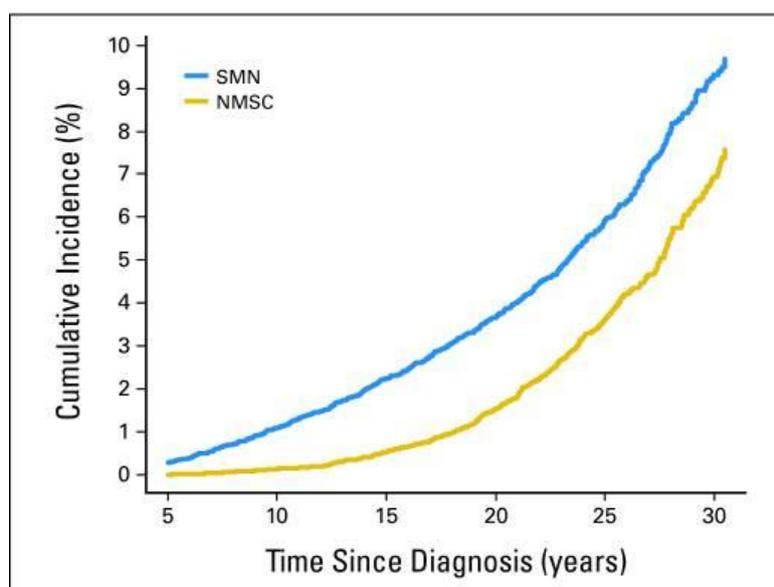


Abbildung 3: Es wird der exponentielle Anstieg der kumulativen Inzidenz von Zweitmalignomen nach Tumortherapie um Kindes- und Jugendalter graphisch dargestellt.

SMN: second malignant neoplasms, NMSC: nonmelanoma skin cancer (19)

Insbesondere Patienten der sogenannte AYA-Gruppe (Adolescents und Young Adults) haben ein 2-3fach erhöhtes Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken. Hierzu gehören Patienten, die als Heranwachsende oder junge Erwachsene wegen einer Krebserkrankung behandelt wurden. Die Therapie und Nachsorge dieser Patientengruppe stellt aufgrund der für dieses Alter typischen psychosozialen Situation und einer damit verbundenen schlechteren Therapieadhärenz eine besondere Herausforderung dar. (20) Gerade in dieser Gruppe haben die verschiedenen Spätfolgen einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität. (21)

Ein Überblick über die verschiedenen Therapieoptionen und deren mögliche therapieassoziierten Spätfolgen soll im Folgenden dargestellt werden.

2.1 Operationen

Die Tumorchirurgie stellt eine wichtige Lokalthherapie von Tumoren dar. Hierbei handelt es sich in vielen Fällen um eine möglichst vollständige Resektion eines soliden Tumors. Eine zweite Bedeutung hat die Tumorchirurgie bei der Diagnosestellung und Therapieplanung. Solide Tumoren können nach Resektion oder Biopsie diagnostiziert und histologisch sowie molekulargenetisch klassifiziert werden. Onkologen können so die bestmögliche, auf die histologischen Eigenschaften des Tumors zugeschnittene Therapie einleiten. (10)

Die Indikationen zur operativen Therapie sind vielfältig. An oberster Stelle steht die komplette Entfernung des Tumors oder zumindest die Tumorverkleinerung vor adjuvanter Chemo- und/oder Strahlentherapie. (22) Bei akut lebensbedrohlichen Symptomen oder Komplikationen der malignen Grunderkrankung kann ein operatives Verfahren, zum Beispiel die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunt-Systems bei Hydrozephalus, zum Einsatz kommen. Weiterhin kann im Rahmen einer Second-Look-Operation die Behandlung eines Tumorrests erfolgen. Eine weitere Indikation zur Operation ist die Metastasenchirurgie, die vor allem bei solitären Metastasen erfolgt. Die Transplantationschirurgie stellt eine weitere, wenn auch in der Pädiatrie seltene, Therapieoption dar. (23)

Patienten, die aufgrund eines Hirntumors operiert worden sind, bedürfen einer „langfristigen Betreuung, denn sie haben durch die Erkrankung selbst und die Therapie mit langfristigen Folgen zu rechnen, wie Konzentrationsstörungen, kognitiven Schwierigkeiten oder dauerhaften Handicaps.“ (7)

Patienten, deren Erkrankung eine Amputation erforderlich machte, haben durch die intensive Therapie und ein durch die Amputation verändertes Körperbild ein höheres Risiko für eine langfristig negative Veränderung der Lebensqualität als andere Patienten. Diejenigen, die im Alter von unter 24 Jahren eine Rotationsplastik erhalten haben, hatten laut einer Studie sowohl zwischenmenschliche als auch emotionale Schwierigkeiten während des Erwachsenwerdens. (24)

Eine psychoonkologische Unterstützung der Patienten sowie der Eltern ist nötig und sollte auch im Rahmen der Nachsorge angeboten werden.

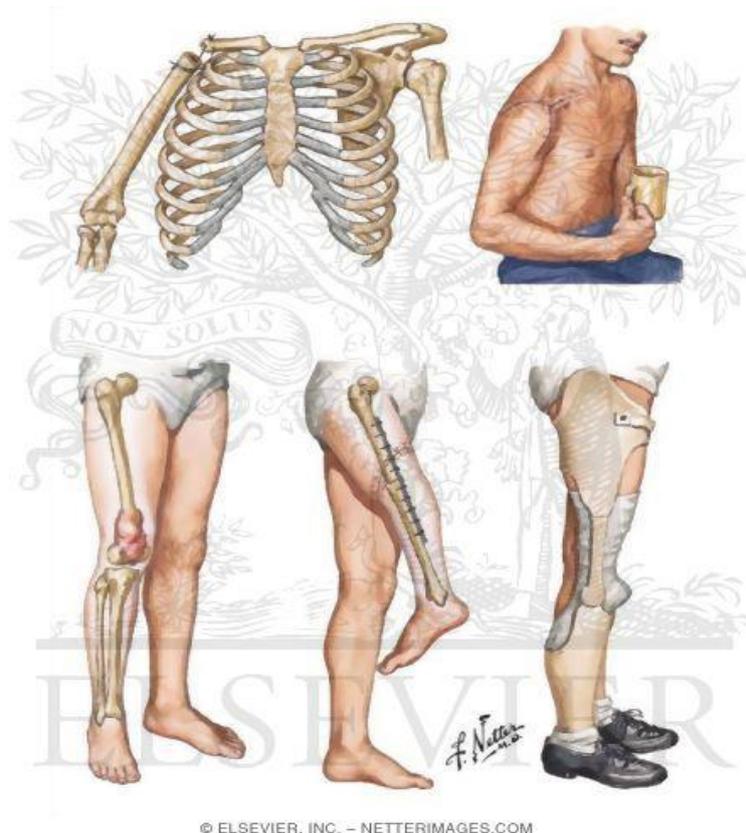


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Prinzipien der Rotationsplastik der oberen und unteren Extremität (25)

Ein weiteres Beispiel stellt die Enukleation als Teil einer multimodalen Behandlung des Retinoblastoms dar. Die Therapie dieses Tumors im Kindesalter wird mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert. Hierzu zählen insbesondere psychosoziale Entitäten, wie soziale Kontakte, Wettbewerb und das Fehlen in der Schule. (26)

2.2 Chemotherapie

Sowohl neoadjuvant und adjuvant als auch als alleinige Therapie kommt die Chemotherapie bei einem Großteil der Tumorpatienten zum Einsatz. Die Entwicklung neuer Chemotherapeutika ist seit mehreren Jahrzehnten ein Schwerpunkt der Forschung im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien. Dadurch unterliegt die Standardtherapie einem ständigen Wandel. Im Folgenden wird ein Überblick über die in der pädiatrischen Onkologie häufig eingesetzten Substanzen und deren unerwünschte Langzeit-Nebenwirkungen dargestellt.

2.2.1 Alkylanzien

Zu den Alkylanzien zählen erstens Stickstofflost-Derivate. Vertreter sind Ifosphamid und Cyclophosphamid. Ifosphamid kann Nierentubulus-Funktionsstörungen verursachen, die sich bis zum Bild eines Fanconi-Syndroms verstärken können. Zweitens gehören Ethylenimon-Derivate wie Thiopetal zur Stoffklasse der alkylierenden Chemotherapeutika. Zum Dritten finden sich N-Nitrosoharnstoff-Derivate, zu denen zum Beispiel Carmustin und Lomustin zählen. Eine vierte Untergruppe stellen Platin-Komplexe dar. Wirkstoffsubstanzen dieser Gruppe sind zum Beispiel das sehr häufig eingesetzte Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin. Zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen von Platinverbindungen gehören Niereninsuffizienzen - bis hin zu schweren, irreversiblen Schädigungen - und Neuropathien, wie zum Beispiel periphere Parästhesien. (27) Die häufigste Spätfolge ist die platintherapieassoziierte Hochtonschwerhörigkeit. Eine Therapie mit Cisplatin führt bei rund 60% der Patienten zu einer solchen Schwerhörigkeit. (28) Hörtests im Rahmen der Nachsorge sind unbedingt nötig, um eine normale psychosoziale Entwicklung der Kinder zu ermöglichen. (7)

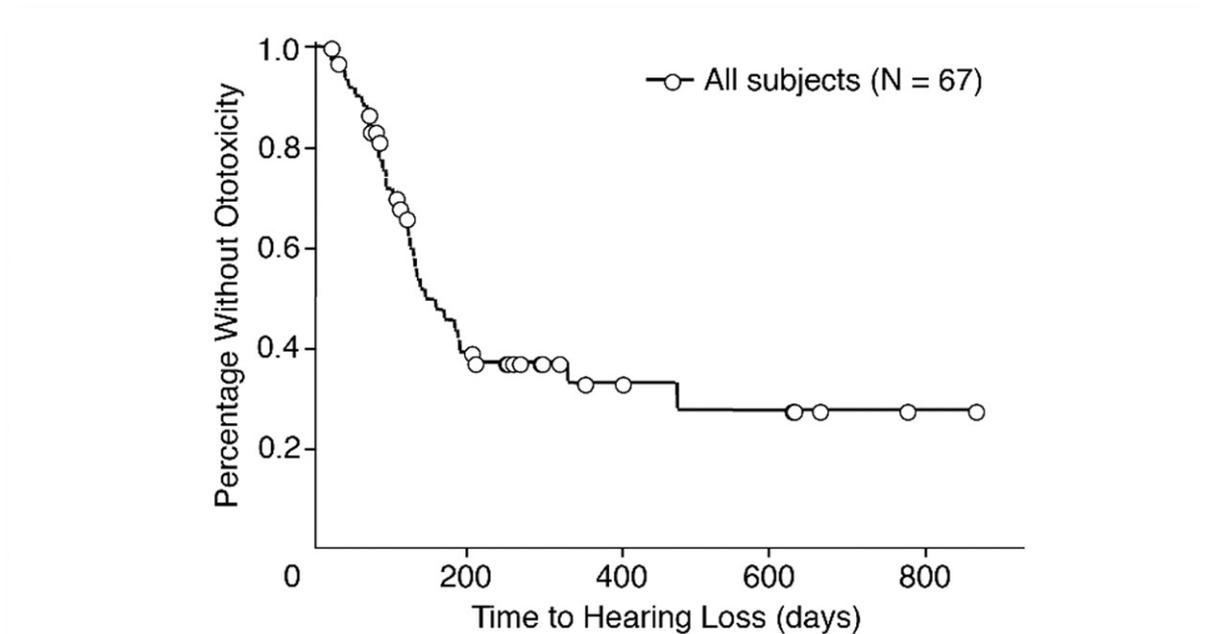


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve, die die Zeit (in Tagen) zwischen Beendigung einer Cisplatin-Therapie und erstem Auftreten einer Veränderung des Hörvermögens darstellt. In die Studie waren 67 Patienten eingeschlossen, die mittlere Dauer bis zur Hörschädigung betrug 135 Tage, wobei eine Spanne zwischen 107 und 188 Tagen zu verzeichnen war. (29)

Weitere alkylierende Substanzen sind Busulfan, Treosulfan, Temozolomid, Procarbazin und Dacarbazin. Nahezu alle Vertreter dieser Gruppen gelten als teratogen und karzinogen und können daher Zweitmalignome bedingen. Sie werden weiterhin in Zusammenhang gebracht mit Infertilität und Lungenfibrose. (30)

2.2.2 Antimetaboliten

Hierzu gehören zum einen Folsäureantagonisten, wie Methotrexat, zum anderen Purin- und Pyrimidinanaloga, wie zum Beispiel Fludarabin, Mercaptopurin, Gemcitabin und Fluorouracil. Sie kommen bei der Therapie von Leukämien und soliden Tumoren zum Einsatz. (27) Eine systemische Methotrexat-Therapie kann Herz-, Lungen-, Nieren- und Leberschädigungen verursachen. (30, 31)

2.2.3 Zytostatisch wirksame Antibiotika

Antibiotika stellen eine weitere Substanzklasse der zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika dar. In der pädiatrischen Onkologie wird vor allem das Bleomycin bei der Behandlung maligner

Lymphome, epithelialer Tumoren oder Hodentumoren eingesetzt. Bleomycin wirkt jedoch pulmotoxisch und kann daher als Langzeitfolge eine Lungenfibrose auslösen. Diese Wirkung wird durch eine mediastinale Bestrahlung noch verstärkt. (27, 30) Spezielle Untersuchungen der Lungenfunktion, wie die Spirometrie, sind in der Nachsorge unabdinglich.

Anthrazykline wirken durch ihre Hemmung der Topoisomerase II. In der pädiatrischen Onkologie werden zum Beispiel Daunorubicin und Doxyrubicin häufig eingesetzt. Sie sind unter anderem bei der Therapie von Leukämien, Lymphomen und Sarkomen wirksam. Wirkstoffe dieser Substanzklasse können Kardiomyopathien auslösen. Diese Spätfolge kann progredient verlaufen, sich gegebenenfalls auch erst nach 10 bis 20 Jahren manifestieren und zu einer Herzinsuffizienz entwickeln. (32) Da diese Spätfolge tödlich verlaufen kann (33), muss die Früherkennung und damit rasche Behandlungsmöglichkeit dieser Herzerkrankung in der Nachsorge berücksichtigt werden. Weitere Hemmstoffe der Topoisomerase sind beispielsweise Actinomycin D, Irinotecan und Topotecan sowie Etoposid. Letzteres kann Infertilität bedingen und wirkt leukämogen, was wiederum in der Nachsorge Beachtung finden muss.

2.2.4 Mitosehemmstoffe

Zu den Mitosehemmern gehören einerseits die Vinca-Alkaloide, wie zum Beispiel Vincristin oder Vinblastin, die unter anderem bei der Therapie von Leukämien und Lymphomen verwendet werden. Sie wirken neurotoxisch und können so eine periphere Polyneuropathie auslösen. (27)

Eine weitere Untergruppe der Mitosehemmer sind die Taxane. Hierzu gehören zum Beispiel Paclitaxel und Docetaxel, die bei Behandlung von Prostata- und Mammakarzinomen sowie Bronchialkarzinomen und Melanomen Verwendung finden. Sie kommen daher in der pädiatrischen Onkologie nur selten zum Einsatz.

2.2.5 Intrathekal applizierte Chemotherapie

Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wird bei der Behandlung von Leukämien aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen nur noch bei hohem Rezidivrisiko (in weniger als 10% der Fälle) durchgeführt. Die eingesetzten Chemotherapeutika können jedoch die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, sodass es stets nötig ist, eine weitere Therapie durchzuführen um ein cerebrales Rezidiv zu verhindern. Hier kommt eine Kombination aus systemischer und intrathekaler Methotrexat-

Applikation (MTX) zum Einsatz. (34) Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung von Lernbehinderungen und der intrathekalen Applikation von Chemotherapeutika belegt werden. (35)

2.3 Strahlentherapie

Spätfolgen von Strahlentherapie werden seit 2001 im Register zur Erfassung behandlungsassoziierter Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (RiSK) erfasst. Neben dem erhöhten Risiko eines Zweitmalignoms kann die Strahlentherapie je nach bestrahltem Areal organotoxisch sein und so zu schwerwiegenden chronischen Schäden führen. Es wird daher versucht, die benötigte Strahlungs-dosis sowie die Anzahl der Strahlungsdosen zu reduzieren, ohne dabei die therapeutische Effektivität zu beeinflussen. Ziel dieser Therapieoptimierungsstudien ist es, die Spätfolgen zu minimieren und somit die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. Geordnet nach der Lokalisation der Schäden soll hier ein Überblick erfolgen.

2.3.1 Augen

Eine im Bereich der Augen durchgeführte Bestrahlung ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert, eine Katarakt zu entwickeln. (36)

2.3.2 Hämatopoetisches System

Auf das hämatopoetische System hat die Strahlentherapie vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie enorme akute Auswirkungen. Häufig ist bei Leukopenie und Thrombozytopenie ein Pausieren der onkologischen Therapie notwendig. (30)

2.3.3 Haut und Schleimhaut

Eine Bestrahlung führt unvermeidlich zur Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes. Sie führt unter anderem zu akuter radiogener Dermatitis oder Mukositis, wie zum Beispiel eine entzündliche Reaktion der Darmschleimhaut. Darmfisteln, Perforationen, Strikturen und Stenosen können die Folge sein und eine operative Intervention notwendig machen. (37) Als weitere schwerwiegende Spätfolge kann sich nach kutaner Bestrahlung ein Angiosarkom entwickeln. (38)

2.3.4 Herz

Nach Bestrahlung im Bereich des Herzens können Perikarditiden auftreten. Langfristig steigt das Risiko für vielfältige kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Kardiomyopathie oder koronare Herzkrankheit, die sich oft erst nach Jahren manifestieren. (39, 40)

2.3.5 Schädel

Eine Bestrahlung des Schädels wird heute oft bei der Behandlung von Hirntumoren durchgeführt. Die Bestrahlung kann hier alleinige Therapie sein, jedoch auch in Verbindung mit Operation und Chemotherapie erfolgen. Früher wurden Patienten mit akuter Leukämie einer prophylaktischen Strahlentherapie unterzogen, um ein gefürchtetes kraniales Rezidiv zu verhindern. Somit konnten in den 1970 Jahren die Heilungschancen von 4% auf 50% angehoben werden. (41)

Heute wird auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung weitestgehend verzichtet, da eine Strahlentherapie im Bereich des Schädels multiple Spätfolgen auslösen kann und in Studien die Nichtunterlegenheit einer Therapie durch alleinige Chemotherapie ohne Schädelbestrahlung belegt werden konnte. (42) So ist bekannt, dass eine Bestrahlung des Schädels eine Schwerhörigkeit verursachen kann, weswegen eine diesbezügliche Nachsorge für mindestens 10 Jahre empfohlen wird. (43) Des Weiteren kann eine Schädelbestrahlung eine Hypophyseninsuffizienz nach sich ziehen, welche gerade im Kindesalter verschiedene Spätfolgen verursachen kann. (44) Fehlendes Wachstumshormon geht im Kindesalter oft mit einem Kleinwuchs einher. In manchen Fällen kann auch die Bildung und Sekretion von Sexualhormonen gestört sein, sodass es zu einem Ausbleiben der Pubertät kommen kann. Eine weitere gefürchtete Komplikation der Schädelbestrahlung sind ZNS-Tumoren, welche auch erst viele Jahre nach der Therapie auftreten können. (45) Zudem besteht nach kranialer Bestrahlung ein höheres Risiko für cerebrale Insulte. (46)

2.3.6 Lunge

Spätfolgen einer Radiatio des Thorax können beispielsweise rezidivierende Pneumonien und Bronchitiden sowie diverse chronische pulmonale Erkrankungen, wie Lungenfibrosen, chronischer Husten, Kurzatmigkeit, Asthma bronchiale, Lungenemphysem und Pleuritis sein. Pulmonale Spätfolgen einer Tumorthherapie werden in vielen Fällen erst nach mehr als 5 Jahren manifest. (47)

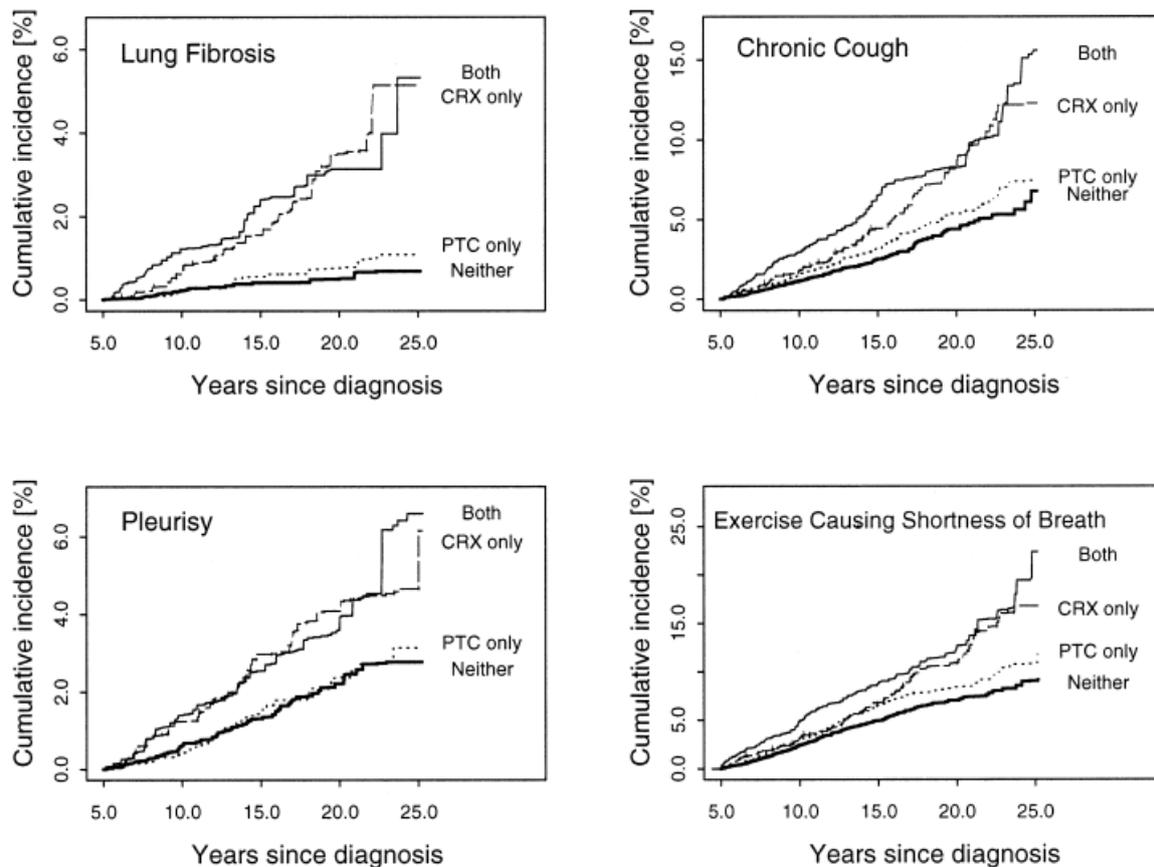


Abbildung 6: Inzidenz der pulmonalen Spätfolgen in Abhängigkeit von Therapie und Zeit

PTC only: nur pulmonal toxische Chemotherapie

CRX only: nur Bestrahlung im Bereich des Thorax

Both: pulmonal toxische Chemotherapie und Bestrahlung im Bereich des Thorax

Neither: keine Therapie

Die Grafik stellt dar, dass das Risiko, im Laufe der Adoleszenz eine chronische Lungenerkrankung zu erleiden, nach pulmonal-toxischer Chemotherapie ansteigt. Noch höher ist das Risiko nach einer Radiatio des Thorax. Ein weiterer Anstieg der Inzidenzrate ist bei einer Kombination von beiden zu verzeichnen. Die evaluierten Spätfolgen manifestieren sich erst nach mehreren Jahren nach Therapie mit steigender Tendenz. (47)

2.3.7 Nieren

Ionisierende Strahlung wirkt nephrotoxisch. Daher kann eine Radiotherapie im Bereich der Nieren mit einer Funktionseinschränkung einhergehen. (48)

2.3.8 Schilddrüse

Erkrankungen der Schilddrüse, wie zum Beispiel Hypothyreose, Schilddrüsenknoten, Hyperthyreose und das Schilddrüsenkarzinom sind typische Spätfolgen nach einer Bestrahlung der Halsregion. (49)
Eine engmaschige paraklinische Kontrolle der Schilddrüsenparameter sowie sonographische Untersuchungen des Schilddrüsengewebes nach einer Bestrahlung im Halsbereich sind während der Nachsorge durchzuführen. So können eine Hypothyreose oder beispielsweise noduläre Strukturen der Schilddrüse rechtzeitig erkannt und gegebenenfalls eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

2.3.9 Zweitmalignome

Das Risiko für Zweitmalignome wird mit Strahlentherapie in Verbindung gebracht und ist abhängig von der kumulativen Strahlendosis. Die Rate der Sekundärtumoren aller Patienten nach Tumorthherapie liegt derzeit bei 3%. Kinder, die bestrahlt worden sind, haben ein etwa doppelt so hohes Risiko für Zweittumoren wie Erkrankte ohne Strahlentherapie. Die häufigsten Zweittumoren sind Leukämien, gefolgt von Hirntumoren. An dritter Stelle der Häufigkeit finden sich die Karzinome, wobei hier das Schilddrüsenkarzinom am häufigsten vorkommt. Solide Zweittumoren treten im Verlauf circa 10 bis 20 Jahre nach Therapieende auf, Leukämien dagegen nach 3-5 Jahren. (7)

2.4 Knochenmarktransplantation

Die Geschichte der Knochenmarktransplantation ist noch nicht sehr alt. Erst 1959 führte der Amerikaner E.D. Thomas in Seattle/Washington die erste erfolgreiche Knochenmarktransplantation beim Menschen durch und konnte so einem Leukämiepatienten mit Hilfe einer Geschwisterspende das Leben retten. (34)

Eine Stammzelltransplantation (SZT) kommt vor allem bei Tumoren des blutbildenden Systems, aber auch bei manchen soliden Tumoren zum Einsatz. Einige solide Tumoren können durch eine anschließende Stammzelltransplantation mit erheblich höheren Chemotherapiedosen und somit effektiver therapiert werden.

Der Transplantation geht stets eine Konditionierung voran. Diese besteht aus einer Chemotherapie, vor allem aus der Gruppe der Alkylanzien, mit oder ohne fraktionierter Ganzkörperbestrahlung (TBI – total body irradiation), und dient der Zerstörung des körpereigenen Knochenmarks. Zum einen

soll dies gegen residuale Tumorzellen wirken. Zum anderen wird das Immunsystem des Empfängers supprimiert, um eine Abstoßungsreaktion gegen die zu transplantierenden Stammzellen zu verhindern.

Im Anschluss werden dem Patienten die Stammzellen transplantiert. Die Gewinnung der Zellen ist entweder durch Entnahme von Knochenmark oder mittels Durchführung einer Stammzellapherese aus peripherem Blut möglich. Eine weitere Möglichkeit ist die Stammzellgewinnung aus Nabelschnurblut unmittelbar nach der Geburt. Je nach Herkunftsort der Stammzellen unterscheidet man die allogene Stammzelltransplantation von der Hochdosistherapie mit autologer Stammzellrescue. Bei der allogenen Stammzelltransplantation entstammt das Transplantat einem Familien- oder Fremdspender. (34) Bei der autologen Stammzelltransplantation ist es notwendig, initial möglichst tumorfreie und funktionstüchtige Stammzellen aus dem körpereigenen Knochenmark zu gewinnen und diese zu kryokonservieren. Der Transplantation dieser körpereigenen Stammzellen geht eine intensive Radio-/Chemotherapie (Hochdosistherapie) voraus. (50)

Der Transplantation schließt sich die Phase der Aplasie an, in der sich die infundierten Stammzellen in Tochterzellen teilen und differenzieren. In dieser Zeit werden oft Folgen der Konditionierungstherapie manifest. Hierzu zählen unter anderem Mukositis, Anämie, passagere Niereninsuffizienz, Infektionen durch Suppression der Immunabwehr sowie verschiedene Beeinträchtigungen durch die Organotoxizität der initialen Therapie. (34) Im weiteren zeitlichen Verlauf besteht die Gefahr schwerer Infektionen, Abstoßungsreaktionen oder Rezidiven. Eine der wichtigsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation ist die Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Vermittelt durch T-Lymphozyten des Transplantats kommt es hierbei zu einer immunologischen Abwehr gegen gesundes Gewebe des Empfängers. Je nach Studie liegt die Inzidenz einer GvHD nach allogener Stammzelltransplantation zwischen 27% und 83% und endet in bis zu 50% letal. (34)

In der AG LQ (Arbeitsgruppe Lebensqualität) wird seit 1998 untersucht, wie sich Lebensqualität und -situation der Patienten nach einer Knochenmarktransplantation verändern. Es konnte herausgearbeitet werden, dass die Therapie langfristig eine negative Veränderung der Lebensqualität bedingt. Patienten berichteten von einer verringerten körperlichen Leistungsfähigkeit, psychischen Belastungserscheinungen wie Schlafstörungen und Fatigue, kognitiven Defiziten, fortdauernder Erkältungen und Schmerzen. (51, 52)

Weitere bekannte Spätfolgen sind die Entwicklung einer Katarakt, dentale Hypoplasien, restriktive oder obstruktive Lungenerkrankungen, hormonelle Störungen wie Hypothyreose, gonadale Dysfunktion und Wachstumsretardierung sowie Zweitmalignome, insbesondere Lymphome und Zweitleukämien. (34)

2.5 Notwendigkeit der Nachsorge

Spätfolgen frühzeitig zu erkennen und somit bestmöglich therapieren zu können, ist eine der Hauptaufgaben onkologischer Nachsorge. Diese sollte im besten Fall ein Leben lang erfolgen. (53) Qualität und Quantität der Nachsorge entscheiden letztendlich darüber, ob und zu welchem Zeitpunkt Spätfolgen erfasst und demnach erfolgreich behandelt werden können. Zusätzlich bietet die kontinuierliche Nachsorge die Möglichkeit, die Tumorthherapie zu evaluieren und somit kontinuierlich zu verbessern. Aus diesem Grund ist sie Gegenstand intensiver Forschung.

Dennoch erhalten viele der ehemaligen Krebspatienten keine lebenslange Nachsorge. Findet eine regelmäßige Nachbetreuung statt, wird nur selten auf psychosoziale Spätfolgen geachtet. (54)

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Es wurden Daten zum Patienten, zur onkologischen Therapie sowie der Nachsorge im onkologischen Zentrum erhoben und ausgewertet. Zusätzlich wurden mit Hilfe eines ärztlichen Fragebogens Daten zur ambulanten Nachsorge sowie zum krankheitsbezogenen Verlauf erhoben.

3.2 Patienten und Methoden

Es wurden die Daten von 630 Patienten erhoben. Im Zeitraum zwischen April 2009 und August 2011 erfolgte die Sichtung der Patientenakten, die Verteilung der Fragebögen sowie deren Auswertung in der Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg. Die Patientengruppe setzt sich aus zwei Untergruppen zusammen. Zum einen die Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Analyse in der onkologischen Nachsorge der Universitätskinderklinik befanden (N=356). Zum anderen die Patienten, deren Nachsorge aus verschiedenen Gründen schon beendet worden war (N=274).

Die entsprechenden Informationen wurden durch eine Aktenrecherche gewonnen. Hierbei wurden Therapiepläne, Epikrisen, Operationsberichte, pathologische und klinische Befunde gesichtet und die entsprechenden Daten mittels Excel-Tabelle dokumentiert. Die Daten wurden gemäß Datenschutzgesetz anonymisiert. Reine Zahlen wurden auf eine Dezimalstelle gerundet, Prozentangaben erfolgten als ganze Zahl.

3.2.A Patienten in primärer Nachsorge

Im August 2009 wurden in der ambulanten Nachsorge-Sprechstunde der Kinderonkologie des Universitätsklinikums Magdeburg 356 onkologische Patienten betreut. Es erfolgte die Sichtung aller Akten derer Patienten, die sich aufgrund eines erfolgreich therapierten Malignoms oder eines bekannten Tumorsyndroms zum Zeitpunkt der Analyse in regelmäßiger Nachsorge der Universitätskinderklinik befanden. Zu den erfassten Malignomen bzw. Tumorsyndromen zählten die akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML), Hirntumoren, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Knochentumoren, Wilmstumoren, Weichteiltumoren,

Neurofibromatose Typ I und Langerhanszellhistiozytose (LCH). ALL und AML wurden für die statistische Analyse als akute Leukämien zusammengefasst. Unter der Diagnose Lymphome erfolgte die Zusammenfassung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen. Weitere Malignome, die den oben genannten Tumoren nicht zugeordnet werden konnten, wurden unter „Andere“ zusammengefasst.

Bezüglich der Patientenparameter wurden allgemeine Patientencharakteristika, wie Geschlecht und Geburtsdatum, Erkrankungsalter, Diagnose und Behandlung - wenn möglich nach Protokoll - dokumentiert. Auch wurden Nebendiagnosen erfasst, die im Rahmen der Erkrankung oder der Therapie aufgetreten waren. Diesbezüglich wurden sowohl die akuten Erkrankungen, welche während der Therapie auftraten, als auch die Spätfolgen, die im Zeitraum der Nachsorge auffällig waren, dokumentiert. Des Weiteren wurde erfasst, in welchem Intervall die Patienten die onkologische Nachsorge zum Zeitpunkt der Datenerhebung wahrnahmen, wie viel Zeit seit der Diagnosestellung vergangen war und in welchem Alter die Patienten zu diesem Zeitpunkt der Nachsorge waren. In der folgenden Arbeit wird diese Patientengruppe stets unter dem Kennbuchstaben "A" behandelt. Die Nachsorge in der Kinderklinik wird als primäre Nachsorge bezeichnet.

3.2.B.1 Patienten in sekundärer Nachsorge

Im nächsten Schritt wurden archivierte Patientenakten von ehemaligen onkologisch behandelten Patienten gesichtet. Zwischen 1990 und 2005 wurde die Nachsorge von 274 Patienten in der Kinderonkologie der Kinderuniversitätsklinik Magdeburg beendet. Als Beendigung wurden entweder ein Nichtwahrnehmen der Nachsorgetermine oder eine Abgabe an einen Hausarzt, Pädiater oder Onkologen zur weiteren Nachsorge angesehen. Während der Nachsorge verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten- und Erkrankungsdaten wurden getreu erstgenannter Patientengruppe erfasst. Zusätzlich wurde erfasst, über welchen Zeitraum die Nachsorge durchgeführt wurde und in welchem Alter die Patienten zum Zeitpunkt der Beendigung waren. Die erfassten Ergebnisse sowie Schlussfolgerungen werden in der folgenden Arbeit unter dem Kennbuchstaben "B" behandelt. Die Nachsorge durch die weiterbehandelnden ambulant tätigen Ärzte wird als sekundäre Nachsorge bezeichnet.

3.2.B.2 Nachbeobachtung – Fragebogen

Zur Evaluation der ambulanten Nachsorge wurden Erhebungsbögen an die letzten bekannten Adressen der nachbetreuenden Ärzte der Patientengruppe B versandt. In 21 Fällen konnte kein Arzt befragt werden, da sich keine Dokumentation bezüglich eines ambulanten Arztes in der Patientenakte befand. Die Fragebögen waren standardisiert und umfassten folgende Fragen:

Besteht ein Betreuungsverhältnis?

- Falls nein: Was war der Grund der Beendigung?

- Falls ja: In welchem zeitlichen Intervall wird die Nachsorge durchgeführt?

Traten Rezidive/Zweitmalignome/sonstige Diagnosen während der Nachsorge auf?

Hat der Patient/die Patientin leibliche Kinder?

Es wurden 253 Fragebögen versendet, von denen 163 von den ärztlichen Kollegen beantwortet wurden. 48 der Fragebögen waren unzustellbar, 42 waren zwar zustellbar, wurden jedoch nicht beantwortet.

Mit Hilfe dieser Fragebögen wurde die mögliche Kontaktaufnahme zu weiterbehandelnden Ärzten getestet. Weiterhin konnte so erfasst werden, wie groß der Anteil der Patienten ist, die sich zum Zeitpunkt der Analyse in regelmäßiger Nachsorge befanden und in welchem zeitlichen Intervall diese durchgeführt wurde. Außerdem konnte ein Überblick über Spätfolgen der Erkrankung und Therapie gewonnen werden.

3.3 Statistik und Biometrie

Für die statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm SPSS verwendet. Ein p-Wert von 0,05 galt als signifikant, ein p-Wert unter 0,001 hochsignifikant. Zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen zwei oder mehr Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt. Zum Vergleich von Mittelwerten, wie zum Beispiel der Nachsorgedauer, wurde der T-Test angewandt. Es erfolgte eine deskriptive Statistik, beispielsweise bei der Erfassung von Spätfolgen oder Rezidiven. Abhängigkeiten zweier Merkmale wurden durch die Varianzanalyse ANOVA untersucht. Die Rangkorrelation nach Spearman wurde genutzt, um Zusammenhänge zweier Merkmale zu analysieren.

4. Ergebnisse

4.A Patienten in primärer Nachsorge

4.A.1 Patienten

Im August 2009 befanden sich 356 Patienten in der ambulanten Nachsorge der Kinderonkologie der Universitätskinderklinik. In der hier vorliegenden Arbeit wird diese Nachsorge als primär bezeichnet, da sie von der initial behandelnden Klinik durchgeführt wurde.

Von diesen 356 Patienten waren 52,1% männlichen, 47,9% weiblichen Geschlechts. Es fiel auf, dass die Jungen zum Zeitpunkt der Erkrankung erst durchschnittlich 7,5 Jahre, die Mädchen dagegen 8,5 Jahre alt waren.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Patienten in der onkologischen Nachsorge im Durchschnitt 16,3 Jahre alt. Der jüngste Patient war 1,1, der älteste war 32,2 Jahre alt, das heißt, die Spannweite betrug 31,1 Jahre. 45,8% der Patienten waren über 18 Jahre alt.

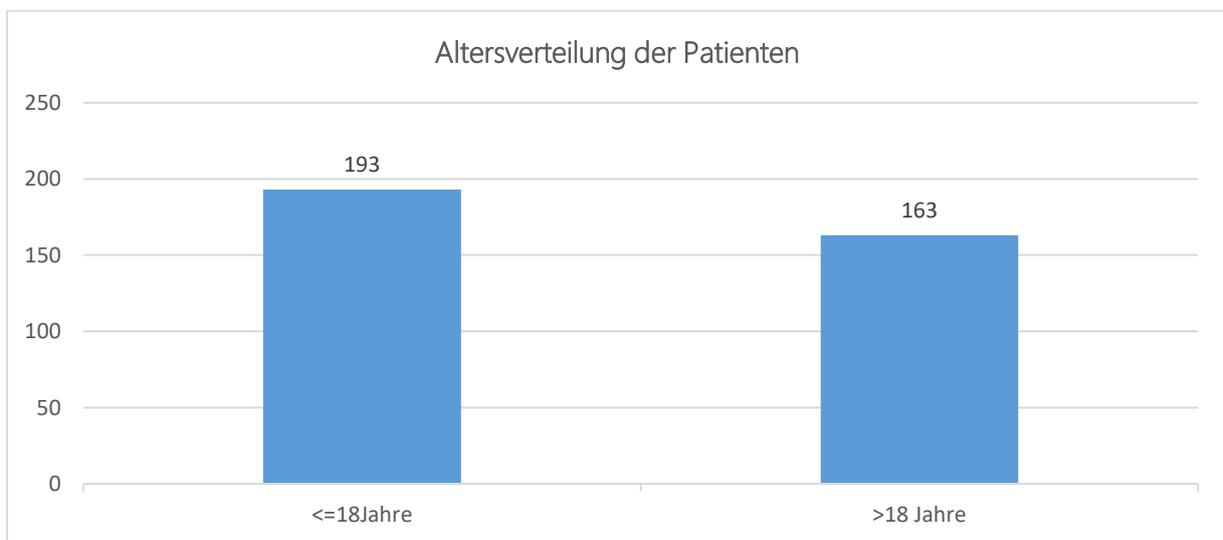


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Patienten in onkologischer Nachsorge nach Alter (über und unter bzw. gleich 18) zum Zeitpunkt der Analyse

Es fanden sich unterschiedliche Geschlechts- sowie Alterspräferenzen der einzelnen Erkrankungen. So waren beispielsweise die Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie zum Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich 6,6 Jahre als Patienten mit Knochentumoren im Durchschnitt 15,1 und

Patienten mit Weichteiltumoren 8,2 Jahre alt. Knochentumoren, wie zum Beispiel das Osteosarkom, traten bevorzugt beim männlichen Geschlecht auf.

4.A.2 Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen

An erster Stelle der Häufigkeit stehen mit 26% der Patienten (N=96) die Leukämien (ALL und AML), gefolgt von der Diagnosegruppe Hirntumoren mit 83 Patienten (23%). Es folgen Lymphome (M. Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome) (N=60; 17 %), Knochentumoren (N=20; 6%) und Weichteiltumoren (N=19; 5%). Weitere Patienten wurden aufgrund einer Neurofibromatose Typ I, einer Langerhanszellhistiozytose und sonstiger Tumorerkrankungen (Andere) betreut.

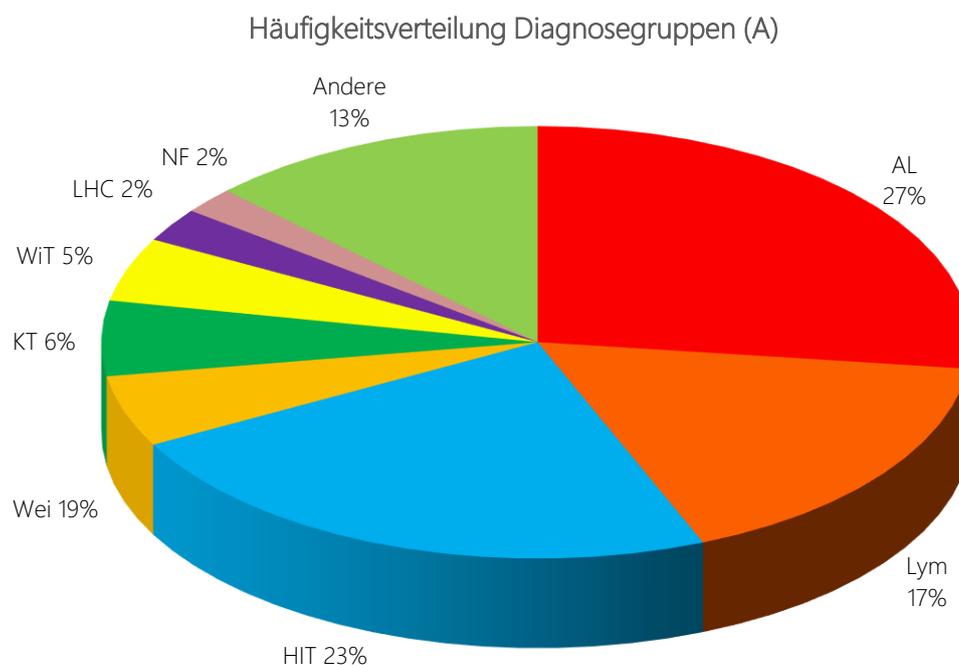


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen der Patienten der Gruppe A

AL: Akute Leukämien

Lym: Lymphome

HIT: Hirntumoren

Wei: Weichteiltumoren

KT: Knochentumoren

WiT: Wilmstumor

NF, LHC: Tumorsyndrome Neurofibromatose Typ I, Langerhanszellhistiozytose

4.A.3 Therapie der Grunderkrankung

Wie im theoretischen Grundlagenteil erläutert, setzt sich die onkologische Therapie aus vier Therapieoptionen zusammen: Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie und Knochenmarktransplantation.

Operation

179 Patienten wurden operiert. Das entspricht 50% der Patienten.

Chemotherapie

Ein Großteil (N=257 Patienten, das entspricht 72%) der betreuten Patienten erhielt zur Behandlung ihrer malignen Grunderkrankung eine Chemotherapie. Diese kann je nach Erkrankung und gewähltem Therapieprotokoll differieren. Es kamen verschiedene Chemotherapeutika zum Einsatz, welche in dieser hier vorliegenden Analyse nicht im Einzelnen aufgelistet wurden.

Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie wurde bei 128 Patienten durchgeführt. Davon erhielten 119 (33%) eine perkutane Bestrahlung. Eine Radiojodtherapie erhielten 9 Patienten. Insgesamt wurde also circa ein Drittel der überlebenden Patienten mit Strahlen behandelt.

Von 119 Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, erlitten im Laufe der Nachsorge sieben eine Schilddrüsenerkrankung. Bei den übrigen 222 Patienten, die keine Radiatio erhalten hatten, wurde bei 6 Patienten eine Schilddrüsenerkrankung dokumentiert.

Knochenmarktransplantation

3% der Patienten erhielten zur Therapie ihrer malignen Erkrankung eine Knochenmarktransplantation. Das entspricht 12 von insgesamt 356 überlebenden Patienten. 8 Patienten (2%) erhielten eine allogene Knochenmarktransplantation, bei 4 Patienten (1%) wurde eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) durchgeführt.

4.A.4 Verlauf der primären Nachsorge

Behandlungszeiträume

Die Spanne der Behandlungszeiträume war groß. So fiel auf, dass die früheste Erstdiagnose schon Mitte 1984, die späteste aber Mitte 2009, das heißt weniger als zwei Monate vor Abschluss der vorliegenden Datenerhebung, gestellt wurde. Es gab folglich Patienten, die nach über 25 Jahren noch immer regelmäßig in der primär behandelnden Klinik nachgesorgt wurden.

Von den Patienten, die zur Erstdiagnose jünger als fünf Jahre alt waren, war fast ein Fünftel (19%) zum Zeitpunkt der Analyse über 18 Jahre alt und befand sich demnach für mindestens 13 Jahre in der onkologischen Nachsorge an der Universitätsklinik.

Rezidive/Zweittumoren

32 der 349 Patienten (9%) erlitten im Laufe der zum Zeitpunkt der Analyse noch immer laufenden Nachsorge ein oder mehrere Rezidiv(e).

An erster Stelle der Primärtumoren bezüglich der Häufigkeit standen hier die Hirntumoren (N=6), gefolgt von Leukämien, Knochentumoren und Lymphomen (jeweils N=5).

7 der 349 Patienten (2%) erlitten im Verlauf der dokumentierten Nachsorge einen Zweittumor. Zwei Patienten waren aufgrund eines T-NHL behandelt worden, einer von ihnen erlitt ein Glioblastom, ein weiterer erkrankte im Laufe der Nachsorge an einem B-NHL. Bei einem Patienten trat im Verlauf der Nachsorge bei Appendixkarzinoid ein Fibroadenom der linken Mamma auf. Weiterhin erkrankte ein Patient nach Behandlung eines intraventrikulären Ependymoms an einem Meningeom. Zwei Patienten, die aufgrund eines Neuroblastoms behandelt worden waren, erlitten ein Zweitmalignom: Bei einem von ihnen wurde ein T-NHL, bei dem anderen ein Retinoblastom diagnostiziert. Ein Patient mit pulmonal metastasiertem Ewing-Sarkom erlitt ein Osteosarkom.

Patienten, die im Verlauf ein Zweitmalignom und/oder Rezidiv entwickelten, wurden durchschnittlich länger betreut als solche ohne erneutes Event. Letztere nahmen im Mittelwert die Nachsorge circa 8 Jahre wahr, während Patienten mit mindestens einem weiteren Ereignis durchschnittlich mehr als 11 Jahre betreut wurden.

Die Dauer der Nachsorge war umso kürzer, je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehungsweise des letzten Ereignisses waren. Besonders dramatisch ist die Tatsache, dass

diejenigen Patienten, die im Alter zwischen 16 und 18 Jahren erkrankten, sich im Durchschnitt nur 3,8 Jahre in der pädiatrischen Nachsorge befanden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 14 und 16 Jahre alt sind, erreichen durchschnittlich circa 4,7 Jahren Nachsorge-Dauer.

Abhängigkeit der Nachsorgedauer vom Alter zum Diagnosezeitpunkt (Gruppe A)

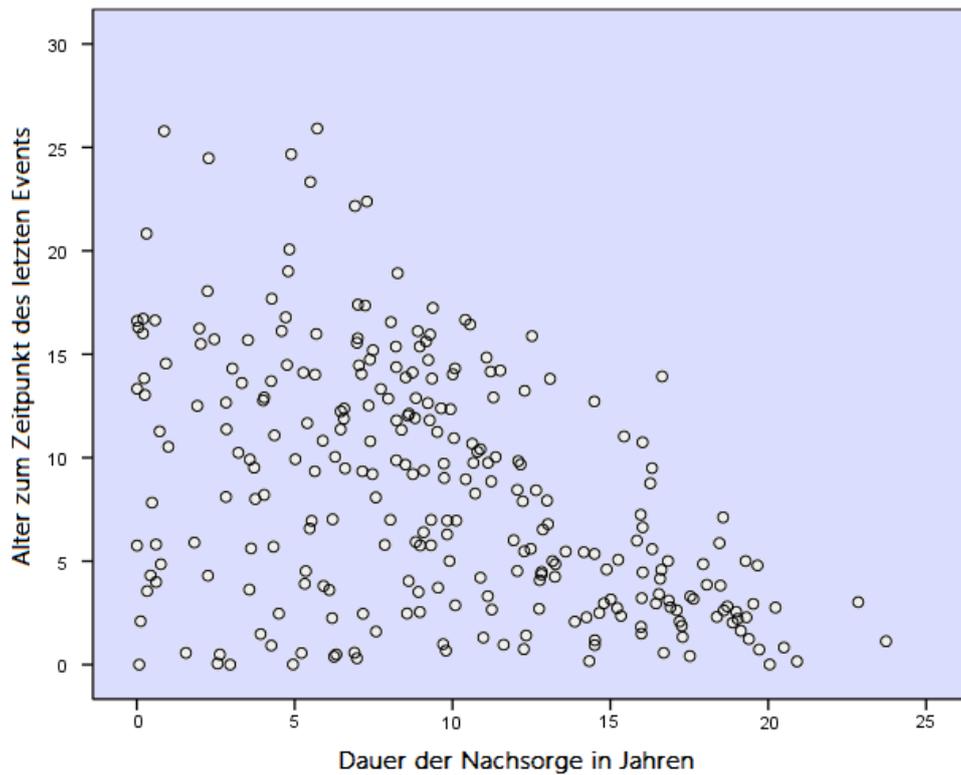


Abbildung 9: Die Dauer der primären Nachsorge der Patientengruppe A wird in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose graphisch dargestellt. Je älter die Patienten waren, desto kürzer war die Dauer der Nachsorge.

4.B Patienten in sekundärer Nachsorge

4.B.1 Patienten

Im Zeitraum zwischen 1990 und 2005 beendeten insgesamt 274 Patienten, die aufgrund einer onkologischen Erkrankung am pädiatrischen Universitätsklinikum für Hämatologie und Onkologie behandelt worden waren, die Nachsorge an der Klinik. Die Weiterbehandlung wurde in der vorliegenden Arbeit als sekundäre Nachsorge bezeichnet, da diese sich der primären Nachsorge anschließt.

Von den oben genannten 274 Patienten waren 164 (60%) männlichen, 110 (40%) weiblichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Jungen im Schnitt 8,7 Jahre, die Mädchen dagegen nur 7,9 Jahre alt. Auch hier ist die Spannweite sehr groß. War der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gerade erst geboren, so war der älteste Patient 24,9 Jahre alt. Insgesamt waren 4% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt älter als 18 Jahre.

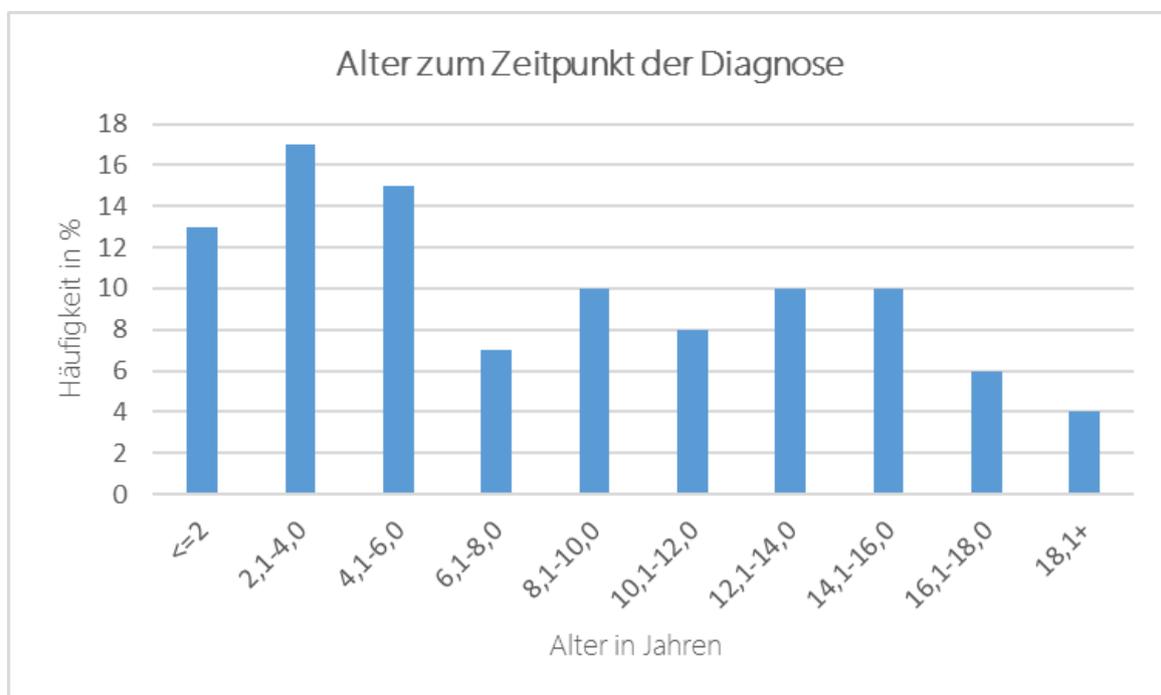


Abbildung 10: Altersverteilung der Patientengruppe B zum Zeitpunkt der Diagnose

4.B.2 Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen

Hirntumoren waren mit 25% (68 Patienten) die am häufigsten beschriebenen Krebserkrankungen, gefolgt von Leukämien mit 16% (45 Patienten). Dritthäufigste Diagnose waren mit 14% (37 Patienten) die Lymphome. Es folgten Wilmstumoren (8%), Weichteiltumoren (8%), Knochentumoren (7%) und Langerhanszellhistiozytose (7%). Die Diagnose Neurofibromatose wurde in 2 Fällen beschrieben, dieses entsprach 1% aller Patienten. 14% wurden unter dem Begriff „Andere“ zusammengefasst.

Im Vergleich zur Gruppe A gab es eine Verschiebung im Diagnosespektrum. In der primären Nachsorge wurden am häufigsten Patienten nach Therapie einer Leukämie betreut. In Gruppe B waren die Anzahl der Patienten mit Hirntumoren am größten. Knochentumoren waren in Gruppe B im Vergleich etwas häufiger, Lymphome seltener.

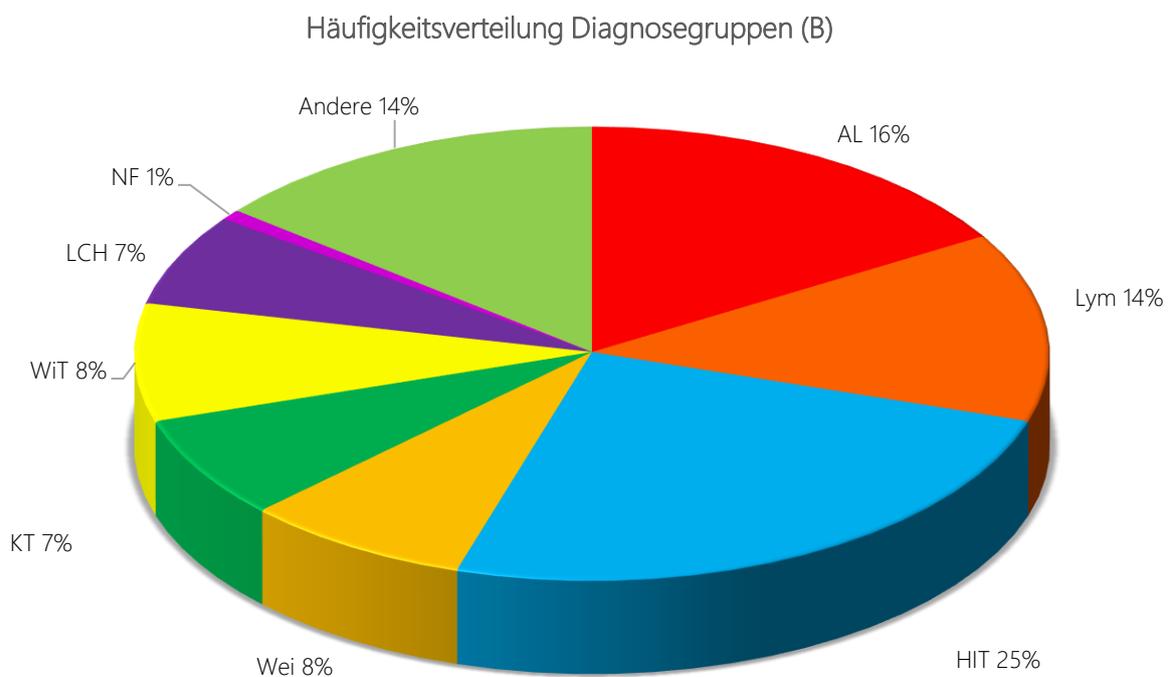


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen der Patienten der Gruppe B

AL: Akute Leukämien Lym: Lymphome HIT: Hirntumoren
 Wei: Weichteiltumoren KT: Knochentumoren WiT: Wilmstumore
 NF, LCH: Tumorsyndrome Neurofibromatose Typ I, Langerhanszellhistiozytose

4.B.3 Therapie der Grunderkrankung

Auch in dieser Patientengruppe kamen sowohl Chemotherapie als auch Bestrahlung, Operationen und Knochenmarktransplantationen zum Einsatz, um die jungen Patienten von ihrem malignen Grundleiden zu heilen. Die Dokumentation eines konkreten Protokolls der Behandlung fehlt in 165 Fällen (60%). Im Nachhinein ist es in diesen Fällen nicht exakt nachvollziehbar, welche Chemotherapeutika in welcher Dosierung zum Einsatz kamen.

Operation

Ein Großteil der Patienten (65%, N=178) wurde operiert. Dass eine Operation je nach Art der Grunderkrankung für den Patienten lebensverändernde Folgen haben kann, wurde bereits im Grundlagenteil erwähnt.

Chemotherapie

65% der damals behandelten Patienten (N=176) erhielten eine Chemotherapie. Wie oben beschrieben, können die einzelnen Wirkstoffe und Therapiedosen in vielen Fällen nicht exakt benannt werden.

Strahlentherapie

121 Patienten (44%) erhielten im Rahmen ihrer Therapie eine Radiatio. 4 Patienten wurden mit Radiojod therapiert. Patienten dieser Gruppe, die an einer Leukämie oder einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt waren, erhielten zum damaligen Zeitpunkt häufig eine prophylaktische Schädelbestrahlung. Diese zieht, wie im Grundlagenteil dieser Arbeit beschrieben, das Risiko schwerwiegender Spätfolgen wie mentale Retardierung, hormonelle Insuffizienzen und auch sekundäre maligne Neoplasien des zentralen Nervensystems nach sich. In der vorliegenden Analyse wurde bei insgesamt 12 Patienten ein Kleinwuchs dokumentiert, von diesen sind 11 Patienten bestrahlt worden.

Knochenmarktransplantation

2 der insgesamt 274 Patienten (~1%) haben eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.

4.B.4 Verlauf der primären Nachsorge

Behandlungszeiträume

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Nachsorge waren die Patienten durchschnittlich 17,9 Jahre alt. Das entsprach dem Ziel der pädiatrischen Nachsorge, die Patienten im Laufe der Adoleszenz an einen weiterbehandelnden Hausarzt oder Onkologen abzugeben. Doch auch hier ist eine große Spannweite zu verzeichnen. Der jüngste Patient war bei Beendigung der Nachsorge 28 Tage alt. Der Patient war aufgrund eines angeborenen Lymphangioms am Hals mittels Strahlentherapie behandelt und nach circa einem Monat an einen weiterbehandelnden Arzt abgegeben worden. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Beendigung der primären Nachsorge 31,6 Jahre alt. 55% der Patienten (das entspricht 152 von insgesamt 274 Patienten) waren bei ihrer letzten Vorstellung an der Kinderonkologie der Universitätskinderklinik älter als 18 Jahre.

Es muss beachtet werden, dass hier nicht nur von Patienten nach geplanter Beendigung der primären Nachsorge die Rede ist. Es handelt sich in vielen Fällen auch um Patienten, die die Nachsorge freiwillig und ohne Rücksprache mit dem behandelnden Zentrum beendet haben, in dem sie dieser fernblieben.

Von 269 Patienten sind 126 (47%) planmäßig an einen weiterbehandelnden Arzt abgegeben worden. 143 Patienten (53%) blieben der Nachsorge im Verlauf fern und wurden somit nicht an einen Hausarzt oder Onkologen zur weiteren Nachsorge überwiesen. Bei 5 Patienten können anhand der archivierten Akten keine Rückschlüsse darauf gezogen werden, ob diese an einen Hausarzt abgegeben worden sind. Diese sind mit dem Status „fehlend“ nicht in die folgenden Berechnungen eingegangen.

Es stellte sich eine Abhängigkeit zwischen dem Alter der Patienten und der planmäßigen Abgabe an einen weiterbehandelnden Arzt heraus. Patienten, die von der Kinderonkologie der Universitätskinderklinik an einen Hausarzt oder Onkologen zur weiteren Nachsorge übergeben worden sind, waren durchschnittlich häufiger über 18 Jahre alt, als diejenigen, die im Verlauf der Nachsorge fernblieben. Von den 126 Patienten, die an einen weiterbehandelnden Arzt abgegeben worden sind, waren zum Zeitpunkt der Abgabe 88 (70%) über 18 Jahre alt. Von den 143 Patienten, die der Nachsorge fernblieben, war der geringere Teil (42%) älter als 18 Jahre.

Des Weiteren fiel auf, dass die ordnungsgemäß abgegebenen Patienten zum Zeitpunkt ihrer Diagnose älter waren (durchschnittlich 9,2 Jahre) als diejenigen, die nicht an einen

weiterbehandelnden Arzt überwiesen worden sind. Letztgenannte waren im Durchschnitt bei Erstdiagnose 7,7 Jahre alt.

Die Tatsache, ob Patienten abgegeben wurden oder im Verlauf der Nachsorge fernblieben, hängt offenbar mit der durchschnittlichen Dauer der Nachsorge an der Universitätskinderklinik zusammen. Je länger der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Erreichen des 18. Lebensjahres war, desto häufiger blieben die Patienten im Verlauf der Nachsorge fern. Wurden die Patienten abgegeben, befanden sie sich zum Zeitpunkt der Abgabe im Mittel 10,4 Jahre in der Nachsorge. Dagegen wurden die Patienten, die die Nachsorge eigenmächtig beendeten, durchschnittlich 8,7 Jahre betreut.

Es gab weiterhin einen Zusammenhang zwischen Art der Abgabe und Fachspezialisierung der weiterbehandelnden Ärzte. Wurden die Patienten von einem Onkologen mit-/weiterbehandelt, so waren sie zu 88% an diesen ordnungsgemäß abgegeben worden. Insgesamt wurden 33 Patienten (12%) von einem Onkologen mit- und/oder weiterbetreut.

Auch in dieser Patientengruppe wird erkennbar, dass die Dauer der Nachsorge umso kürzer war, je später im Laufe ihrer Adoleszenz die Patienten am Tumorleiden erkrankten.

Waren die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 2 Jahre, so betrug die Nachsorgedauer durchschnittlich 11,6 Jahre. Die 16- bis 18-jährigen wurden im Durchschnitt 4,8 Jahre betreut, bei den über 18-jährigen waren es 4,5 Jahre. Die höchste Dauer der Nachsorge erreichten mit 13,2 Jahren die 2- bis 4-jährigen onkologischen Patienten. Die Abhängigkeit der Nachsorgedauer vom Alter zum Diagnosezeitpunkt stellt umseitige Grafik dar.

Abhängigkeit der Nachsorgedauer vom Alter zum Diagnosezeitpunkt (Gruppe B)

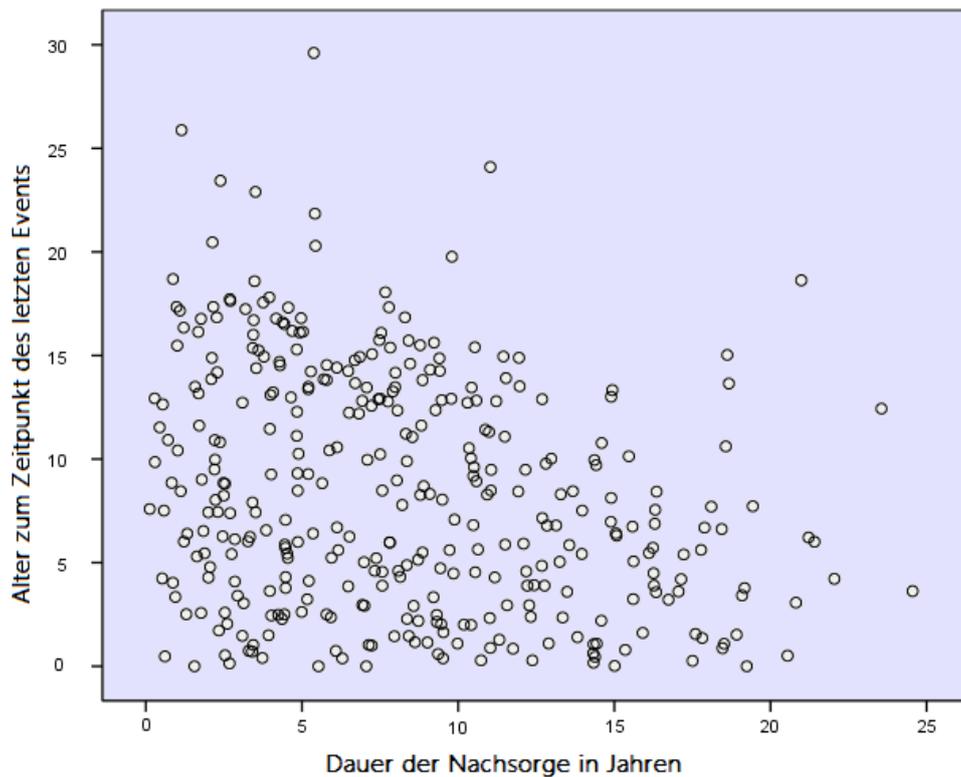


Abbildung 12: Die Dauer der primären Nachsorge der Patientengruppe B wird in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose dargestellt. Je älter die Patienten waren, desto kürzer war die Dauer der Nachsorge.

Rezidive/Zweitumoren

28 von 274 Patienten erlitten im Laufe der Nachsorge an der Kinderonkologie der Universitätskinderklinik mindestens ein Rezidiv, das entspricht etwas mehr als 10%. Bei 8 dieser 28 Patienten traten sogar mehrere Rezidive auf. Im Mittel erkrankten die Patienten 2,7 Jahre nach Erstdiagnose des Primärtumors an einem Rezidiv. Dabei war der kürzeste Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Rezidiv etwas mehr als 1 Monat (0,1 Jahr), der längste 9,4 Jahre.

Im Laufe der Nachsorge erlitten 9 Patienten (3%) einen Zweitumor. Ein Patient erlitt nach Behandlung eines Neuroblastoms mit Chemotherapie, Bestrahlung und Operation ein Rhabdomyosarkom (Weichteiltumor). Ein Seminom trat auf, nachdem ein Patient aufgrund eines Mischtumors am rechten Hoden Chemotherapie, Bestrahlung und eine Operation erhalten hatte. Des Weiteren erkrankte ein Patient an einem Osteom (Knochentumor) der linken Skapula, nachdem er zur Behandlung eines Ewing-Sarkoms im Bereich des linken Beckens eine Operation, eine

Chemotherapie und eine Bestrahlung erhalten hatte. Zwei Patienten erkrankten nach Therapie einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) mit Chemotherapie und Bestrahlung an einem Zweittumor. Einer von ihnen erlitt zwei Basalzellkarzinome, der andere ein epitheloides Hämangiom der linken Unterlippe. Ein Patient war ursprünglich aufgrund eines Osteosarkoms des rechten Tibiakopfes mittels Operation und Chemotherapie behandelt worden und entwickelte später ein Retinoblastom. Ein weiterer Patient erlitt nach operativer, strahlen- und chemotherapeutischer Behandlung eines Sympathoblastoms des Kopfes ein Angioblastom.

Zweittumoren traten durchschnittlich 7,2 Jahre nach Erstdiagnose des Primärtumors auf. Die Spannweite betrug hier 0,7 bis 15,6 Jahre.

Bei beiden ALL-Patienten fiel auf, dass die Zweitmalignome in beiden Fällen erst nach mehr als 15 Jahren auftraten. Beide Patienten erkrankten in den späten 80er Jahren an einer akuten lymphatischen Leukämie und erlitten erst im Jahre 2002 besagte Zweittumoren.

Die Dauer der Nachsorge hing auch vom Krankheitsverlauf der Nachsorge ab. Erlitten die Patienten ein Rezidiv, so war die Nachsorgedauer länger. Patienten ohne Rezidiv wurden durchschnittlich 9,5 Jahre betreut. Diejenigen mit Rezidiv 9,8 Jahre. Noch deutlicher zeigte sich dieser Unterschied der Dauer der Nachsorge beim Auftreten eines Zweittumors. Patienten ohne Zweittumor wurden ca. 9,5 Jahre betreut. Die Dauer der Betreuung der Patienten, bei denen ein Zweittumor auftrat, betrug 12,4 Jahre.

4.B.5 Fragebögen

Anhand der Akten der 274 Patienten, deren Nachsorge zwischen 1990 und 2005 beendet wurde, konnte in 253 Fällen ein ambulant behandelnder Arzt ermittelt werden. Hiervon waren 212 Hausärzte (84%), 33 Onkologen (13%) und 6 Ärzte, die unter "Andere" zusammengefasst wurden (2%). Bei zwei weiteren Ärzten war die Fachspezialisierung nicht bekannt. Bei 21 Patienten ging aus der Patientenakte kein Haus-/Kinderarzt oder Onkologe hervor.

Insgesamt wurden daher 253 Fragebögen an die seinerzeit weiterbehandelnden Ärzte versendet. Von den angeschriebenen Ärzten antworteten 64% (N=163) auf das Anschreiben. 19% (N=48) der Briefe waren nicht zustellbar, 17% (N=42) der zugestellten Anschreiben wurden nicht beantwortet. Insgesamt waren also 205 Fragebögen zustellbar, von denen 163 (80%) beantwortet wurden.

Es fand sich ein Zusammenhang zwischen universitärer Nachsorgedauer und Antwort der Fragebögen durch den weiterbehandelnden Arzt. Erfolgte keine Antwort, so war die vorherige

Nachsorgedauer an der Universitätskinderklinik im Durchschnitt kürzer gewesen. Bei den 163 Patienten, deren Ärzte den Fragebogen beantworteten, betrug die durchschnittliche Nachsorgedauer 10 Jahre. Alle anderen Patienten waren im Durchschnitt 8,8 Jahre betreut worden. Es erfolgte weiterhin die Untersuchung, ob es eine Abhängigkeit gibt zwischen der Tatsache, ob die Patienten abgegeben worden sind und der Häufigkeit der Antwortschreiben. So stellte sich heraus, dass 68% der Ärzte von ordnungsgemäß überwiesenen Patienten auf unser Schreiben antworteten. 15% der Ärzte dieser Patientengruppe antworteten nicht auf unser Anschreiben. 17% der Ärzte konnten nicht erreicht werden, da der Brief nicht zustellbar war oder die Kontaktdaten zum weiterbehandelnden Arzt nicht bekannt waren.

Waren die Patienten nicht an den weiterbehandelnden Arzt überwiesen worden, so antworteten die angeschriebenen Ärzte in 52% der Fälle. 16% der angeschriebenen Ärzte antworteten nicht auf unser Anschreiben. 32% der Ärzte konnten nicht erreicht werden. Entweder kamen Briefe unzustellbar zurück oder es konnte kein Brief verfasst werden, da uns weder Name noch Adresse eines Arztes bekannt waren.

Zusammenfassend ist also zu bemerken, dass bei 32% der abgegebenen und bei 48% der nicht abgegebenen Patienten eine Kommunikation mit dem weiterbehandelnden Arzt aus verschiedenen Gründen nicht möglich war.

4.B.5.1 Verlauf der sekundären Nachsorge

Von den 163 Patienten, deren Ärzte auf unser Schreiben antworteten, befanden sich zum Zeitpunkt der Abfrage 26% (N=42) noch in der Nachsorge bei den nach Krankenakte vermerkten Ärzten. Die Intervalle der Nachsorge differierten erheblich. 26% wurden in einem Intervall von 3 Monaten, weitere 26% von 6 Monaten, 16% von 12 Monaten und 32% der Patienten wurden im Intervall von mehr als 12 Monaten betreut. Bei 36 Patienten machten die angeschriebenen Ärzte keine Angaben über den Verlauf der Nachsorge.

Beendigung der Nachsorge

86 Patienten hatten im Verlauf die Betreuung abgebrochen. Bei 29 Patienten war ein Umzug Grund der Beendigung, 19 Patienten hatten den Arzt gewechselt, 3 Patienten waren im Verlauf verstorben.

5 der 86 Ärzte (6%) gaben als Grund der Nachsorgebeendigung an, dass der Patient geheilt, gesund oder beschwerdefrei war. 16 Patienten hatten sich im Verlauf der Nachsorge nicht wieder vorgestellt.

Rezidive/Zweittumoren/sonstige Spätfolgen

163 Ärzte antworteten auf das Anschreiben, doch nur 42 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse weiterhin in Nachsorge bei diesen Ärzten. Wir konnten erfahren, dass zwei Patienten im Laufe der Nachsorge ein Rezidiv erlitten. Beide Patienten waren primär an einem Hirntumor erkrankt, erlitten mindestens ein Rezidiv und verstarben im Verlauf. Bei beiden wurden eine Reihe von Spätfolgen und Nebenwirkungen durch die Therapie beschrieben, ein Patient war hochgradig behindert und musste 24 Stunden durch einen Pflegedienst betreut sowie künstlich ernährt werden. Er verstarb im Alter von 22 Jahren, 11 Jahre nach Erstdiagnose. Der andere Patient litt unter anderem an einem hypothalamisch-hypophysärem Defizitsyndrom mit Diabetes insipidus und substitutionspflichtigem Hypocortisolismus. Er verstarb im Alter von 9 Jahren, 3 Jahre und 10 Monate nach Erstdiagnose an einem Rezidiv.

Von zwei Patienten ist bekannt, dass sie im Verlauf der hausärztlichen Nachsorge an einem Zweitmalignom erkrankten. In einem Fall war dies ein Rezidiv eines Basalioms, welches nach Therapie einer akuten lymphatischen Leukämie mit Chemotherapie und Schädelbestrahlung schon während der Nachsorge in der Universitätskinderklinik diagnostiziert worden war. Im zweiten Fall handelte es sich um ein Karzinom der Schilddrüse, welches nach Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms mit Chemotherapie und Bestrahlung auftrat.

Von einem Patienten mit primärem Osteochondrom der Nasenwurzel wurde vom Hausarzt über einen Suizidversuch berichtet.

Fertilität

Wie im theoretischen Teil erklärt, kann die Therapie maligner Tumoren Infertilität bedingen. Diese Tatsache gab Anlass, nach Kindern der Patienten zu fragen. Von 163 Antworten wurde in 107 Fällen nicht auf diese Frage geantwortet. Von 56 Patienten, bei denen der Arzt eine Angabe zu dieser Fragestellung machte, waren 46 (82%) kinderlos, wobei bei zwei Patienten (einem Mann und einer Frau) ein bisher unerfüllter Kinderwunsch beschrieben wurde. Laut Hausarzt wurde die Frau mit

Östrogenen substituiert, bei dem Mann war eine Azoospermie diagnostiziert worden. 10 der 56 Patienten (18%) hatten mindestens ein Kind.

4.C Informationsbogen/Patientenpass

Um die Transition und die hausärztliche Nachsorge zu erleichtern, wurde umseitiges Beispiexemplar eines Informationsbogens erstellt. Dieser enthält alle für die Nachsorge relevanten Parameter und soll zukünftig Einzug in den klinischen Alltag der Universitätskinderklinik halten. Er ist für die Patientenunterlagen bestimmt, um das Risiko eines Informationsverlusts bei einem möglichen Arztwechsel zu vermeiden. Gegebenenfalls könnte dieser Bogen auch in Form eines Ausweises/Patientenpasses, wie er zum Beispiel nach Implantation einer Prothese oder eines Herzschrittmachers üblich ist, erstellt werden.

Informationsblatt
nach Therapie einer onkologischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

**Primäres Behandlungszentrum**

Universitätskinderklinik Magdeburg

Arbeitsbereich pädiatrische Hämatologie/Onkologie

39120 Magdeburg, Leipziger Str. 44

Telefon: 0049-391-6724240/ Fax: 0049-391-6724299

*Nach Ende der Betreuung im kideronkologischen Zentrum
werden die Krankenunterlagen dort 30 Jahre archiviert!*

Diagnose(-n):

Datum Erstdiagnose:

Behandlungsprotokoll:

Studienpatient: ja nein Rezidiv: nein ja Anzahl: __ Datum:

Ende der Betreuung in o.g. Zentrum:

 Operation(-en):

Datum: OP:

Datum: OP:

Datum: OP:

 Chemotherapie: von: bis: Anthrazykline kumulative Dosis: _____ kumulative Dosis: _____ kumulative Dosis: _____ kumulative Dosis: **Strahlentherapie: von: bis:**

Strahlenfeld: _____ Dosis:

Strahlenfeld: _____ Dosis:

 weitere Therapien: von: bis: **zusätzliche Risikofaktoren** Thrombophilie genetische Tumorprädisposition Folgeerkrankungen: Herz, Lunge, Niere, ZNS, Knochen, Auge, SchilddrüseEinzelheiten siehe Arztbrief Thrombosen, endokrine Organe, andere

☞ Bitte bewahren Sie diesen Bogen in Ihren Unterlagen auf und lassen Sie ihren weiterbehandelnden Ärzten eine Kopie zukommen, damit die Nachsorge Ihrer Erkrankung zielorientiert stattfinden kann.

Weiterführende Informationen erhalten Sie unter:

http://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/nachsorge/index_ger.html

5. Diskussion

Mit der Entwicklung und kontinuierlichen Verbesserung der Tumorthherapie wurde es in den 1970er Jahren möglich, onkologische Patienten von ihrer malignen Grunderkrankung zu heilen. In der Folge entstand eine Patientengruppe, die ein Krebsleiden im Jugend- und Kindesalter überlebt hat. Die Anzahl dieser Patienten wächst kontinuierlich und wird in den nächsten Jahren mit fortlaufender Verbesserung der Therapien weiter zunehmen. All diese Patienten haben ein hohes Risiko, therapieassoziierte Erkrankungen zu erleiden und sollten daher möglichst lebenslang im Rahmen einer onkologischen Nachsorge betreut werden.

Primär findet diese Nachsorge im Anschluss an eine erfolgreiche Tumorthherapie in der primär behandelnden Klinik statt. In der vorliegenden Arbeit handelte es sich hierbei um die Kinderonkologie der Universitätskinderklinik Magdeburg. Im Verlauf der Adoleszenz wird eine sogenannte Transition der Patienten an einen weiterbehandelnden (Haus-)Arzt angestrebt. Ein Grund hierfür stellt das Finanzierungsmodell dar, in dem die Behandlung von Erwachsenen in der Kinderklinik nicht vorgesehen ist. Zum anderen soll die Compliance der Patienten bezüglich der Nachsorge aufrechterhalten werden. Junge Erwachsene in der Kinderklinik weiter zu behandeln, geht mit einem hohen Maß an selbstständiger Beendigung der Nachsorge einher.

Bei einem Großteil der Patienten wird die sich anschließende sekundäre Nachsorge von niedergelassenen Haus- oder Kinderärzten fortgeführt. Um diesen Ärzten die Organisation der Nachsorge zu erleichtern, werden aktuell vermehrt entsprechende AWMF-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) erstellt. Hierzu zählen beispielsweise die S1-Leitlinie „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“ vom Juni 2014 sowie die Leitlinie zur endokrinologischen „Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ vom März 2014 und die Leitlinie „Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten“ aus dem März 2015. (55)

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel erstellt, die primäre und sekundäre Nachsorge gegenüberzustellen und deren Schnittstelle zu untersuchen. In der Folge sollte der Einfluss der Transition auf die Nachsorge herausgearbeitet werden.

In der Literatur findet sich als aussagekräftige Vergleichsstudie einerseits die Arbeit von Welsch S. et al.: "Nachsorgeadhärenz in der Pädiatrischen Onkologie - Ergebnisse einer monozentrischen

Analyse", die 2015 veröffentlicht wurde. Hier wurden Faktoren evaluiert, die die Dauer der Nachsorge günstig bzw. ungünstig beeinflussen. „Jüngerer Alter, eine rezente Kalenderperiode und gesetzlicher Versicherungsstatus zeigten – neben der Tumorart – signifikant bessere Adhärenz zum Nachsorgeprogramm.“ (56)

Zweitens ist die deutsche VIVE-Studie zu erwähnen, deren Auswertung ab Mitte 2016 erwartet wird. Zwischen 2014 und 2015 wurden 10226 ehemalige Patienten einer Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter angeschrieben und gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. In einer Vorab-Veröffentlichung wurde bekannt gegeben, dass 48% der Patienten auf dieses Schreiben geantwortet hatten. Im direkten Kontakt mit einem Teil dieser Patienten wurde mehrheitlich deutlich, dass eine ausreichend strukturierte Nachsorge in Deutschland nicht stattfindet. Es soll auf die Unterversorgung aufmerksam gemacht werden, um diese abzubauen. Als Konsequenz dieser Ergebnisse wurde die Website „www.kinderkrebsinfo.de/nachsorgeangebote“ erstellt. Hier können sich ehemalige Krebspatienten über aktuelle Nachsorgeangebote in ihrer Umgebung informieren. Langfristiges Ziel der Studie ist es, die Lebensqualität der ehemaligen Krebspatienten zu erhöhen. (57, 58)

Andere Arbeiten legen ihren Schwerpunkt darauf, die einzelnen Spätkomplikationen im Zusammenhang mit den verschiedenen Therapieformen und angewandten Chemotherapeutika zu evaluieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst die Patientenprofile untersucht. Wie im Ergebnisteil beschrieben, waren die Jungen der untersuchten Patientengruppen bei der Erstdiagnose ihrer malignen Erkrankung im Durchschnitt jünger als die Mädchen. Dies erklärt sich durch die Geschlechts- und Alterspräferenzen der einzelnen Erkrankungen. Es fiel weiterhin auf, dass die Altersspanne der Patienten sehr groß war. Zum einen liegt dies an der Länge der Nachsorgedauer. Zum anderen gibt es Patienten, die nach Überschreiten des 18. Lebensjahres an einem Malignom erkranken, das insbesondere in der Kindheit vorkommt. Diese werden in vielen Fällen in der Kinderonkologie der Universitätskinderklinik behandelt und weiter betreut. Grund dafür ist die Erfahrung der Behandler bezüglich der Tumorentität und -Therapie. Die pädiatrischen Onkologen sind mit der Diagnostik und Therapie vertraut. Therapieoptimierungsstudien für diese Tumoren sind durch die Kinderonkologie durchgeführt worden, sodass hier eine optimale Diagnostik und Therapie möglich ist.

Die Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen der Gruppe A entsprach annähernd derer der gesamtdeutschen Registrierung. In der Gruppe der Patienten, die die Nachsorge bereits beendet

hatten (Gruppe B), fand sich eine andere Häufigkeitsverteilung. Hier standen die Hirntumoren an erster Stelle. An zweiter Stelle erst fanden sich die Leukämien, an dritter die Lymphome. Über die Gründe der verschiedenen Verteilungen lässt sich an dieser Stelle nur spekulieren. Zum einen könnte es tatsächlich an Schwankungen der Prävalenz der einzelnen Tumorentitäten liegen. Zum anderen könnte aber auch die Entwicklung der Tumorthherapie und der damit verbundenen Heilungschancen ursächlich sein. Hierzu ist zu erläutern, dass es sich bei den erfassten Patienten ausschließlich um jene handelt, die die Tumorerkrankung und -therapie bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung überlebt haben.

Wie im Ergebnisteil erläutert, fiel bei der Evaluation der Nachsorge auf, dass die Dauer der Nachsorge erheblichen Schwankungen unterlag.

Es fand sich ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Nachsorge und dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Je jünger die Patienten bei Diagnose und Therapie ihrer Erkrankung waren, desto länger nahmen sie das Angebot der Nachsorge der Universitätskinderklinik wahr. Diejenigen Patienten, die im Alter zwischen 16 und 18 Jahren erkrankten, wurden dagegen durchschnittlich nur 3,8 Jahre weiter betreut. Erfreulicherweise erfolgte bei Letzteren jedoch in hohem Maße die ordnungsgemäße Abgabe der Nachsorge an einen weiterbehandelnden Hausarzt. Wie im Grundlagenteil erwähnt, gehören diese Heranwachsenden und jungen Erwachsenen zur AYA-Gruppe, deren Therapie und Nachsorge aufgrund der besonderen psychosozialen Situation und der oft vergleichsweise geringeren Therapieadhärenz schwierig ist. Zusätzlich ist die Nachsorge dieser Patienten aber von höchster Priorität, da diese 2-3mal wahrscheinlicher an Zweitmalignomen erkranken und die therapieassoziierten Spätfolgen die Lebensqualität in höherem Maße beeinträchtigen als bei Patienten anderer Altersgruppen. (21, 59) Diese Spätfolgen manifestieren sich in vielen Fällen erst Jahre, manchmal Jahrzehnte nach Therapieende. Es liegt die Vermutung nahe, dass eine vorzeitige Beendigung der primären Nachsorge die Qualität der Nachsorge beeinträchtigt, was gerade bei dieser Patientengruppe folgenschwer sein kann. Es ist daher gerade bei dieser Patientengruppe eine Optimierung der Nachsorgeorganisation erstrebenswert. Die Transition der Patienten im Alter der Adoleszenz ist notwendig um die Compliance aufrechtzuerhalten. Jedoch sollte die Qualität der sekundären Nachsorge entsprechend jener im kideronkologischen Zentrum sein.

Auf der anderen Seite waren Patienten in der universitären, das heißt primären, Nachsorgebetreuung eingebunden, deren Erstdiagnose schon ca. 25 Jahre zurücklag. Diese

Patienten haben längst das Erwachsenenalter erreicht. Der älteste sich noch in kideronkologischer Nachsorge befindliche Patient war bereits 32 Jahre alt.

Es besteht für viele der Patienten offenbar der Wunsch nach weiterer Betreuung an der Universitätskinderklinik. Vermutlich wird die Transition aus verschiedenen Gründen in vielen Fällen hinausgezögert. Es könnte einerseits sein, dass die Patienten nach jahrelanger Betreuung eine emotionale Verbundenheit zur primär behandelnden Klinik entwickelt haben. Andererseits ist vermutlich vielen Patienten die Relevanz ihrer Nachsorge bewusst. Die Behandler in der Kinderonkologie sind mit der genauen Anamnese und der exakten Therapie vertraut. Eventuell vermuten die jungen Patienten daher in der Kinderonkologie der Universitätskinderklinik eine höhere Qualität ihrer Nachsorge und wünschen sich folglich die dortige Weiterbetreuung.

Auch am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Mainz wurde im Jahr 2010 dieser Wunsch offensichtlich. Dort wurde eine onkologische Nachsorge-Ambulanz für aktuell erwachsene Patienten eingerichtet, die in ihrer Kindheit aufgrund einer malignen Erkrankung behandelt worden waren. 500 Patienten wurden angeschrieben und auf das Angebot aufmerksam gemacht. Dieses wurde ausgesprochen gut angenommen. Hier werden von onkologisch geschulten Fachärzten diejenigen Untersuchungen durchgeführt, die je nach Grunderkrankung und erfolgter Therapie notwendig sind. Die Tatsache, dass ein großer Teil der Patienten die Nachsorge dort durchführen ließ, lässt Rückschlüsse darauf zu, dass das Interesse und der Bedarf bei den Patienten auf spezifische Nachsorge vorhanden sind. (60) Eine flächendeckende Versorgung durch kideronkologische Nachsorgezentren wird daher zunehmend angestrebt. In diesen so genannten Spezialambulanzen wird die Nachsorge in der Regel von Spezialisten der Kinderonkologie durchgeführt. Es findet eine regelmäßige Beobachtung von Wachstum und Entwicklung der Patienten statt. Diagnostik und Therapie von Spätfolgen werden mit anderen medizinischen Fachgebieten und den Hausärzten koordiniert. Insgesamt soll somit zum einen die Qualität der sekundären Nachsorge erhöht werden. Zum anderen ermöglichen solche Institutionen die systematische Erfassung der Spätfolgen und in der Folge eine Optimierung der zukünftigen Therapie. (61) Wie oben erwähnt, können Patienten daher aktuell auf dem Informationsportal „Kinderkrebsinfo.de“ nach solchen Spezialambulanzen in ihrer näheren Umgebung suchen. (58)

Bezüglich der Untersuchung der Transition der Patienten in die weiterführende Nachsorge zeigte sich, dass die knappe Mehrheit der Patienten der Gruppe B nicht durch eine Überweisung mittels Arztbrief an einen weiterbehandelnden Arzt abgegeben wurde. 53% der Patienten blieben im Verlauf der Nachsorge fern. Der Versand einer Epikrise, die eine zusammenfassende Auskunft über

Diagnostik, Therapie und Nachsorge beschreibt, erfolgte daher nicht. Vor dem Hintergrund des mangelhaften Wissensstands vieler Patienten bezüglich ihrer Erkrankung und Therapie muss hier wohl von einer inadäquaten Fortsetzung der Nachsorge im peripheren Bereich ausgegangen werden.

Es wurde untersucht, welche Faktoren zu einer geplanten Abgabe der Patienten in die sekundäre Nachsorge führten. Hierbei fiel ein direkter Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der regelrechten Transition der Patienten auf. Diejenigen Patienten, die ordnungsgemäß an einen weiterbehandelnden Arzt überwiesen worden sind, waren im Durchschnitt bei Erstdiagnose 1,5 Jahre älter als diejenigen, die im Verlauf der Nachsorge dieser fernblieben. Es wurden demnach Kinder, die bei Erstdiagnose jünger waren, durchschnittlich zwar länger in der primären Nachsorge betreut. Es fand jedoch seltener eine geplante Transition an einen weiterbehandelnden Arzt in Form eines Arztbriefes statt. Stattdessen beendeten diese Patienten die primäre Nachsorge durchschnittlich häufiger selbstständig, indem sie dieser fernblieben. Offenbar fällt es schwer, den optimalen Zeitpunkt zur geplanten Transition in die sekundäre Nachsorge zu finden.

In diesem Zusammenhang erscheint zunächst die Tatsache paradox, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt einer ordnungsgemäßen Abgabe durchschnittlich 1,7 Jahre länger in der Nachsorge befanden als diejenigen Patienten, die die Nachsorge selbstständig beendeten, indem sie diese nicht mehr wahrnahmen. Ein vorzeitiges selbstständiges Beenden der Nachsorge durch den Patienten ist demnach mit einer kurzen Behandlungsdauer verbunden.

Zusammenfassend gab es demnach einerseits diejenigen Patienten, die die Nachsorge nach langer Betreuungszeit bei Diagnosestellung im jungen Alter ungeplant beendeten. Andererseits diejenigen, die schon nach kurzer Zeit der Nachsorge fernblieben. Bei beiden Patientengruppen ist eine geplante Transition an einen weiterbehandelnden Arzt anzustreben, um eine adäquate Nachsorge sicherzustellen. Weiterhin ist eine Aufklärung über mögliche Spätfolgen und die Relevanz der Nachsorge von großer Wichtigkeit.

Zur Sicherstellung einer adäquaten Nachsorge ist die Übermittlung von Informationen über Diagnose und Therapie von höchster Notwendigkeit. Es wurde daher die Dokumentation dieser Daten untersucht. Hier fand sich ein auffälliger Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Bei den Patienten der Gruppe A, die sich noch immer in der primären Nachsorge befanden, war in den meisten Fällen die genaue Therapie nach standardisiertem Schema protokolliert worden. Bei den

Patienten der Gruppe B, deren primäre Nachsorge zwischen 1990 und 2005 beendet worden war, konnten die einzelnen Präparate und Dosen in vielen Fällen nicht aus den noch vorhandenen Patientenunterlagen entnommen werden. Trotz jahrzehntelanger Aufbewahrung der Unterlagen ist die Nachvollziehbarkeit für eine adäquate Nachsorge oft nicht mehr ausreichend gegeben. Die Patienten haben zum heutigen Zeitpunkt nicht die Möglichkeit, die für ihre individuelle Nachsorge notwendigen Informationen zu erhalten.

Mittels Fragebögen an die weiterbehandelnden Ärzte wurde versucht, einen Überblick über Quantität und Qualität der sekundären Nachsorge zu gewinnen.

Von den 205 Fragebögen, die zustellbar waren, wurden lediglich 42 (20%) nicht beantwortet. Demnach antworteten 80% der angeschriebenen Ärzte auf das Anschreiben. Dass die Bereitschaft zum Ausfüllen dieses Fragebogens so groß war, war im positiven Sinne überraschend. Es kann geschlossen werden, dass seitens der weiterbehandelnden Ärzte eine interdisziplinäre Kommunikation durchaus erwünscht ist.

Es fand sich ein Zusammenhang zwischen der Beantwortung der Anschreiben und der Dauer der primären Nachsorge. Wurde der Fragebogen vom weiterbehandelnden Arzt beantwortet, waren diese Patienten länger in der Universitätskinderklinik betreut worden als diejenigen, bei denen der Arzt nicht antwortete (8,8 vs. 10 Jahre). Auch konnte ein Zusammenhang zwischen der ordnungsgemäßen Transition der Patienten und der Beantwortung der Fragebögen aufgezeigt werden. Eine Kommunikation zwischen onkologischem Zentrum und dem ambulant weiterbehandelnden Arzt war leichter, wenn der Patient an diesen mit einem Brief abgegeben worden war.

25% der versandten Fragebögen waren nicht zustellbar. Hier könnten eine Schließung bzw. ein Umzug der Praxis oder auch eine falsch notierte Adresse ursächlich sein.

Bei 21 der 274 Patienten (\cong 8%), deren Nachsorge zwischen 1990 und 2005 beendet worden war, konnte kein weiterbehandelnder Arzt ermittelt werden. In der gesamten Krankenakte war kein ambulant betreuender Arzt vermerkt. Folglich gab es während der Zeit der universitären Betreuung offenbar keinen Austausch über medizinische Informationen. Nach Beendigung der Nachsorge wurde kein Arztbrief versendet. Ob dem Patienten Informationen über seine Erkrankung, die Therapie und die damit verbundenen möglichen Spätfolgen gegeben wurden, kann heute nicht mehr nachvollzogen werden. Demnach ist es höchst wahrscheinlich, dass für diese Patienten die archivierten Patientenunterlagen die einzige Möglichkeit sind, um zum heutigen Zeitpunkt

nachsorgerelevante Informationen zu erlangen. Nur die Aushändigung eines Informationsblattes oder Patientenpasses, wie er im Ergebnisteil exemplarisch dargestellt wurde, hätte die Voraussetzung für eine adäquate Nachsorge dieser Patienten sein können.

Zusammenfassend ist zu schlussfolgern, dass eine langfristige Nachsorge an der primär behandelnden Klinik, eine regelmäßige Kommunikation mit den während der primären Nachsorge mitbetreuenden Haus- oder Kinderärzten und eine geplante Transition an diese eine positive Auswirkung auf die Beantwortung der Fragebögen und somit auf die interdisziplinäre Kommunikation haben.

Bei lediglich 42 (ca. 26%) der 163 Patienten, deren Ärzte auf das Anschreiben geantwortet hatten, wurde zum Zeitpunkt der Analyse eine noch immer stattfindende Nachsorge bei dem angeschriebenen Arzt erfasst. Bei 86 Patienten war die Nachsorge im Verlauf aus verschiedenen Gründen beendet worden. In allen weiteren Fällen war diese Frage nicht beantwortet worden.

Bei 38 Patienten waren ein Umzug oder Arztwechsel als Grund der Beendigung der Betreuung angegeben worden. Mit jedem Arztwechsel besteht die Gefahr, dass nachsorgerelevante Informationen verloren gehen.

16 Patienten hatten sich im Verlauf der Nachsorge nicht mehr vorgestellt. Ob die Patienten weiter durch einen Haus-/Kinderarzt oder Onkologen betreut werden, ist nicht bekannt. Falls eine Weiterbetreuung noch heute stattfindet, ist es fraglich, ob die weiterbehandelnden Ärzte ausführliche Informationen über die Anamnese des Patienten und die damit verbundenen notwendigen Untersuchungen haben.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass in 5 von 86 Fällen (6%) von den Ärzten der Grund der Beendigung die Heilung oder Beschwerdefreiheit angegeben wurde. Anhand dieser Antworten wird deutlich, wie groß der Aufklärungsbedarf bezüglich der Notwendigkeit einer adäquaten onkologischen Nachsorge ist.

Vor dem Hintergrund der in der Einleitung beschriebenen Wissensdefizite der Patienten lässt sich vermuten, dass eine adäquate Nachsorge bei einem Großteil dieser Patienten nicht stattfindet.

Bei den 42 Patienten, die sich noch immer in der Nachsorge der Ärzte befanden, an die sie nach Beendigung der universitären Nachsorge abgegeben worden waren, können heute Rückschlüsse auf die Ereignisse der Nachsorge im ambulanten Bereich gezogen werden. So hatten 2 Patienten im Laufe dieser Zeit ein Rezidiv erlitten. Beide Patienten waren in der Kindheit an einem Hirntumor erkrankt und verstarben im Verlauf. Es wurde von den weiterbehandelnden Ärzten bei beiden eine große Anzahl an Spätfolgen der Erkrankung und Therapie beschrieben.

2 von 42 Patienten erlitten während der Nachsorge beim Haus- oder Kinderarzt ein Zweitmalignom. Bei einem der beiden Fälle handelt es sich um eine typische Spätfolge der Therapie: Es trat ein Schilddrüsen-Karzinom nach der erfolgreichen Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms mittels Chemotherapie und Bestrahlung auf. Der andere Patient war ursprünglich aufgrund einer ALL behandelt worden, die Art des Zweitmalignoms ist nicht bekannt.

Über einen Patienten, der an einem Osteochondrom der Nasenwurzel operiert worden war, wurde vom Hausarzt von einem Suizidversuch im Verlauf der Nachsorge berichtet. Eine psychoonkologische Mitbetreuung der Patienten ist in vielen Fällen auch Jahre nach der Tumorthherapie notwendig.

Der Hausarzt muss dafür Sorge tragen, dass diese Untersuchungen durchgeführt werden. Er dient als Erstansprechpartner, der den Patienten ganzheitlich betreut, und fungiert als Koordinator der für die Nachsorge notwendigen Untersuchungen. Um diese Arbeit übersichtlicher zu machen und sie somit zu erleichtern, werden zunehmend mit Hilfe von Leitlinien die notwendigen Untersuchungen öffentlich gemacht. Da jedoch die durchzuführenden Untersuchungen nicht nur vom Grundleiden, sondern zum überwiegenden Teil von der Therapie abhängen und diese einem ständigen Wandel unterliegt, ist eine 1:1-Übertragung sicher nicht möglich. Die Nachsorge muss je nach Therapie individuell angepasst werden.

Aufgrund der Erkenntnis, dass viele ehemalige Krebspatienten einen unerfüllten Kinderwunsch haben, wurde auch dies in den Fragebogen aufgenommen. In lediglich 56 Fällen wurde auf diese Frage geantwortet. Von dieser Patientenzahl waren 46 (82%) kinderlos. In zwei Fällen wurde ein unerfüllter Kinderwunsch angegeben. Da mit steigenden Überlebensraten immer mehr auch die Lebensqualität im Fokus aktueller Forschung steht, ist es ein naheliegendes Ziel, die Therapie dementsprechend anzupassen und Infertilität bedingende Therapien zu reduzieren.

Dass die Nachsorge durch die Erstellung eines Patientenpasses optimiert werden kann und sollte, ist unumstritten. Aktuell werden im europäischen PanCare-Netzwerk, welches durch die europäische Union finanziert wird, Nachsorgeempfehlungen formuliert und ein Patientenpass entwickelt. Dieser soll der individuellen Nachsorge gerecht werden. Die GPOH-Leitlinien werden nach europäischen Empfehlungen aller Voraussicht nach zeitnah angepasst. (62) Die Zusammenschau der hier dargestellten Fakten macht die Relevanz eines solchen Passes deutlich. Er dient der Informationsübermittlung und -erhaltung für Eltern, Patienten und nachsorgende Ärzte. Ohne diese Informationen ist die Möglichkeit der Durchführung einer strukturierten, zielorientierten Nachsorge

nicht ausreichend gegeben. Erst wenn ein solcher Pass/Informationsbogen flächendeckend Einzug in den klinischen Alltag hält, ist ein erster Schritt zur Optimierung der kideronkologischen Nachsorge getan.

6. Zusammenfassung

Etwa 80% aller Patienten, die im Kindesalter an einem Malignom erkranken, können heute langfristig geheilt werden. Ein Grund dafür sind die möglichen Therapieformen, die zwar sehr effektiv, jedoch auch aggressiv gegenüber gesundem Gewebe sind und daher oft mit akuten und chronischen Nebenwirkungen verbunden sind. Um Langzeitfolgen früh zu erkennen und zu behandeln, ist eine effektive Nachsorge von höchster Relevanz. Diese sollte je nach Grunderkrankung und Therapie individuell angepasst sein und möglichst lebenslang erfolgen.

Die primäre Nachsorge unmittelbar nach der Therapie wird meist von der behandelnden Klinik selbst durchgeführt. Mit Erreichen der Adoleszenz wird eine Transition der Patienten an einen weiterbehandelnden Hausarzt angestrebt. Ein Teil der Patienten bleibt im Lauf der Zeit der Nachsorge fern, sodass eine geplante Beendigung der primären Nachsorge inklusive Brief an den weiterbehandelnden Arzt nicht stattfindet. Um eine effektive, zielorientierte Nachsorge durchzuführen, muss dieser jedoch ausführlich über Diagnose und erfolgte Therapie informiert sein. Patientenbefragungen konnten allerdings zeigen, dass diese Informationen den Patienten oft nicht ausreichend bekannt sind. Gerade Patienten, die im Kindesalter therapiert worden sind, wissen oft nur wenig über die durchgeführte Behandlung und die damit verbundenen Risiken.

Mittels Anschreiben wurde zum Erstellen dieser Arbeit mit den weiterbehandelnden Ärzten kommuniziert. Ein Großteil der Patienten wurde aus verschiedenen Gründen nicht mehr von diesen Ärzten betreut. Auch konnten Informationsdefizite einiger Hausärzte bezüglich der Notwendigkeit der Nachsorge belegt werden. Eine hohe Antwortrate lässt vermuten, dass die weiterbehandelnden Hausärzte an einer interdisziplinären Kommunikation interessiert sind.

Eine ordnungsgemäße Übergabe der Patienten an einen weiterbehandelnden Arzt mit allen nötigen Informationen wird daher angestrebt, ist jedoch bei Patienten, die der Nachsorge im Laufe der Zeit fernbleiben, nicht realisierbar. Um die oben beschriebenen Lücken des Informationsflusses zu schließen, wird es als notwendig angesehen, dem Patienten nach Abschluss seiner Therapie ein Schriftstück mit allen nachsorgerelevanten Informationen auszuhändigen. Es erfolgte daher der Entwurf eines Beispielexemplars, welches in Zukunft Einzug in den klinischen Alltag halten wird.

7. Literaturverzeichnis

1. Tallen G, MD, PhD, Grüneberg I. Überblick Pädiatrische Onkologie und Vorstellung nationaler/ internationaler Fachgesellschaften und Organisationen; 2016 [cited 2016 Feb 9]. Available from: URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e79946/index_ger.html.
2. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, Waterbor JW, Castleberry RP, Stovall M et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatric blood & cancer* 2010; 54(1):103–9.
3. Ginsberg JP, Hobbie WL, Carlson CA, Meadows AT. Delivering long-term follow-up care to pediatric cancer survivors: transitional care issues. *Pediatric blood & cancer* 2006; 46(2):169–73.
4. cp. A842-852.QXD [cited 2016 Feb 14]. Available from: URL:<http://www.aerzteblatt.de/pdf/100/13/a842.pdf?ts=28%2E07%2E2004+14%3A25%3A24#toolbar=1&statusbar=0&view=Fit>.
5. Hildebrandt B. Chronik der GPOH; 2015 [cited 2016 Feb 13]. Available from: URL:http://www.kinderblutkrankheiten.de/content/gpoh/vorstellung_der_gpoh/chronik_der_gpoh/index_ger.html.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); 2016 [cited 2016 Feb 9]. Available from: URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/e2260/index_ger.html.
7. Schenk M. Spätfolgen von Krebs im Kindesalter. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 2012; 137 Suppl 1:57-10.
8. Kaatsch/Calaminus. Positionspapier der GPOH_2006-6-08 [cited 2016 Feb 13]. Available from: URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e2260/e5888/e84884/e28753/e84707/PositionspapierderGPOH_2006-6-08_ger.pdf.
9. HD-Spätfolgen; 2016 [cited 2016 Feb 14]. Available from: URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/hd_spaetfolgen/index_ger.html.
10. Längler A, Herold R, Kaatsch P, Souchon R, Tautz C. „Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Teil 1) - Allgemeine Grundlagen der pädiatrischen Onkologie. *Kliniker* 2005; 34(6):159–64.
11. Howard AF, Goddard K, Tan de Bibiana J, Pritchard S, Olson R, Kazanjian A. Adult childhood cancer survivors' narratives of managing their health: the unexpected and the unresolved. *Journal of cancer survivorship : research and practice* 2016.
12. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014; 64(2):83–103.
13. Harth I. Von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin. *JuKiP* 2014; 03(04):175–80.
14. Suh E, Daugherty CK, Wroblewski K, Lee H, Kigin ML, Rasinski KA et al. General internists' preferences and knowledge about the care of adult survivors of childhood cancer: a cross-sectional survey. *Annals of internal medicine* 2014; 160(1):11–7.
15. Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG, Neglia JP, Yasui Y, Hayashi R et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment: Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 2002; 287(14):1832–9.

16. Ruud E, Kanellopoulos A, Zeller B, Widing E, Tjønnfjord GE, Fosså SD. Patient knowledge of late effects of acute lymphoblastic leukaemia. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række* 2012; 132(18):2052–5.
17. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(19):1368–79.
18. Creutzig U. Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung; 2016 [cited 2016 Feb 13]. Available from:
URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/gpoh/arbeitsfelder/arbeitsgemeinschaften/ag_langzeitbeobachtung/index_ger.html.
19. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M et al. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(14):2356–62.
20. Butow P, Palmer S, Pai A, Goodenough B, Luckett T, King M. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(32):4800–9.
21. Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults) — Onkopedia [cited 2016 Feb 13]. Available from:
URL:<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya-adolescents-and-young-adults/@@view/html/index.html>.
22. Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (German Edition). Dordrecht: Springer; 2005. Available from:
URL:<http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=324231>.
23. Prof. Dr. med. U. Creutzig. Therapiekonzepte; 2016 [cited 2016 Feb 14]. Available from:
URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/diagnose_behandlung/behandlung/therapiekonzepte/index_ger.html.
24. Mayerson JL. Living with rotationplasty--quality of life in rotationplasty patients from childhood to adulthood. *Journal of surgical oncology* 2012; 105(8):743–4.
25. Netter FH, Freyberg RH, Dingle RV. Developmental disorders, tumors, rheumatic diseases, and joint replacement. 1. print. Summit, NJ: CIBA-Geigy Corp; 1990. (The Ciba collection of medical illustrations Musculoskeletal system/ Regina V. Dingle, managing ed. ; Pt. 2).
26. Batra A, Kumari M, Paul R, Patekar M, Dhawan D, Bakhshi S. Quality of Life Assessment in Retinoblastoma: A Cross-Sectional Study of 122 Survivors from India. *Pediatric blood & cancer* 2016; 63(2):313–7.
27. Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie; mit 257 Tabellen und 1417 Strukturformeln. 10., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: WVG Wiss. Verl.-Ges; 2013.
28. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KCM, Steyger PS, Blakley BW et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(19):2408–17.

29. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(34):8588–96.
30. Seeber S, editor. *Therapiekonzepte Onkologie: Mit 402 Tabellen*. 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2007. Available from: URL:http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?id=2687125&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
31. Singh R, Shah R, Turner C, Regueira O, Vasylyeva TL. N-acetylcysteine renoprotection in methotrexate induced nephrotoxicity and its effects on B-cell lymphoma. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology* 2015; 36(4):243–8.
32. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(24):2231–47.
33. Han JW, Kim HS, Kim BS, Kwon SY, Shin YJ, Kim SH et al. Increasing and worsening late effects in childhood cancer survivors during follow-up. *Journal of Korean medical science* 2013; 28(5):755–62.
34. Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. 4., überarb. Aufl. Berlin: Springer; 2013. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34269-1>.
35. Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics* 2010; 126(1):129–36.
36. Allodji RS, Diallo I, El-Fayech C, Kahlouche A, Dumas A, Schwartz B et al. Association of Radiation Dose to the Eyes With the Risk for Cataract After Nonretinoblastoma Solid Cancers in Childhood. *JAMA ophthalmology* 2016.
37. Bruhn HD, Ackermann S, Bruhn-Fölsch-Kneba-Löffler, editors. *Onkologische Therapie: Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren ; mit diagnostischen Hinweisen*. Stuttgart: Schattauer; 2004.
38. Peterson CB, Beaugregard S. Radiation-Induced Breast Angiosarcoma: Case Report and Clinical Approach. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2016.
39. Bhattacharya S, Asaithamby A. Ionizing radiation and heart risks. *Seminars in cell & developmental biology* 2016.
40. Brzozowska A, Idziak M, Burdan F, Mazurkiewicz M. Objawy i leczenie odczynów popromiennych. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 2015; 38(227):283–7.
41. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Ärzteblatt RD. DÄ Print: ALL: Erfolgreiche Therapie ohne Schädelbestrahlung [cited 2016 Feb 15]. Available from: URL:<http://m.aerzteblatt.de/print/65309.htm>.
42. Pui C, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *The New England journal of medicine* 2009; 360(26):2730–41.
43. Bass JK, Hua C, Huang J, Onar-Thomas A, Ness KK, Jones S et al. Hearing Loss in Patients Who Received Cranial Radiation Therapy for Childhood Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016.

44. Follin C, Gabery S, Petersén Å, Sundgren PC, Björkman-Burtcher I, Lätt J et al. Associations between Metabolic Risk Factors and the Hypothalamic Volume in Childhood Leukemia Survivors Treated with Cranial Radiotherapy. *PLoS one* 2016; 11(1):e0147575.
45. Yiallourous D-M. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung); 2016 [cited 2016 Feb 15]. Available from:
URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e9035/e9060/e12101/e12138/e12147/index_ger.html.
46. Campen CJ, Kranick SM, Kasner SE, Kessler SK, Zimmerman RA, Lustig R et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012; 43(11):3035–40.
47. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002; 95(11):2431–41.
48. Fosså SD, Aass N, Winderen M, Börner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2002; 13(2):222–8.
49. Çağlar AA, Oğuz A, Pınarlı FG, Karadeniz C, Okur A, Bideci A et al. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2014; 6(3):144–51.
50. Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, Gadner-Gaedicke-Niemeyer-Ritter, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie: Mit 281 Tabellen*. Heidelberg: Springer; 2006.
51. Harder H, Cornelissen JJ, van Gool AR, Duivenvoorden HJ, Eijkenboom WMH, van den Bent, Martin J. Cognitive functioning and quality of life in long-term adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 2002; 95(1):183–92.
52. Kiss TL, Abdolell M, Jamal N, Minden MD, Lipton JH, Messner HA. Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20(9):2334–43.
53. Simone JV, Hewitt ME, editors. *Ensuring quality cancer care*. Washington, D.C: National Academy Press; 1999. Available from:
URL:<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=14721>.
54. Yiallourous D-M, Tallen mG. Psychosoziale Nachbetreuung; 2016 [cited 2016 Feb 14]. Available from:
URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/nachsorge/fruehnachsorge/psychosoziale_nachbetreuung/index_ger.html.
55. internetagentur bonn köln sunzinet typo3 und redden programmierung. AWMF: Aktuelle Leitlinien [cited 2016 Mar 29]. Available from: URL:<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/II-liste/gesellschaft-fuer-paediatrische-onkologie-und-haematologie-gpoh.html>.
56. Welsch S, Hense H, Groll A, Fröhlich B, Goletz G, Wältermann M et al. Nachsorgeadhärenz in der Pädiatrischen Onkologie – Ergebnisse einer monozentrischen Analyse. *TumorDiagn u Ther* 2016; 37(01):39–45.
57. Grüneberg I, Tallen G, Creutzig U, © VIVE-Logo: PD Dr. Gesche Tallen. Projekt VIVE - Erfassung und Auswertung von Spätfolgen; 2016 [cited 2016 Apr 22]. Available from:

URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/nachsorge/spaetfolgen/projekt_vive/index_ger.html.

58. Grüneberg I, Baust K, GPOH ALd. Angebote zur (Langzeit-) Nachsorge für ehemalige Krebspatienten und deren Angehörige; 2016 [cited 2016 Apr 22]. Available from:

URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/services/nachsorge_angebote/index_ger.html.

59. Engel J, Freund M, Hölzel D. Brauchen wir ein AYA-Netzwerk? Onkologie 2011; 34(s5):2–5.60.

60. Positive Zwischenbilanz der Nachsorge-Ambulanz für ehemalige Krebspatienten am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; 2010 [cited 2016 Feb 24]. Available from: URL:<http://www.uni-mainz.de/presse/40592.php>.

61. PD Dr. med. Gesche Tallen, Vetter C, Yiallouros M. Langzeitnachsorge bei Krebs im Kindes- und Jugendalter; 2016 [cited 2016 Mar 29]. Available from:

URL:http://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/nachsorge/langzeitnachsorge/einfuehrung/index_ger.html.

62. Ulrike. Microsoft Word - 025-003I_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013.doc [cited 2016 Mar 29]. Available from:

URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003I_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013.pdf.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Vorwerk für dir ausgezeichnete Betreuung, die Überlassung des Themas, seine beharrliche Motivation und sein Interesse sowie insbesondere seinen das gewöhnliche Maß übersteigenden, geduldigen wissenschaftlichen Beistand.

Allen Hausärzten, die durch ihre Teilnahme die Durchführung der Studie ermöglicht haben, danke ich für ihr Vertrauen und den Aufwand an Zeit und Mühe bei der Beantwortung und Rücksendung der Fragebögen.

Meinem Ehemann, Martin Michaelis, danke ich für die abschließende Korrektur sowie seine stete Unterstützung, insbesondere durch die liebevolle Betreuung unserer beiden Kinder.

Weiterhin möchte ich meiner Tante Frau Dr. Silke Pokarr für ihre Geduld und Anregungen danken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die durch ihre Liebe und Unterstützung in allen Lebensbereichen meinen beruflichen Weg und diese Arbeit erst ermöglicht haben.

9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Onkologische Nachsorge in der Pädiatrie – Ergebnisse einer monozentrischen Analyse aus dem kinderonkologischen Zentrum Magdeburg“

in der Universitätskinderklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie Magdeburg mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Peter Vorwerk

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Anne Michaelis

10. Darstellung des Bildungsweges

1990-1994 Grundschule „L. Schneider“ Schönebeck

1994-2003 Gymnasium „Dr. Tolberg“ Schönebeck

2003-2005 Ausbildung zur Pharmazeutisch-Kaufmännischen Angestellten, „Stadt-Apotheke“ Schönebeck / Bad Salzelmen, nicht abgeschlossen

2005-2013 Studium der Humanmedizin Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Famulaturen:

- Universitätsklinik für Psychiatrie Magdeburg
- Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Olaf Naumann
- Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Marienstift Magdeburg
- Praxis für Kardiologie am Domplatz Dr. Steinig

2012-2013 Praktisches Jahr:

1. Tertial: Klinik für Innere Medizin im Klinikum der Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg
2. Tertial: Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Olaf Naumann, Magdeburg
3. Tertial: Klinik für Viszeralchirurgie im Klinikum der Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg

06/2014-04/2016 Assistenzärztin in der Klinik für Geriatrie im Klinikum der Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg

Seit 05/2016 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin im AMEOS Klinikum Schönebeck

Anne Michaelis