



Themenschwerpunkt

EU-Direktiven und Gesetze zu Klinischen Studien 2

Weitere Themen

Arthur Walpole-Preis 2004 an Prof. A. Reiter 3
Chronik der GPOH erscheint 3
update kinderkrebsinfo.de 3
Behandlungsnetzwerk HIT 5

Standpunkt

„Danke für die Millionen“ 4

Aus den Studien

Neue Studienprotokolle für B-NHL und B-ALL 6
Aktueller Stand AML-BFM 2004 7
I-BFM SG Meeting und Hannover Symposium 8
Neuropsychologische Untersuchung / HIT 2000 9
Defibrotide-Studie bei VOD-Risiko und SZT 9
Schwere Infektionen bei milzlosen Patienten 9
PET 2003: Studie zur Evaluation von FDG-PET 10

Aus dem Kompetenznetz

Bild-Datentransfer zur Referenzbefundung 14

Dokumentation

Langzeitbeobachtung nach M. Hodgkin 11
Nachruf Prof. Stephan Müller-Wehrich 11
Nachruf Frau Lausch 7
15 Jahre Wiener Forschungsinstitut CCRI 12
10 Jahre Tageskliniken 12
LESS - vorläufige Ergebnisse 13
Infektionen in der Pädiatrischen Onkologie 15
Psychosoziale Tätigkeiten im DRG-System 15
Ambulante Nachsorge elektronisch unterstützt 15
Tagung Behandlungsnetzwerk HIT 16
Stand der Schwerpunkt-Umsetzung 16

Terminkalender 16

Nur in der Internet-Ausgabe:
Studienteilnehmertreffen „Embryonale Tumoren“ 17
SIOP Brain Tumor Subcommittee Meeting 2004 18

Leistung und Zukunft von Kompetenznetzen

Liebe Leser,

in diesen Mitteilungen finden Sie wieder eine große Zahl an einzelnen Nachrichten aus der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, die Sie hoffentlich so interessant finden wie ich. Viele Autoren haben dazu dankenswerterweise beitragen und zeigen, wie breit das Spektrum unseres Schwerpunktes mittlerweile geworden ist. Manche Artikel haben ja - direkt oder mittelbar - auch Beziehungen zu Projekten unseres Kompetenznetzes, die bundesweit zu verschiedenen Schwerpunkten durchgeführt werden. Und auch zum Netz selbst gibt es eine gute Nachricht: Die Förderung des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie wird bis zum Jahr 2007 verlängert. Im Mai 2004 hat zum zweiten Mal der wissenschaftliche Beirat des Netzes während einer zweitägigen Evaluation über die Ergebnisse der vorangegangenen Förderphase und die Projektplanungen für eine weitere Förderphase beraten.

Dort ist über unser Netz als Ganzes gesagt worden, dass es „sehr, sehr, sehr gut läuft“, und darauf dürfen wir alle wohl auch ein wenig stolz sein. Über die endgültige Fördersumme wird nach einer vergleichenden Evaluation der neun Kompetenznetze im Juli 2004 entschieden. Die Förderung wird vermutlich im Bereich von etwa 20 % der bisherigen Fördersumme liegen. Bei einigen Projekten hat sich während der Förderung der Schwerpunkt der anfänglichen Zielsetzung verlagert. Besonders in den größeren Kliniken mag man sich gar nicht mehr recht daran erinnern, wie die Dokumentation vor der Einstellung der Forschungs- und Studienassistenten bewältigt wurde. So sehr gehören sie bereits zum Klinikalltag. Auch das Projekt Studienunterstützung, das „Studienbüro“, dem Therapie- und Studienprotokolle zur Vorbegutachtung vorgelegt werden können, findet zunehmend Akzeptanz und Inan-



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze
Sprecher des Kompetenznetzes

spruchnahme. Das Kompetenznetz ist ja aus der GPOH heraus gegründet worden, unter anderem mit dem Ziel, bestimmte Strukturen der GPOH miteinander zu vernetzen und auch - entsprechend den Auflagen des Förderers - Projekte oder Teile davon zu verstetigen. Die kommenden drei Jahre, in denen die degressive Förderung noch erfolgt, wird also dazu zu nutzen sein, das bisher Erreichte zu stabilisieren und die Bemühungen um die Verstetigung zu intensivieren.

Allen, die bereits bisher zu diesen positiven Entwicklungen und erfreulichen Ergebnissen beigetragen haben, unseren Kooperationspartnern, unseren Verhandlungspartnern und denen, die sich für die systematische Verbesserung der Situation der uns anvertrauten Kinder und Jugendlichen einsetzen, danke ich herzlich. Ich bin sicher, dass die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen dies spüren und schätzen. Für die dritte und letzte Phase des Kompetenznetzes wünsche ich mir und uns allen, dass wir den Schwung und die Begeisterung, mit der wir begonnen haben, nicht verlieren und dass es uns gelingt, langfristige Lösungen für wichtige Strukturfragen der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie in Deutschland zu erreichen.

Ihr Günter Henze



Umsetzung der EU-Direktiven und nationalen Gesetze zu Klinischen Studien

Strukturtagung 2004 thematisiert die „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ im Zusammenhang mit den Therapieoptimierungsstudien

Dieses für die Pädiatrische Onkologie und Hämatologie besonders wichtige Thema war das Hauptthema der diesjährigen Strukturtagung in Hannover am 25.-26.03.2004. Die Podiumsdiskussion fand statt mit Teilnehmern aus der Politik (Dr. Schmitt, Ausschuss Gesundheit und Soziales, SPD), der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (Frau Atzor), aus dem Institut für Ethik in der Medizin Münster (Dr. Ach) und einem Rechtsexperten (RA Burgardt). Die Diskussion wurde von Professor Ludwig moderiert, Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und ständiges Mitglied der Expertengruppe „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ des BMGS.

Das Kernproblem ist die legislative Berücksichtigung der Besonderheiten nichtkommerzieller klinischer Prüfungen, die für die zukünftige Weiterführung dieser „Studien“ existenzrelevant sind. Im Erwägungsgrund der EU-Direktive 20/2010/EU und einer Stellungnahme des Bundesrates vom 19.12.2003 zur Änderung der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis werden Möglichkeiten dazu genannt.

Doch lässt sich weder in den bisher bekannt gewesenen Gesetzes- und Verordnungsentwürfen noch in größeren Teilen der geführten Korrespondenz und Diskussionen eine Unterscheidung zwischen kommerziellen, auf eine Zulassungserlangung ausgerichtete Studien und nichtkommerziellen Studien erkennen. Die Bundesregierung verweist darauf, dass keine unterschiedliche Risikobewertung bei klinischen Prüfungen vorgenommen werden darf. Diese wird jedoch auch seitens der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie nicht erwartet. Vielmehr geht es um Änderungen der Vorschriften zur praktischen Durchführbarkeit von diesen klinischen Prüfungen, die einen Schwerpunkt in der Sicherstellung der Versorgung haben.

Aus diesem Grund hat sich die GPOH bemüht, den Vorschlag des Bundesrates erneut zur Grundlage für Änderungen dieser Vorschriften zu machen. Es geht insbesondere um zwei praktische Probleme, das „Sponsoring“ und die Kennzeichnungspflicht.

Zum Einen kann der Sponsor (gegenwärtig der Studienleiter einer Therapieoptimierungsstudie) in keinem Fall die Verantwortung für die Bereitstellung von Prüfpräparaten übernehmen. Diese sind vielmehr im Verkehr befindlich und werden in den meisten Fällen nach dem Stand der Wissenschaft ohnehin zur Behandlung der Erkrankung eingesetzt. Im Rahmen dieser Prüfungen müssen zudem gleichzeitig mehrere bis viele Präparate gegeben werden, um den Therapieerfolg zu gewährleisten. Darüber hinaus sehen die Prüfpläne fast ausschließlich lediglich Generika vor, so dass keine Hersteller-Abhängigkeit (Hersteller-Unterstützung) besteht.

GEWOHNE BEZEICHNUNG	BEZEICHNUNG NACH AMG
Therapieoptimierungsstudie	Klinische Prüfung
Studienleiter	Sponsor (ggf. Leiter der klinischen Prüfung)
Studienklinik	Prüfzentrum
Studienarzt	Prüfarzt, ggf. Hauptprüfer
Medikament	Prüfpräparat
Studienprotokoll	Prüfplan

Vergleich zentraler Begriffe klinischer Forschung

An der vorgeschriebenen Prüfpräparat-Stellung könnte daher zukünftig die praktische Durchführung der klinischen Studien nach dem Artikel 19 der Richtlinie 2001/20/EG scheitern, welcher bisher keinen korrespondierenden Artikel im Deutschen Recht findet. Daher erwarten wir vom Gesetzgeber hinsichtlich der Bereitstellung von Prüfpräparaten eine eindeutige Regelung für nichtkommerzielle Prüfungen / Therapieoptimierungsstudien, wie sie als „Ausnahmefälle“ auch in demselben Artikel 19 der Richtlinie 2001/20/EG ermöglicht wird.

Zum Anderen kann der Sponsor einer Therapieoptimierungsstudie prinzipbedingt nur Teile der umfassenden Verantwortlichkeiten der rechtlichen Sponsordefinition (AMG, Entwurf 12/2003, Artikel § 4, Ziffer 24) übernehmen. Dies hat bereits das BMGS und die DFG veranlasst, für ihre öffentlich geförderten klinischen Studien diese Sponsor-Verantwortlichkeiten „voll inhaltlich“ durch die Medizinische Einrichtung übernehmen zu lassen. Allerdings wurde bereits in Einzelfällen die Verantwortung abgelehnt, ja sogar dem in-

itiierenden Wissenschaftler die persönliche Verantwortlichkeit von der Medizinischen Einrichtung untersagt. Die umfassende Auslegung des Sponsor-Begriffes sollte für Therapieoptimierungsstudien (als nicht-kommerzielle, Wissenschaftler-getriebene, öffentlich geförderte und universitär angesiedelte klinische Prüfungen) auf ein realistisch-praktikables Maß beschränkt werden.

Darüber hinaus werden erhebliche bürokratische Anforderungen gestellt, mit umfangreichen vorzulegenden Dokumenten für die Meldungen bei den Behörden. Hinzu kommt, dass bei allen Studien, die nicht nur der Dokumentation dienen, Probandenversicherungen abzuschließen sind, obwohl Versicherungsgesellschaften derzeit selten solche Versicherungspolice anbieten, da auch bei ihnen Unklarheit besteht, wie der Schadensfall aussehen und geregelt werden könnte.

Seitens der GPOH und des Kompetenznetzes wurden vor und nach der Strukturtagung verschiedene Stellungnahmen, konkrete Vorschläge und Briefe an Bundestagsabgeordnete, Ausschussmitglieder, das Bundesministerium und Ländervertreter im Bundesrat gesendet, zum Teil gemeinschaftlich mit der Deutschen Kinderkrebsstiftung und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Mitglieder des Vorstandes haben an einer Anhörung beim Ausschuss für Gesundheit und Soziale Sicherung teilgenommen und Diskussionstermine im Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung wahrgenommen. Kürzlich wurde ein Presstext zusammen mit der Deutschen Krebshilfe zur Bundesratssitzung am 14.05.2004 herausgegeben.

Während dieser Bundesratssitzung wurde die 12. Novelle des AMG nicht verabschiedet, sondern an den Vermittlungsausschuss verwiesen. Gegenwärtig laufen weitere Aktivitäten bei der Vorbereitung von Änderungen im Vermittlungsausschuss.

Weitere Einzelheiten über die Diskussion und das Protokoll der Strukturtagung 2004 mit ausführlicheren Angaben senden wir gern auf Anfrage zu.

Prof. Dr. med. U. Creutzig, Dr. med. R. Herold, 01.06.2004



Arthur Walpole-Preis 2004 für die beste klinische Studie: B-ALL NHL BFM 90

verliehen von der Deutschen Krebsgesellschaft an die Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Alfred Reiter, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reza Parwaresch und Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Die Kommission Klinische Studien in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft hat den Arthur-Walpole-Preis 2004 für die Studie „Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Non-Hodgkin-Lymphomen und B-ALL NHL BFM 90“ verliehen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden getrennt nach Patientengruppen in drei großen Publikationen in der Zeitschrift BLOOD in den Jahren 1999 bis 2001 veröffentlicht.

Aufgrund der im internationalen Vergleich außerordentlich guten Therapieergebnisse wurde die Therapiestrategie zum Referenzarm für zwei große Therapiestudien bei Kindern und Jugendlichen mit lymphoblastischen Lymphomen der amerikanischen Children's Oncology Group und der European Inter-Group for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma. Die Therapiestrategie für Patienten mit großzellig anaplastischen Lymphomen wurde ebenfalls von der Europäischen Gruppe im Kontrollarm für eine randomisierte multinationale Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen übernommen.



Prof. Dr. med. Alfred Reiter, Studienleiter der NHL- und B-ALL-Studien

Aufgrund der Stratifizierung der Therapie-strategie nach NHL-Subtypen war die zentrale Referenzdiagnostik in dieser Studie von besonderer Bedeutung. Deshalb wurden auf Vorschlag von Prof. Reiter zwei Nebenpreise verliehen an: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reza Parwaresch als Vertreter des Referenzinstitutes Pathologie in Kiel, und Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig als Vertreter des Referenzinstitutes für Immunphänotypisierung

Der Arthur Walpole Preis wird von der Deutschen Krebsgesellschaft alle zwei Jahre für die beste abgeschlossene und publizierte klinische Studie verliehen. Der Arthur Walpole Preis ist dem Entdecker des Tamoxifen gewidmet und wird gestiftet von AstraZeneca.

Daneben vergibt die Deutsche Krebsgesellschaft auch noch den Deutschen Krebspreis für hervorragende Arbeiten aus der experimentellen Krebsforschung, Tumordiagnostik und Tumorbehandlung sowie für die Übertragung von der experimentellen in die klinische Forschung und die Karl-Heinrich-Bauer-Medaille für besondere Verdienste um die Krebsforschung und die Deutsche Krebsgesellschaft.

an der Robert Rössle Klinik der Charité in Berlin. Wir freuen uns mit Herrn Prof. Reiter über den Erfolg und gratulieren ihm dazu, dass es ihm gelungen ist, mit dieser national und international anerkannten Studie einen flächendeckenden Verbund von teilnehmenden Zentren in drei Ländern Europas zu erzielen.

Die Red.

Chronik der GPOH

Die Chronik der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie erscheint zeitgleich mit diesen Mitteilungen und zur GPOH-Tagung am 18. Juni 2004.

Die Chronik enthält die Entwicklung der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie in Deutschland bis heute. Über Aktivitäten und Projekte der GPOH wird berichtet, und Persönlichkeiten der Pädiatrische Onkologie und Hämatologie werden gewürdigt und Förderer dargestellt.

Der Band ist gegen gegen 10 € Kostenbeitrag während der GPOH-Tagung erhältlich.

Prof. Dr. med. U. Creutzig, 10.06.2004

update kinderkrebsinfo.de

Der gemeinsame Informationsdienst im Internet der GPOH und des Kompetenznetzes umfaßt einen Grundbestand an Informationen für Betroffene und Mitarbeiter. Der dringend erforderliche weitere Ausbau, die Vervollständigung vorhandener und die Bearbeitung neuer Themen kann nun bald in Angriff genommen werden: Voraussichtlich ab August 2004 wird die Deutsche José Carreras-Leukämienstiftung das Vorhaben für zunächst zwei Jahre fördern. Mit dem Titel „Aufbau und Optimierung eines zentralen, medienübergreifenden Informationssystems für die Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ wird eine bessere Vernetzung und Unterstützung der strukturierten Kommunikation zwischen betroffenen Menschen und Berufsgruppen durch das Informationssystem kinderkrebsinfo.de angestrebt.



Dr. R. Herold, Dr. G. Tallen, 01.06.2004

kinderkrebsinfo.de umfasst neu gegenüber der letzten Ausgabe ...

- zitierfähige Dokumentenverweise (DOIs) als Mehrwert für Autoren
- englische Übersetzungen vieler Seiten der GPOH und des Kompetenznetzes
- erstmalig auch Notfall-Hinweise zur Hyperleukozytose
- weitere Studienprotokolle
- das GPOH-Literaturverzeichnis 2003
- das elektronische Verzeichnis der Mitglieder der GPOH
- eine online-Randomisation
- eine umfangreichere Verlinkung der Studienseiten mit dem PID-Dienst und anderen elektronischen Dienst
- Studien- und Publikationsregeln

Die Red., 01.06.2004



„Danke für die Millionen“ - zum Umgang mit dem Phänomen Dr. Matthias Rath

„Millionen Menschen sagen: Danke Dr. Rath!“ Mit diesen großflächigen Plakaten trat vor wenigen Jahren ein Mann auch in den Augenschein derer, die bis dahin noch nicht wussten, wem man denn da zu danken habe. Dr. Rath, genauer Dr. Matthias Rath, ist Arzt und - so sehen ihn seine Anhänger gerne - „Begründer der Zellular Medizin und Entdecker des Protein Codes, der wichtigsten biologischen Sprache des Körpers neben dem genetischen Code“. Die Berufsbezeichnungen „Arzt“ und „Wissenschaftler“ treffen den Kern der Tatsachen aber nur zum Teil.

Dr. Rath ist auch Kaufmann und als solcher nicht gerade wenig erfolgreich. Man munkelt von einem Jahresumsatz von 60 Millionen Euro und einer Rendite von 25 Prozent. Auf solche Zahlen kann nicht jeder verweisen und daher könnte das Plakat von Dr. Matthias Rath auch heißen: „Danke für die Millionen“ sagt Dr. Rath den Menschen“.

Dr. Matthias Rath wäre nur eine Randnotiz in der medizinischen Welt, würde er sich auf sein florierendes Geschäft, den Verkauf von hoch dosierten Vitaminpräparaten sowie damit in Zusammenhang stehender Broschüren und Bücher, beschränken. In Deutschland ist es Verbrauchern nicht verboten, ihr Geld zum Fenster hinauszuerwerfen, es auf die Pferderennbahn zu tragen oder eben für den Kauf wenig wirksamer Vitaminpräparate zu verwenden. Was Dr. Rath zu einer bemerkenswerten Person macht, sind die Behauptungen, mit denen er durch die Lande zieht.

Dafür, dass er gerade den Dritten Weltkrieg verhindert, wie er in ganzseitigen Anzeigen in Tageszeitungen verkündet, könnte man ihm ja noch dankbar sein. Da er aber behauptet, seine Vitaminpräparate würden nicht nur Herzkrankheiten heilen, sondern sogar Krebs vorbeugen und heilen, muss man sich etwas intensiver mit ihm beschäftigen. Einmal juristisch, so wie es derzeit Prof. Dr. Jürgens in Münster tut, der sich Anfang des Jahres mit einer Verleumdungskampagne durch Dr. Rath konfrontiert sah.

Gerichte mussten sich schon früher mit Dr. Rath beschäftigen, so etwa das Berliner Landgericht im Jahr 1998, das über eine Broschüre von Dr. Rath befand: „Bei der Broschüre handelt es sich um ein Konglomerat von Tatsachenverdrehungen, Anschwärmungen und schlichten Unwahrheiten. Sie sind in toto auf Manipulation und Täuschung angelegt“.

Natürlich muss man sich auch wissenschaftlich mit Dr. Rath auseinandersetzen. Am einfachsten wäre es, wenn Dr. Rath selbst beim zuständigen Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) eine Zulassung für seine hochdosierten Vitaminpillen beantragen würde. Doch dort ist ein Antrag bislang nicht eingegangen, so dass Dr. Rath seine Dosen zum Preis zwischen 18 und 42 Euro auch weiterhin vom holländischen Ort Almelo vertreiben muss. In den Niederlanden - das muss man wissen - ist der Vertrieb von hoch dosierten Vitaminen im Gegensatz zu Deutschland nicht verboten.

Da Dr. Rath den Schritt zum BfArM offensichtlich scheut, hat ein Fernsehteam von „REPORT Mainz“ dem zuständigen Abteilungsleiter Dr. Christian Steffen ein Paket vorgelegt, das das Team zuvor in Almelo bestellt hatte. Das Team fragte nach dem Wirkstoff Epican Forte, dem Mittel von Dr. Rath, das angeblich Krebszellen hemmen soll: „Dieses Epican Forte“, so Dr. Steffen in der am 9. Februar 2004 ausgestrahlten Sendung, „enthält eine Reihe von Inhaltsstoffen, die ganz normale Nahrungsbestandteile sind: Lysin, Prolin, Arginin, Aminosäuren, Ascorbinsäure, Calcium, Polyphenole. Wenn ich mir das ansehe, können Sie diese Wirkstoffe alle mit einem Frühstück bestehend aus einem Ei, einer Apfelsine und zwei Tassen Tee zu sich nehmen“. Ein Frühstück für 150 € - unter normalen Umständen würde niemand soviel Geld für so wenig Wirkung ausgeben.

Geschäft mit der Verzweiflung

Aber Dr. Rath's Zielgruppe ist nicht in „normalen Umständen“. Zumeist sind es Betroffene oder Angehörigen von krebserkrankten Menschen. Und deren Verzweiflung macht sich Dr. Rath zu Nutze. Daher muss man sich Dr. Rath auch marketingtechnisch und kommunikationspsychologisch nähern. Denn Ärzte berichten, dass vermehrt Eltern in die Praxen oder die Krankenhäuser kommen und in ihrer verzweifelten Lage ein Buch oder eine Broschüre von Dr. Rath in den Händen halten. Ist er - wie das Berliner Boulevardblatt „BZ“ titelt - ein „Wunderheiler oder Scharlatan“? Allein diese Dialektik scheint bei seiner Zielgruppe zu verfangen. Schauen wir daher etwas genauer hin:

Dr. Rath, ein 1955 geborener Schwabe, hatte bereits früh eine Geschäftsidee, die er mit konsequent durchgeführtem Marketing zum



Michael Rausch, Geschäftsführer arm&strong Marketingkommunikation Berlin, Berater Öffentlichkeitsarbeit und Marketing des KPOH, Dozent Universität der Künste und PR-Kolleg Berlin

beschriebenen ansehnlichen Erfolg führte. Nachdem er Anfang der 90er Jahre in Hamburg promovierte und ein kurzes Gastspiel am Deutschen Herzzentrum in Berlin gab, ging er in die USA und stieß dort auf das Institut des zweifachen Nobelpreisträgers Linus Pauling. Der hielt seinen Bekanntheitsgrad in der Endphase seines Lebens vor allem dadurch aufrecht, dass er Unmengen von Vitamin C und anderer Vitaminpräparate schluckte und so deren Wirksamkeit gegen Herzinfarkt nachweisen wollte. Dieser Versuch schlug fehl, was nur insofern von Bedeutung ist, dass auch sein Gast und Bewunderer Matthias Rath sich im weiteren nur wenig um wissenschaftliche Nachweise kümmern sollte.

Eine Welt nur aus Gut und Böse

Denn zurück in Deutschland machte sich Dr. Rath an sein Lebenswerk: An die Produktion und den Verkauf von hoch dosierten Vitaminpräparaten - wie gesagt: von Holland aus. Mit Büchern wie „Warum Tiere keinen Herzinfarkt bekommen“ traf Dr. Rath den Nerv all derer, die der Schulmedizin und überhaupt dem Medizinapparat kritisch gegenüber stehen. Denn dies ist ein entscheidender Punkt in der Marketingstrategie des Dr. Rath: Er teilt die Welt ein in Gut und Böse. Dieses archaische Muster, das wir aus Märchen kennen, wirkt auch heute noch Wunder. „Gut“ sind demnach Vitamine. In dem Wort steckt das lateinische Wort „Vita“, was bekanntlich Leben heißt und daher nicht schlecht sein kann.



Behandlungsnetzwerk HIT für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren

Auf der anderen Seite das „Schlechte“: Pharmakartell, Schulmedizin, Chemotherapie. Alles, was es in den Augen der Bevölkerung mit dem Imagegrad eines Atomkraftwerkes oder wässriger holländischer Tomaten aufnehmen kann, verweist Dr. Rath auf die schlechten Plätze. Reflexartig jubeln seine Anhänger ihm zu, wenn er Siegfried gleich gegen alles Schlechte in der Welt kämpft. Geschickt nutzt er dabei Klischees, Tatsachen und auch Vorurteile, die selbst in kritischen Bevölkerungsgruppen verankert sind. Ein Beispiel: Nachdem bekannt wurde, dass das ZDF in seiner Berichterstattung (ungeschickterweise) zur Senkung von Produktionskosten auf Filmmaterial der Pharmaindustrie zurückgreift, nutzte Dr. Rath diese Vorlage treffgenau, um einen überaus kritischen Beitrag des ZDF-Magazins „Mona Lisa“ gegen seine Geschäftemacherei zu diskreditieren.

Was sollte man tun, wenn Eltern sich auf Dr. Rath berufen und - was vorgekommen ist - auf dem Abbruch von Therapien bestehen? Hinweise auf fehlende wissenschaftliche Nachweise der Rath'schen Theorien sind das eine. Am eindeutigsten ist hier sicher die Untersuchung der „Schweizerischen Studiengruppe für komplementäre und alternative Methoden bei Krebs SKAK“. In ihrer Dokumentation Nr. 03/04, die sich mit der Zellulärmedizin nach Dr. Rath befasst, kommt die Studiengruppe zu dem Ergebnis, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass Vitaminpräparate nach Dr. Rath eine Wirkung gegen Krebs beim Menschen haben. Ein anderer unabdingbar notwendiger Hinweis ist der, dass Dr. Rath mit dem Verkauf dieser Vitamine Geld verdient. Dass es ihm also auch um ein Geschäft geht. Die bereits zitierte schweizerische Studiengruppe hat ermittelt, dass dafür - folgt man den Empfehlungen des Dr. Rath - rund 770 € pro Monat (!) aufzuwenden sind: für eine Therapie, für die es keinen wissenschaftlichen Nachweis gibt.

Schließlich aber sollte dringlich an einer Imageverbesserung der Chemotherapie gearbeitet werden. Diese Behandlung, ohne die nachweislich vielen kleinen Patienten nicht mehr hätte geholfen werden können, ist mit negativen Vorurteilen befrachtet, an denen Geschäftemacher wie Dr. Rath erfolgreich andocken können.

Michael Rausch, Berlin, 29.05.2004

Förderschwerpunkt der Deutschen Kinderkrebsstiftung

Tumoren des Zentralnervensystems machen rund 20 % aller bösartigen Erkrankungen im Kindesalter aus. Verglichen mit den Erfolgen in der Behandlung vieler anderer Krankheitsbilder der pädiatrischen Onkologie stellt die Therapie von Kindern mit ZNS-Tumoren immer noch eines der größten Probleme dar.

Um die Prognose und die Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern, haben die GPOH und die Deutsche Kinderkrebsstiftung, Tochterorganisation des DLFH-Dachverbandes, deshalb im Jahr 1999 gemeinsam beschlossen, ein bundesweites Behandlungsnetzwerk für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren aufzubauen. Die finanzielle Förderung dieses Netzwerkes erklärte die Kinderkrebsstiftung zu einem ihrer Förderschwerpunkte.



Prinzessin Luzie
Aus: Prinzessin Luzie und die Chemoritter.
Ein Märchen-Bildbuch der Deutschen Kinderkrebsstiftung für Kinder ab drei Jahren über Prinzessin Luzie, die an Krebs erkrankt und wieder gesund wird

Förderung im Behandlungsnetzwerk HIT
Ein Projekt der GPOH und der Deutschen Kinderkrebsstiftung

Behandlungsnetzwerk HIT	Studie	Ort	Förderung seit	Förderung pro Jahr
Studie	HIT 2000	Würzburg	2001	126.600 €
	HIT REZ	Bonn	1999	84.550 €
	HIT GBM C/D	Regensburg	2000	94.000 €
	Kraniopharyngeom 2000	Oldenburg	2001	57.950 €
	SIOP LGG 2004	Augsburg	2004	125.600 €
	SIOP CPT	Regensburg	2004	15.700 €
Referenzzentrum	Neuroradiologie	Würzburg	2001	71.025 €
	Strahlentherapie	Tübingen	2001	74.550 €
	Biometrie	Mainz	2001	117.840 €
Summe				767.815 €

In die Förderung aufgenommen wurden bisher sechs multizentrische, zum Teil internationale Therapieoptimierungsstudien sowie drei Referenzzentren (siehe Tabelle).

Dank der Unterstützung der angeschlossenen DLFH-Elternvereine wird für das Behandlungsnetzwerk HIT derzeit jährlich ein Finanzvolumen in Höhe von ungefähr 770.000 € bereitgestellt.

Damit soll nicht nur der wissenschaftliche Fortschritt gefördert, sondern auch für rund 400 pro Jahr neu in diese Studien aufgenommene pädiatrische Patienten eine qualitätsgesicherte und dem aktuellen Standard entsprechende Therapie gewährleistet werden.

Renate Heymans, Deutsche Kinderkrebsstiftung / Deutsche Leukämieforschungshilfe,
<http://www.kinderkrebsstiftung.de/>, 18.05.2004



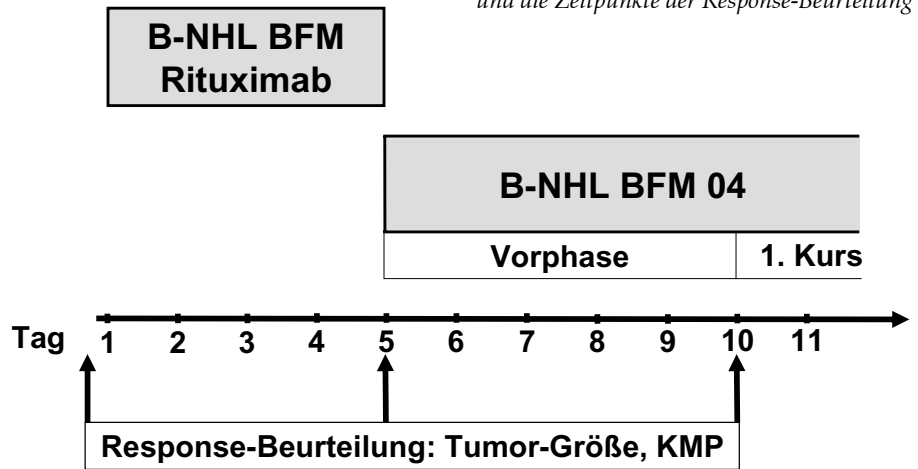
Neue Studienprotokolle zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-NHL oder B-ALL

Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studien und die Zeitpunkte der Response-Beurteilung

In der Studie NHL-BFM 95 konnte für Patienten mit reifem B-NHL/B-ALL eine ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 89% erreicht werden. Parallel zur weiteren Verbesserung des Therapieergebnisses besteht ein wichtiges Ziel zukünftiger Studien in der Reduktion der Therapie-Toxizität. Die Erfahrungen der Studie NHL-BFM 95 haben allerdings gezeigt, dass sich schon relativ kleine Veränderungen der Therapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten auswirken können. Insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Rescue-Chancen für Patienten mit rezidiviertem B-NHL sind zukünftige Modifikationen der etablierten Therapie erst nach erfolgtem Wirksamkeitsnachweis vertretbar.

Ein möglicher Kandidat für die Erweiterung der therapeutischen Optionen bei B-NHL/B-ALL des Kindes- und Jugendalters könnte Rituximab sein. Dabei handelt es sich um einen chimären monoklonalen Antikörper gegen das CD20 Antigen, das von fast allen reifen B-NHL/B-ALL des Kindes- und Jugendalters exprimiert wird. Die Vorteile der Therapie mit Rituximab liegen in einem günstigen Toxizitätsprofil des Medikamentes im Vergleich zu den sonst üblichen Zytostatika und der gezielten Therapie gegen CD20 positive Tumorzellen. Zusätzlich kann Rituximab aufgrund seiner speziellen Wirkungsmechanismen früher als Chemotherapie im Anschluss an eine Operation eingesetzt werden und somit eine gute Überbrückung dieses Zeitraumes ermöglichen. Der Antikörper wurde bereits bei mehreren hunderttausend erwachsenen Patienten eingesetzt, vorwiegend bei indolenten Lymphomen. Abgesehen von veröffentlichten Einzelfallberichten, sind die Daten zur Wirksamkeit von Rituximab bei den für das Kindesalter typischen B-NHL/B-ALL limitiert.

Aufgrund der eingangs beschriebenen Erfahrungen in der Studie NHL-BFM 95 ist es von entscheidender Bedeutung, zunächst die Wirksamkeit von Rituximab bei der speziellen Studienpopulation zu sichern, bevor Änderungen bzw. ggf. Reduktionen bei der bewährten Chemotherapie vorgenommen werden können. Das Window-Design der neuen Studie B-NHL BFM Rituximab soll dazu dienen, zunächst das Ansprechen bei Kindern mit B-NHL/B-ALL auf eine Monotherapie mit Rituximab zu überprüfen.



Protokoll B-NHL BFM 04 für Patienten mit reifem B-NHL/B-ALL

Standardtherapieplan

R1	A ⁴	B ⁴					
R2	V	A ⁴	B ⁴	A ⁴	B ⁴		
R3	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	
R4	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	CC

modifizierter Therapieplan für Patienten mit primär mediastinalem B-NHL

LDH < 500 U/l MTX 1g/m ² über 24 h	V	A ²⁴	B ²⁴	A ²⁴	B ²⁴	A ²⁴	B ²⁴	
LDH > 500 U/l MTX 5g/m ² über 24 h	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	BB ²⁴

modifizierter Therapieplan für Patienten initialem ZNS-Befall

i.th. triple-drug (genaue Angaben siehe Text)	V	AAZ1	BBZ1	CC	AAZ2	BBZ2	CC
--	---	------	------	----	------	------	----

Therapieplan-Übersicht Studie B-NHL BFM 04

Die Ergebnisse dieser Phase-II-Window-Studie werden die Grundlage für das Design einer anschließenden randomisierten Fragestellung mit einer Modifikation der Chemotherapie bei gleichzeitiger Gabe von Rituximab bilden. Um die Wirksamkeit zuverlässig beurteilen zu können, wird Rituximab als Monotherapie in einem 5-tägigen Window vor der Chemotherapie nach Protokoll B-NHL BFM 04 eingesetzt. Dabei kommt der Response-Beurteilung eine entscheidende Bedeutung für die Window-Studie zu. Zur Response-Beurteilung wird 24 Stunden vor der Rituximab-Gabe die Größe einer Index-Manifestation des Lymphoms ausgemessen sowie eine Knochenmarkpunktion durchgeführt.

Am fünften Tag des Windows vor Beginn der Vorphase und am 10. Tag vor Beginn des ersten Chemotherapieurses erfolgt die Untersuchung des Ansprechens auf Rituximab. Hierfür wird die identische Index-Manifestation mit der selben Bildgebungsmethode erneut ausgemessen sowie bei initialem Knochenmarkbefall eine Knochenmarkpunktion mit Bestimmung des Blastenanteils durchgeführt. Aus diesen Befunden wird das Ansprechen der Patienten definiert.

Direkt im Anschluss an das fünftägige Rituximab-Window beginnt die Chemotherapie nach dem neuen Protokoll B-NHL BFM 04.



Aktueller Stand der Studie AML-BFM 2004

Die Therapiestrategie der Chemotherapie sowie die Stratifizierung in vier Risikogruppen sind im neuen Protokoll B-NHL BFM 04 analog zum bisherigen Vorgehen im Protokoll NHL-BFM 95. Nur die Gabe von MTX wurde nach den Ergebnissen der randomisierten Frage der Studie NHL-BFM 95 modifiziert: Patienten der Risikozweige R1 und R2 erhalten MTX 1g/m² über 4 Stunden und Patienten der Risikogruppen R3 und R4 erhalten MTX 5g/m² über 24 Stunden.

Für Patienten mit primär mediastinalem B-NHL und Patienten mit initialem ZNS-Befall wurden modifizierte Therapiepläne erstellt. Bei primär mediastinalem B-NHL ist nach einer Auswertung aller bisher bekannten Fälle der NHL-BFM Studie die LDH der wichtigste Prognoseparameter. Zusätzlich scheinen Patienten mit diesem seltenen B-NHL-Subtyp von einer längeren Therapiedauer zu profitieren. Daher erhalten Patienten mit einer LDH < 500 U/l insgesamt sechs Therapiekurse und Patienten mit einer LDH > 500 U/l insgesamt sieben Therapiekurse.

Für Patienten mit initialem ZNS-Befall wird die bisherige intraventrikuläre Therapie über ein Ommaya-Reservoir durch eine intensivierte intrathekale Therapie ersetzt.

Beide Studien wurden im April 2004 gestartet und sind offen für die Patientenrekrutierung. Die Studie B-NHL BFM 04 wird an allen teilnehmenden Studienkliniken der NHL-BFM Studie durchgeführt.

Aufgrund der besonderen regulatorischen Anforderungen, denen eine Phase-II-Studie unterliegt (z. B. Durchführung von Monitoring), hatte die Studienkommission und die GPOH im Vorfeld entschieden, die Studie B-NHL BFM Rituximab nur in einer begrenzten Anzahl größerer Studienkliniken durchzuführen.

Wir bitten Sie um Verständnis für diese Entscheidung und hoffen, in ein bis zwei Jahren ausreichend Daten zur Wirksamkeit und Toxizität von Rituximab gesammelt zu haben, um die Substanz gezielt in eine Therapieoptimierungsstudie mit Beteiligung aller Studienkliniken integrieren zu können.

Prof. Dr. A. Reiter, Dr. B. Burkhardt, Studienzentrale NHL-BFM, Universitätskinderklinik Gießen, Abteilung Hämatologie und Onkologie, E-Mail nhl.studie@paediat.med.uni-giessen.de, 05.05.2004

Nach der Förderungszusage der Deutschen Krebshilfe konnte die neue AML-BFM 2004 Studie Anfang März 2004 aktiviert werden. Wir hoffen, nach dem Abschluss der AML-BFM 98 Studie und der Interimsphase mit dieser Studie weitere Verbesserungen der Prognose der AML zu erreichen. Das Problem, dass die Produktion von liposomalem Daunorubicin (L-DNR) zwischenzeitlich eingestellt wurde, konnte durch intensive Interventionen auf nationaler und internationaler Ebene behoben werden. Insbesondere danken wir Gertjan Kaspers (International AML BFM Relapse Study), Günter Henze (SIOP Europe) und Ching-Hon Pui für ihr Engagement. Somit steht das liposomale Daunorubicin weiterhin zur Verfügung. Hiervon sind nicht nur Patienten der Primärstudie betroffen, sondern besonders auch Patienten der Rezidivstudie, bei denen die Therapie mit Daunoxome, einem nur wenig kardiotoxischem Anthrazyklin, von besonderer Bedeutung ist, da diese Patienten schon eine kumulative Höchstdosis von 400 mg/m² Anthrazykline während der Primärtherapie erhalten haben.

Neue Medikamente zur Induktion

Durch den Einsatz des liposomalen Daunorubicin mit einer gesteigerten Dosis soll die Intensität der Induktionsbehandlung gesteigert werden. Außerdem soll für die Kinder mit einer AML der Hochrisikogruppe das 2-CDA eingeführt werden. Für dieses Medikament wurden insbesondere bei den monoblastären Leukämien (AML FAB M5) gute Behandlungsergebnisse berichtet, so dass hierdurch eine Verbesserung der Heilungschancen erreicht werden soll. Beide Therapieelemente wurden in einer Pilotstudie (AML-BFM 2002 Pilot) in einigen Kliniken eingesetzt und die Durchführbarkeit gezeigt. Trotzdem kommen auf die teilnehmenden Kliniken hohe Anforderungen in Bezug auf supportive Maßnahmen zu, um die bereits in der vorangegangenen Studie relativ niedrige therapieassoziierte Toxizität und Mortalität (im Rahmen der Intensivblöcke: 3 % vor Erreichen der CR und 3 % in CCR) weiter zu senken. Aufgrund der geringen Toxizität der Blocktherapie (AI und hAM) im Vergleich zu der 6-wöchigen Konsolidierung wurden diese Elemente für die AML-BFM 2004 Studie übernommen. Ebenfalls zur Senkung der Toxizität soll der Verzicht auf die zweite Induktion HAM in der Standardrisikogruppe beitragen.

Bei allen Patienten der AML-BFM Studien werden die leukämischen Blasten initial auf das Vorliegen einer internen FLT-3 Tandemduplikation (FLT-3 ITD) untersucht. Kinder der Standardrisikogruppe mit einer FLT-3 ITD positiven Leukämie werden in die Hochrisikogruppe umgruppiert. Als weitere Veränderung zur Vorgängerstudie soll G-CSF nur interventionell durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte eingesetzt werden.

Ergebnisse der Studie AML-BFM 98

Durch die risikoadaptierte Therapie sind die Ergebnisse dieser Studie für Kinder mit Down-Syndrom und für Kinder mit akuter Promyelozytenleukämie außerordentlich gut („Die Mitteilungen“ vom Mai 2003). Für die Gesamtgruppe der übrigen Patienten liegen die Ergebnisse nach den bisherigen Daten im gleichen Bereich wie in der Vorstudie. Wir möchten allen Studienteilnehmern für die erfolgreiche Zusammenarbeit danken.

Hyperleukozytose - Fallbeispiele

Vor wenigen Tagen haben wir aufgearbeitete Fallbeispiele mit didaktischen Hinweisen für die Notfallsituation der Hyperleukozytose veröffentlicht, und zwar in unserem Informationsportal unter folgender Adresse:

<http://www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1676/e1786/e6309/e6390/>

Wir hoffen, damit auch den vielfachen Wünschen nach konkreten Hilfen entgegenzukommen. Darüber hinaus stehen wir aber auch gern für die Beratung zur Verfügung.

Prof. Dr. med. Ursula Creutzig, Dr. med. Dirk Reinhardt, Münster, 20.05.2004

Nachruf auf Frau Lausch

Frau Lausch ist im März diesen Jahres nach längerer Krankheit verstorben. Sie war seit 1982 der Mittelpunkt unserer AML-BFM Studienzentrale und ist erst vor einem Jahr nach 21jähriger Mitarbeit in den Ruhestand getreten. Sie ist vielen GPOH-Mitgliedern durch die zahlreichen Telefonkontakte bekannt. Wir haben mit ihr eine langjährige, vertraute Mitarbeiterin verloren.

U. Creutzig, im Namen der AML-Studienzentrale Münster, Herrn Professor Jürgens, Herrn Professor Schellong und Herrn Professor Ritter



15th Annual Meeting der International BFM Study Group, Celle, 02.-05.05.2004

und 4th Biennial Hannover Symposium on Childhood Leukemia, Celle, 03.-05.05.2004

Über 300 Teilnehmer aus 43 Ländern nahmen an dem 15. Treffen der I-BFM-SG und dem zum vierten Mal veranstalteten Leukämie-Symposium teil. Erstmals waren diese Treffen aneinander gekoppelt, was vor allem von den weit angereisten Teilnehmern sehr begrüßt wurde. In den Arbeitsgruppen der I-BFM-SG (Committee Sessions) wurden die gemeinsamen internationalen Therapiestudien (u. a. INTERFANT-99, ALL-IC BFM 2002, AML-Relapse, ALL-REZ) und die verschiedenen Forschungsprojekte diskutiert.

Spezielle Arbeitsgruppen, die sich teilweise zum ersten Mal im Rahmen der I-BFM-SG Tagung zusammengefunden hatten, tagten im kleinen Rahmen, zum Beispiel zur Thematik der Genexpressionsprofile bei ALL (Koordination: Dr. Cazzaniga, Monza und Dr. Cario, Hannover) und zum Einsatz neuer Therapiemodalitäten („Experimental Therapeutics“, koordiniert von Dr. Zwaan, Amsterdam, und Dr. Kearns, Bristol, unterstützt durch den britischen Leukemia Research Fund).

Großen Zuspruch fanden die kombinierten Arbeitsgruppensitzungen wie zum Beispiel die der Stammzelltransplanteure mit den Vertretern der Chemotherapiestudien. Die „I-BFM-SG Special Lecture“ wurde von Professor James Downing, dem Leiter des Dept. of Pathology aus dem St. Jude Childrens Research Hospital, zum Thema der diagnostischen Möglichkeiten von Genexpressionsanalysen gehalten.

Sehr deutlich war das Interesse an den gemeinsam initiierten Studien: Die in den Arbeitsgruppen offen diskutierten Detailanalysen, zum Beispiel im Rahmen der INTERFANT und der ALL-IC BFM Studie, erbrachten wichtige klinische Erkenntnisse, auch zum Umgang mit Komplikationen, die von Land zu Land doch sehr verschieden auftreten können.

Erstmals präsentiert wurde das Ergebnis der I-BFM-SG Studie zum Einsatz von DEXA/VCR Pulsen bei ALL Mittelrisiko-Patienten. Entgegen der Erwartung (basierend auf retrospektiv durchgeführten Metaanalysen) ließ sich in dieser umfangreichen prospektiven Studie kein Vorteil für die Pulse belegen.



Prof. Helmut Gadner, Prof. Giuseppe Masera, Prof. Dietrich Niethammer, der diesjährige Preisträger des „Hansjörg Riehm Prize for Excellence in Pediatric Oncology“, Prof. Hansjörg Riehm und Prof. Karl Welte

Drei neue Mitglieder wurden in die I-BFM-SG aufgenommen: Die britische „UK Pediatric Leukaemia Working Group“, die „Polish Pediatric Leukemia Working Group“ und die „Croatia Pediatric Leukemia Group“. Im Rahmen des Executive Board Meetings wurde M. Schrappe als Chairman für weitere 3 Jahre gewählt und H. Gadner als Co-Chairman und Local Organizer für das 2005 Annual Meeting in Wien ernannt.

Im Rahmen des „4th Biennial Hannover Symposiums on Childhood Leukemia“ standen Themen der Ätiologie, der molekularen Determinanten des Therapieansprechens und der großen klinischen Studien im Vordergrund. Zum dritten Mal wurde in diesem Rahmen der „Hansjörg Riehm Prize for Excellence in Pediatric Oncology“ verliehen: Professor Dietrich Niethammer wurde für seine Arbeiten auf dem Gebiet der pädiatrischen Blutstammzelltransplantation und für seinen Einsatz für ethische Aspekte in der Pädiatrischen Onkologie ausgezeichnet.

Am Ende der beiden auch sozial sehr kommunikativen Tagungen wurden drei Arbeiten, die für das „Childhood Leukemia Sym-

posium“ eingereicht wurden, mit dem Hannover Leukemia Research Prize (gestiftet von Fa. MEDAC) ausgezeichnet: 1. Preis für Frau A. Bursen (AG R. Marschalek, Frankfurt), 2. Preis für Frau R. Elhasid (AG M. Ben-Arush, Israel), und der 3. Preis für Frau K. Busch aus Giessen (AG J. Harbott).

Prof. Dr. med. Martin Schrappe, 20.05.2004



Neuropsychologische Untersuchungen im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000

Basierend auf den Ergebnissen der Vorläuferstudie HIT-SKK 92 werden im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 bei Kindern unter 4 Jahren mit Medulloblastom, stPNET oder Ependymom altersadaptierte Untersuchungen zur mentalen Leistungsfähigkeit, Motorik, Aufmerksamkeit und Problemlösung durchgeführt. Die Untersuchungen der erstmalig prospektiv angelegten Begleitstudie erfolgen durch ein Team der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Dr. rer. nat. Dipl. Psych. Holger Ottensmeier) und werden nach Absprache mit den betreuenden Zentren in der jeweiligen behandelnden Klinik vor Ort durchgeführt.

Studie zur Defibrotide-Prophylaxe bei Kindern mit VOD-Risiko und Stammzelltransplantation

Die Lebervenenverschlusserkrankung (VOD) ist eine Komplikation der Hochdosischemotherapie. Die unbehandelt schwer verlaufende VOD hat eine Mortalität von über 90 %. Kinder mit Hochrisikofaktoren haben eine Inzidenz von 30 bis über 60 % [1-4]. Die Hälfte der Patienten, die an einer VOD erkranken, haben keine erkennbaren Risikofaktoren. Die Diagnose der VOD wird immer noch klinisch gestellt. Die Seattle- und Baltimore-Kriterien haben zwar eine hohe Spezifität, aber nur eine geringe Sensitivität [5]. Biologische Marker und bildgebende Verfahren überzeugen in der Früherkennung einer VOD nicht.

Eine effektive Prophylaxe einer VOD gibt es nicht. Die therapeutischen Möglichkeiten einer VOD sind ebenfalls limitiert. Der oft eingesetzte t-PA hat eine Heilungschance von weniger als 30 %, ist mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen behaftet und wird daher bei schwer verlaufender VOD nicht empfohlen [6, 7]. Defibrotide (DF), ein Polydeoxyribonucleotid Derivat, wurde sehr erfolgreich bei der schwer verlaufenden VOD eingesetzt [8, 9]. Es gibt Hinweise, dass Kinder auch eine bessere Heilungschance unter DF-Therapie als Erwachsene haben. Bei 45 pädiatrischen Patienten wurde eine Heilungsrate von 76 % (darunter 50 % bei Patienten mit schwer verlaufender VOD) erreicht [10]. Eine erfolgreiche Therapie war signifikant vom frühzeitigen Einsatz von DF abhängig. Kinder, die mit Mylotarg behandelt wurden und prophylaktisch DF erhielten, erlitten keine VOD. In einer historischen Kontrolle lag die VOD-Inzidenz bei 64 % [4].

Die erste Untersuchung geeigneter Kinder sollte bereits vor Beginn der Chemotherapie (prä- oder post-OP) erfolgen. Bei den weiteren Untersuchungszeitpunkten (bei Therapieende und nach fünf Jahren) sollen für das einzelne Kind und die betroffene Familie auch Vorschläge zu gezielten Hilfestellungen und Fördermaßnahmen der individuellen Defizite gegeben werden. Um den prospektiven Charakter der Untersuchungen zu gewährleisten, bitten wir um frühzeitige Meldung geeigneter Patienten (insbesondere initial bei geplanter Operation/Diagnosestellung) an die Studienzentrale HIT 2000 an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg oder direkt an:

Dr. H. Ottensmeier (Tel. 0931/201-27755)

Ziel der prospektiven internationalen multizentrischen Studie ist es, den Einfluss von prophylaktischem DF auf die Inzidenz, den Verlauf und die VOD assoziierte Mortalität bei Hochrisikopatienten zu untersuchen.

Einschlusskriterien: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, die myeloablativ konditioniert werden und mindestens eine der folgenden Risikofaktoren aufweisen: Myeloablative Zweittransplantation, myeloablative Transplantation nach 2. Rezidiv, Lebererkrankungen (einschliesslich „Transaminidien“ unklarer Genese vor Transplantation), Status nach Abdominalbestrahlung, Vorbehandlung mit Mylotarg, Konditionierung mit Busulfan und Melphalan, Transplantationen von Kindern mit Osteopetrose, Makrophagenaktivierungssyndromen (HLH, Griscelli etc.) und Adrenoleukodystrophie.

Weitere Informationen und Unterlagen:

Dr. Selim Corbacioglu, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm, Telefon +49 731 500 33251, Fax +49 731 500 26765, E-Mail selim.corbacioglu@medizin.uni-ulm.de

[1] Barker CC et al. *Bone Marrow Transplant* 2003, 32: 79. [2] Reiss U et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002, 24: 746. [3] Horn B et al. *Bone Marrow Transplant* 2002, 29: 409. [4] Versluys B et al. *Blood* 2004, 103: 1968. [5] Carreras E et al. *Ann Hematol* 1993, 66: 77. [6] Bearman SI et al. *Blood* 1997, 89: 1501. [7] Bajwa RP et al. *Bone Marrow Transplant* 2003, 31: 591. [8] Richardson P et al. *Blood* 2003, 102: 193a. [9] Richardson PG et al. *Blood* 2002, 100: 4337. [10] Corbacioglu S et al. *Bone Marrow Transplant* 2004, 33, 189.

Schwere Infektionen bei milzlosen Patienten

Empfehlungen zur Verhütung und Behandlung für Ärzte und Patienten

Prof. Dr. Schellong hat eine Broschüre herausgegeben, die sich insbesondere an die inzwischen erwachsen gewordenen, splenektomierten Patienten aus den früheren Therapiestudien für den Morbus Hodgkin wendet. Für Patienten ohne Milz besteht ein spezielles, stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einer plötzlich auftretenden bakteriellen Allgemeininfektion zu erkranken (beispielsweise Pneumokokkeninfektion), die häufig einen stürmischen Verlauf nimmt und schon innerhalb von 12 - 24 Stunden zum Tod führen kann. Inzwischen wurden für splenektomierte Patienten anzuwendende prophylaktische und therapeutische Maßnahmen erarbeitet und publiziert. In Großbritannien wurde jedoch darüber berichtet, dass die Kenntnisse bei Ärzten und Patienten über diese Empfehlungen unzureichend waren, so dass immer wieder eigentlich vermeidbare Todesfälle auftraten.

In Deutschland hat die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) im Jahr 2003 ausführliche Empfehlungen zur „Infektionsprophylaxe bei Asplenie“ herausgegeben. Wie hoch der Bekanntheitsgrad dieser Empfehlungen in Deutschland ist, lässt sich derzeit nur schwer abschätzen. Es ist aber zu befürchten, dass die Situation hier nicht wesentlich anders ist als in Großbritannien. Aus diesem Grund hat Prof. Schellong eine Broschüre mit Informationen und Empfehlungen zur Betreuung milzloser Patienten auf der Basis der britischen und deutschen Richtlinien zusammengestellt, um sie den früheren Studienpatienten und deren Ärzten zur Verfügung zu stellen.

Die Broschüre ist auf Anforderung zu beziehen von: Prof. Schellong, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster.

Außerdem ist bei ihm der Europäische Notfall-Ausweis mit einem Eindruck des speziellen Risikos für diese Patientengruppe zum Selbstkostenpreis von 4 € erhältlich.

Die Red.



Studie PET 2003: Evaluation einer neuen diagnostischen Methode

Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit 2-[¹⁸F] Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose bei Kindern und Jugendlichen mit malignen soliden Tumoren und malignen Lymphomen

Im Rahmen der bestehenden Therapieoptimierungsstudien von malignen Lymphomen und soliden malignen Tumoren im Kindesalter stellen die konventionellen bildgebenden Verfahren (Sonographie, MRT und CT) den diagnostischen Standard für das Primärstaging und die Therapiekontrolle dar. Die Aussagen dieser Verfahren beruhen auf pathologischen Veränderungen der Morphologie und erlauben daher nur indirekte Rückschlüsse auf die Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes.

Dagegen kann die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durch den Gebrauch verschiedener Radiopharmaka unterschiedliche tumorbiologische Aspekte *in vivo* darstellen, wie den Glukosestoffwechsel, den Aminosäurestoffwechsel oder die Zellproliferation. Für den Einsatz der PET mit 2-[¹⁸F] Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) bei malignen Lymphomen bei Erwachsenen sieht die Konsensuskonferenz einen hohen Stellenwert für das initiale Staging [1]. Auch eine Metaanalyse von zwischen 1997 und 2002 veröffentlichten 33 Studien (2227 Patienten) zur Bedeutung der FDG-PET für das Initialstaging von malignen Lymphomen ist verfügbar [2]. Demnach betragen die Sensitivität und die Spezifität für maligne Lymphome 90 % und 93 % (FDG-PET) gegenüber 81 % und 84 % (konventionelle bildgebende Verfahren). 21 % aller Patienten erfuhren auf Grund der durchgeführten FDG-PET-Diagnostik eine Änderung der initialen Stadieneinteilung.

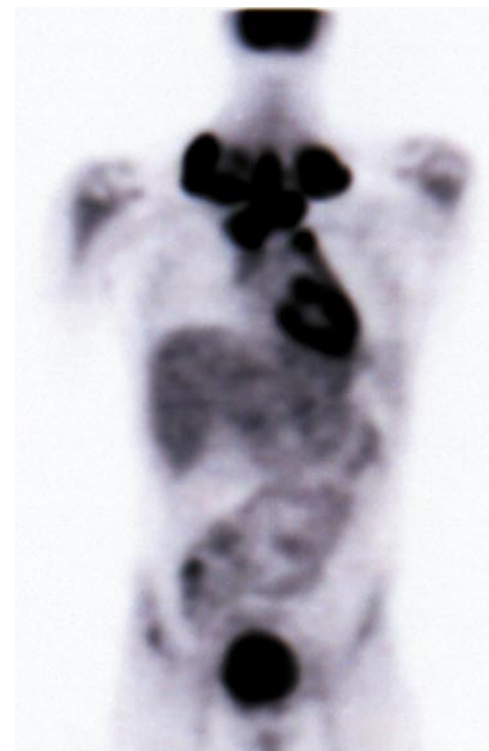
Der Einsatz der FDG-PET in der Kinderkrebsheilkunde wurde demgegenüber noch nicht umfassend evaluiert [3]. Klinische Beispiele zeigen einen therapierelevanten Informationszugewinn für die initiale Diagnostik und die Verlaufskontrolle [4].

Der Endpunkt der PET Studie 2003 ist der Vergleich der Ergebnisse der FDG-PET mit den Ergebnissen der konventionellen Schnittbilddiagnostik, der histologischen Untersuchungen und des klinischen Verlaufs. Es soll beurteilt werden, ob das Ansprechen der Tumoren auf die Therapie und das Vorliegen von Rest- oder Rezidivtumoren durch die FDG-PET frühzeitiger als bisher diagnostiziert werden können.

Die PET Studie 2003 wird auch motiviert durch die Probleme der Interpretation und der klinischen Konsequenzen von FDG-PET, die bei 41 Patienten in unserer Klinik durchgeführt wurden und teilweise diskrepante Befunde zu den studiengemäßen bildgebenden Untersuchungen ergaben. Die systematische Klärung der Bedeutung der FDG-PET ist erforderlich, denn bereits zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden auch die diskrepanten Ergebnisse der noch als experimentell zu bezeichnenden FDG-PET in der Kinderonkologie für Entscheidungen herangezogen. So erfolgte bei 4/25 initial untersuchten Patienten mit malignem Lymphom auf das FDG-PET-Ergebnis hin ein „Upstaging“, eine Änderung der Therapiegruppe. Bei 6/16 Patienten mit einem soliden malignem Tumor wurden zuvor inapparente Fernmetastasen gefunden.

FDG-PET in koronarer Schnittführung: erhöhter Glukosestoffwechsel als Zeichen der mediastinalen Lymphom-Manifestationen eines fünfzehnjährigen Patienten (zusätzliche, physiologische Anreicherungen im Hirn, im Herzmuskel und in den ableitenden Harnwegen)

Aus diesem Grunde wurde zu Beginn des Jahres 2004 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit der Unterstützung der Deutschen Krebshilfe e. V. die multizentrische Studie PET 2003 etabliert. Diese wird über einen Zeitraum von drei Jahren im Rahmen einer Kooperation mit den Kinderkliniken und Kliniken für Nuklearmedizin in Cottbus, Düsseldorf, Greifswald, Leipzig, Rostock und Schwerin insgesamt einhundert Kinder und Jugendliche mit einer der folgenden Erkrankungen einschließen. Zusätzlich zu den in den Protokollen der Therapieoptimierungsstudien vorgegebenen bildgebenden Verfahren sollen im Rahmen der Studie PET 2003 mit FDG-PET untersucht werden: Patienten mit Neuroblastom, Nephroblastom, Weichteilsarkom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom und B-ALL.



Die Leitung der Studie PET 2003 erfolgt gemeinsam durch die Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie (Direktor Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Henze) und der Klinik für Strahlenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix) am Campus Virchow - Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Weitere Informationen unter : <http://www.charite.de/paedonko/pet>

[1] Reske SN et al. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1701. [2] Gambhir S et al. FDG-PET Literature Summary, *J Nucl Med* 2001; 42: 1S. [3] Shulkin BL: PET imaging in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 199. [4] Körholz D et al. Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence - consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie*. 2003; 5: 489.

Studienleitung: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Günter Henze, Dr. med. Holger Amthauer, Dr. med. Thomas Voelker, Telefon +49 (0)30 - 450 666 844, Fax +49 (0)30 - 450 566 906, E-Mail thomas.voelker@charite.de, 15.05.2004



Langzeitbeobachtung nach Therapie des Morbus Hodgkin

Das Spätfolgenprojekt in der GPOH zum Morbus Hodgkin (HD) hat sich kontinuierlich aus den ersten fünf deutsch-österreichischen pädiatrischen Therapiestudien entwickelt, die seinerzeit im Rahmen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung- und -therapie im Kindesalter (DAL) von der Münsteraner Studienleitung koordiniert wurden. Die Ziele dieser HD-Therapieoptimierungsstudien waren von Anfang an zu einem wesentlichen Teil auf die Minimierung der Langzeitfolgen gerichtet, so dass die Erfassung und Analyse möglicher Folgen unerlässlich für eine definitive Erfolgsbeurteilung der eigenen Therapiestrategien sind. Die Aktivitäten des Langzeit-Nachbeobachtungsprojekts werden von der Absicht getragen, Grundlagen nicht nur für die weitere Optimierung der Therapiekonzepte, sondern auch für die Verbesserung der individuellen Langzeitnachsorge der Patienten zu gewinnen. Der Morbus Hodgkin nimmt insofern eine Sonderstellung unter den Krebserkrankungen des Kindes- und Jugendalters ein, als bei ihm sehr hohe Heilungsraten erzielt werden, gleichzeitig aber unerwünschte Langzeiteffekte der Therapie recht zahlreich sind.

Die Ausgangskohorte dieses Projekts umfasst die 1245 Studienpatienten, die von 1978 bis 1995 in den DAL-Therapiestudien HD-78 bis HD-90 in insgesamt 92 Studienkliniken behandelt wurden. Die Informationen über die Nachsorgedaten erhielten wir zunächst periodisch von den primär behandelnden Kliniken. Da die meisten Patienten nach Erreichen des Erwachsenenalters den Kontakt zu den Studienkliniken verloren, gingen wir dazu über, sie in Abständen von zwei bis drei Jahren anzuschreiben. Bei der letzten Auswertung im März 2004 lagen Informationen von 78,6 % aller lebenden Patienten aus den vorangegangenen sechs Jahren vor. Die wiederholt durchgeführten Auswertungen der akkumulierten Daten erstrecken sich auf zahlreiche Problemkreise und haben vielfältige wichtige Ergebnisse erbracht, die sich auf die Konzeption neuer Therapiestrategien ebenso ausgewirkt haben wie auf die gezielte Nachbetreuung der Patienten. Als Beispiele seien genannt: Langzeitüberlebensraten bis zu 24 Jahren, Spätrezidive, Fertilitätsstörungen, insbesondere bei männlichen Patienten, Schilddrüsenerkrankungen, sekundäre Malignome, foudroyante Infektionen bei Splenektomierten, Salvagetherapie.

Die langfristige Fortsetzung des Projekts ist von großer Wichtigkeit, weil seine Anlage als prospektive Langzeitfolgenstudie an einer repräsentativ zusammengesetzten großen Patientengruppe mit einheitlichen Therapiekonzepten im internationalen Vergleich einzigartig ist und weil nur durch längere Beobachtungszeiten an größeren Patientenzahlen definitive Schlussfolgerungen über die Rolle von einzelnen Bestandteilen der Therapie (wie Strahlendosen und kumulative Dosen bestimmter Zytostatika) möglich werden. Eine Zusammenlegung mit den Aktivitäten der Leitung der Studie GPOH-HD-95 in Berlin-Buch (Dr. W. Dörffel) in einem gemeinsamen Projekt ist nunmehr geplant.

Das Projekt wird gefördert durch die Deutsche Leukämieforschungshilfe - Dachverband, Bonn, und den Verein zur Förderung krebskranker Kinder Münster e.V.

Prof. Schellong, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster, 25.05.2004

Nachruf auf Prof. Dr. Stephan Müller-Wehrich

Am 17. April 2004 erlag der Leiter der hämatologisch-onkologischen Station der Kinderklinik der TU München-Schwabing seiner schweren Erkrankung. Stephan Müller-Wehrich wurde 1945 geboren. Er studierte in Freiburg, Wien und Heidelberg. Nach dem Staatsexamen 1969 arbeitete er als Medizinalassistent an der Universitätskinderklinik Ulm, an der chirurgischen Abteilung des Rot-Kreuz-Krankenhauses München und an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg. Er promovierte 1973 bei Prof. W. Teller an der Universitätsklinik Ulm.

Von 1972 bis 1974 hatte er eine Stelle als Ausbildungsstipendiat der DFG am Institut für Immunologie und Serologie der Universität Heidelberg bei Prof. Rother. 1974 wechselte er an das Kaiserin Auguste Victoria Haus (KAVH), die Kinderklinik der FU Berlin zu Prof. H. Helge. Dort begeisterte er sich für die pädiatrische Hämatologie und Onkologie, die in diesen Jahren unter der Führung von Hj. Riehm stand. Riehm hatte Anfang der 70er Jahre die Berliner Protokolle zu Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie

im Kindesalter entwickelt. Diese Protokolle waren der damals in Deutschland an den meisten Kliniken geübten Therapie nach Pinkel überlegen. Sie waren die Grundlage für die Entwicklung der überaus erfolgreichen Gründung der Berlin Frankfurt Münster-Gruppe (BFM), die unter der Leitung von H. Riehm, B. Kornhuber und G. Schellong auch die gleichnamigen Behandlungsprotokolle für die Therapie der akuten lymphatischen und der myeloischen Leukämien entwickelte. In dieser stimulierenden Atmosphäre arbeitete er zusammen mit H. Gadner, K. Welte und G. Henze.

In seinem Labor bearbeitete er schwerpunktmäßig die B-ALL und B-NHL. Seine Publikation über die verbesserte Prognose dieser Erkrankungen durch eine neuartige intensive Block-Chemotherapie gehört zu den meistzitierten unseres Fachgebietes. 1980 wechselte er in eine Oberarzt-Position der Kinderklinik der TU München-Schwabing mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.

Hier baute er eine hämatologisch-onkologische Station auf, die von großer menschlicher Empathie aller Mitarbeiter geprägt war. 1991 erfolgte die Habilitation über das Thema Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und im Jahre 2001 die Ernennung zum apl. Professor.

Stephan Müller-Wehrich war geprägt von einer tiefen Humanität und einem oft spitzbübischen, charmanten Humor. Seine wichtigste Nebentätigkeit war die Musik - er spielte leidenschaftlich Cello - wobei viele gemeinsam musizierte Kammermusiknächte in Erinnerung bleiben werden.

In Stephan Müller-Wehrich verlieren wir einen liebenswerten Freund. Unser tiefes Mitgefühl gilt seiner Frau Swantje und seinen Kindern Julia, Nikolaus und Konstantin.

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Ritter, Universitätskinderklinik Münster, 25.05.2004

Prof. Dr. Stephan Müller-Wehrich †





15 Jahre Forschungsinstitut für krebskranke Kinder (CCRI) in Wien

Symposium 18.-22.11.2003

„Advances and Prospects in Paediatric Cancer Research“ lautete der Titel des internationalen wissenschaftlichen Symposiums, welches das Forschungsinstitut für krebskranke Kinder (Children's Cancer Research Institute, CCRI) anlässlich seines fünfzehnjährigen Bestehens im Vorfeld der GPOH Wintertagung abhielt. Ziel der zweitägigen Veranstaltung war es, die Arbeitsgebiete und Leistungen des CCRI in einem aktuellen internationalen Kontext darzustellen und zu diskutieren.

Durch die Verbindung dieses zweitägigen Symposiums mit der GPOH-Tagung wurde den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben, sich über aktuelle Trends und neueste Entwicklungen in der Kinderkrebsforschung zu informieren.

Der Bogen spannte sich von einem historischen Abriss der Leukämitherapie (Hansjörg Riehm) zu den neuesten Erkenntnissen über Onkogenese und Metastasierung in den Modellorganismen Zebrafisch (Thomas Look) und Maus (Meinrad Buslinger, Lee Helman), von der Epidemiologie (Jilian Birch) zur Beschreibung und Funktionsanalyse spezieller genetischer Aberrationen in hämatologischen Erkrankungen (Nyla Heerema, John Kersey, Shai Izraeli, Andreas Kulozik), von aktuellen Erfahrungen in der Stammzell- und Immuntherapie (Rupert Handgretinger, Fabio Candotti) zu neuen therapeutischen Hoffungsgebieten wie Vektor-basierender RNA Interferenz, Tumorganglioside, TRAIL und rekombinante Antikörper (Reuven Agami, Stephan Ladisch, Klaus-Michael Debatin, Walter Knapp, Thomas von Rüden).

Die Arbeitsgruppenleiter des CCRI präsentierten einen Überblick über die neuesten Forschungsergebnisse aus ihren Bereichen, welche in Form von Posterpräsentationen durch den wissenschaftlichen Nachwuchs des CCRI am ersten Tag der GPOH Wintertagung eine weitere Präzisierung erfuhren. Etwa zwei Drittel der etwa 300 Teilnehmer der GPOH Tagung nutzten die kostenfreie Fortbildungsgelegenheit des CCRI Symposiums und erfüllten durch zahlreiche Wortmeldungen und Diskussionsbeiträge die Tagung mit Leben.



St. Anna Kinderspital

Möglich gemacht durch einen Vorstandsbeschluss der GPOH, das Wohlwollen der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, welche einen einmaligen historischen Raum im Zentrum Wiens für die Tagung zu Verfügung stellte, und das lokale Organisationsteam, das mit geringsten finanziellen Mitteln ein nicht nur wissenschaftlich, sondern auch kulinarisch attraktives Programm bot, wurde die Veranstaltung zu einem Erfolg. Die Verbindung eines grundlagenorientierten wissenschaftlichen Symposiums mit der kliniknahen GPOH-Tagung hat sich als fruchtbares, gelungenes Experiment erwiesen.

Das Forschungsinstitut im St. Anna Kinderspital (Bild) wurde 1986 als eine unabhängige, von Spendengeldern finanzierte Non Profit-Institution gegründet mit dem Ziel, Erkenntnisse der Grundlagenforschung unmittelbar den krebskranken Kindern und Jugendlichen im St. Anna Kinderspital zuzuführen. Dies ist durch die räumliche und teilweise personelle Vernetzung in optimaler Weise mit den hämato-onkologischen Stationen sowie der Stammzelltransplantationsabteilung gelungen.

Zur Zeit arbeiten am Institut 60 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, die sich auf neun Forschungsgruppen (Schwerpunkte mit besonderer Expertise in der Zytogenetik, molekularen Biologie, Immunologie und Stammzellforschung) verteilen. Außerdem fungiert das CCRI als zentrales Erfassungs- und Nachsorgeregister für den Großteil der österreichweit angewandten GPOH-Behandlungsstudien.

Prof. Dr. med. Helmut Gadner, Univ.-Doz. Dr. med. Heinrich Kovar, 28.05.2004

10 Jahre Tageskliniken

Teilstationäre Versorgung krebskranker Kinder und Jugendlicher

Den Meilensteinen einer angemessenen personellen Ausstattung der pädiatrisch-onkologischen Kliniken und der Etablierung einer psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder und ihrer Familien in den 80er Jahren folgte mit der Zielsetzung umfassender kostengesicherter Versorgungsstrukturen in den 90er Jahren die Einrichtung von Tageskliniken zur teilstationären Versorgung krebskranker Kinder.

Das Modellprojekt „Tageskliniken“ wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit gefördert und von 1991 bis 1994 zunächst in zehn Behandlungszentren durchgeführt. Die Begleitforschung durch Prognos und das Wissenschaftliche Institut der Ärzte Deutschlands (WIAD) unter Einbindung von Patienten und ihren Familien, Klinikenverwaltungen, ärztlichem und pflegerischem Personal, Mitgliedern der psychosozialen Dienste sowie von niedergelassenen Ärzten erbrachte insgesamt eine überzeugende Zustimmung zu dieser zusätzlichen Säule der Patientenversorgung, der eine deutliche Verbesserung der Behandlungssituation attestiert wurde.

Patienten und ihre Familien empfanden die patientenorientierte Organisation des Ablaufs in der Tagesklinik, die die baldige Rückkehr nach Hause ermöglicht, als Erleichterung. Die Mitglieder des ärztlichen, pflegerischen und psychosozialen Behandlungsteams sahen in der Tagesklinik den Vorteil einer insgesamt patienten- und familienfreundlicheren Orientierung. Darüber hinaus wurde eine deutliche Entlastung der Stationen gefunden. Während der Laufzeit des Modellprojekts zeigte es sich, dass bei der Behandlung praktisch aller Diagnosen in der Kinderonkologie auf diese Weise die Zeiten vollstationärer Aufenthalte verkürzt werden konnten.

Insgesamt haben sich die patientenorientierte Verlagerung wesentlicher Therapie-teile in den tagesklinischen Bereich und die Entwicklung vernetzter Organisations- und Abstimmungsabläufe in Station, Tagesklinik und Ambulanz so bewährt, dass die tagesklinische Versorgung der krebskranken Kinder und Jugendlichen in den Behandlungszentren heute fest etabliert ist.

Prof. Dr. med. H. Jürgens, gekürzt aus: Chronik der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 2004



Vorläufige Ergebnisse der prospektiven LESS-Studie bei Sarkompatienten

LESS ist das Late Effects Surveillance System, das seit 1998 von der Deutschen Krebshilfe gefördert wird und Spätfolgen nach verschiedenen Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter erforscht

Im Rahmen des LESS-Projekts werden gegenwärtig Spätfolgenuntersuchungen bei mehr als 2000 Patienten, bei denen ein Ewing-, Osteo- oder Weichteilsarkom behandelt wurde, durchgeführt. Im Folgenden möchten wir die wichtigsten Ergebnisse bei Patienten mit Tumordiagnose vor dem 01.01.2002 zusammenfassen. Für die zugrunde liegenden Analysen galten die Ausschlusskriterien Zweitmalignom, Progression des Primärtumors, Alter über 40 Jahre sowie Stadium IV der CWS-96-Studie.

Anthrazyklininduzierte Kardiotoxizität

Von 682 mit Anthrazyklinen behandelten Patienten entwickelten 25 (3,7%) eine Kardiomyopathie, darunter 18 mit Symptomatik oder kardialer Medikation. Bei den Patienten mit einer Kardiomyopathie fiel die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion in der Untersuchung im ersten Jahr nach Abschluss der Chemotherapie im Vergleich zur letzten Untersuchung vor Beginn der Chemotherapie um durchschnittlich 25,4% ab. Von den Patienten mit unauffälliger Verkürzungsfraktion im ersten Jahr nach Therapieende entwickelten 1,1% (4/374) eine späte Kardiomyopathie, während dies bei den Patienten mit niedriger Verkürzungsfraktion bei 27,6% (8/29) der Fall war.

Insbesondere im ersten Jahr nach Therapieende scheint also eine regelmäßige Untersuchung der Verkürzungsfraktion von großer Wichtigkeit zu sein.

Cisplatininduzierte Ototoxizität

Die Ergebnisse zur Ototoxizität zeigen, dass die Toxizität der aktuell eingesetzten kumulativen Cisplatinosen beim derzeitig verwendeten Applikationsschema deutlich geringer ist als in vorangegangenen Sarkomstudien. Lediglich einer von 74 Patienten mit verfügbaren Audiogrammen wies einen Hörverlust bei 2 kHz auf. Insgesamt benötigten drei Patienten Hörgeräte. Dennoch sind Hochtonverluste weit verbreitet und bei ca. 50 % der Patienten nachzuweisen.

Ein wichtiges Ergebnis des LESS-Projektes ist außerdem die Bestätigung, dass sich das

Hörvermögen in den beiden ersten Jahren nach Beendigung der Therapie nicht weiter verändert.

Nephrotoxizität nach Ifosfamidbehandlung

Bei 47 (9,5%) von 493 renal untersuchten Patienten wurde eine Tubulopathie diagnostiziert. 17 (3,5%) dieser Patienten waren substituierungspflichtig. Eine Ifosfamidosis über 50 g/m² und ein junges Alter waren Risikofaktoren für das Auftreten einer Tubulopathie. Grundlegende Fragen zur Ifosfamid-induzierten Toxizität und der Prognose dieser Schädigung sind jedoch noch ungeklärt.

Wegen des Einsatzes von Ifosfamid in vielen Therapieoptimierungsstudien sollte auch die Inzidenz in verschiedenen Dosis- und Altersgruppen genauer bestimmt werden. Um hier zu schnelleren Ergebnissen zu kommen, führen wir derzeit eine retrospektiven Studie gemeinsam mit Prof. R. Rossi (Berlin) und Dr. L. Patzer (Halle) durch. Hier steht eine relativ große Fallzahl zur Verfügung. Leider ist die renale Nachsorge nicht immer zufriedenstellend, insbesondere werden die tubuläre Phosphatrückresorption und das Bicarbonat nur unzureichend häufig untersucht.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit der Etablierung des LESS-Projektes ist es zum ersten Mal im deutschen Sprachraum möglich, bei einer auch im internationalen Vergleich großen Patientenzahl das Auftreten von somatischen Spätfolgen im Verlauf therapiestudienübergreifend systematisch und prospektiv zu erfassen. Der Schwerpunkt liegt aufgrund seiner methodischen Ausrichtung in der Erhebung von „major toxicities“. Der prospektive Ansatz eignet sich insbesondere zur Analyse der Prognose einzelner Spätfolgen.

Darüber hinaus können Risikogruppen definiert und so die Grundlagen zu einer risikoadaptierten Nachsorge gelegt werden. Das LESS-Projekt ist daher eine wichtige Ergänzung zu Spätfolgenstudien mit anderen Schwerpunkten, wie beispielsweise der nordamerikanischen Children Cancer Survivor Study.

Das Ziel der bisherigen Förderung, die studienübergreifende Etablierung der prospektiven Spätfolgenerfassung in der Gruppe der Sarkompatienten, wurde von der LESS-Arbeitsgruppe erreicht. So nimmt inzwischen die Mehrzahl der Kliniken, in denen Sarkompatienten behandelt werden, am LESS-Projekt teil, und der Bogenrücklauf hat sich auf einem zufriedenstellenden Niveau stabilisiert.

Für die betrachteten Spätfolgen ist eine längere Nachbeobachtungszeit wichtig. Außerdem sind neue Schwerpunkte mit neuen Teilprojekten geplant.

Da eine manifeste Kardiomyopathie potentiell lebensbedrohlich ist, soll untersucht werden, ob bei rechtzeitiger Entdeckung und Behandlung eine Progredienz der Erkrankung verhindert werden kann. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es bislang keine Standardtherapie gibt. Dazu soll in Kooperation mit Dr. A. Franz von der Kinderklinik der Universität Ulm eine randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie durchgeführt werden, in der die Wirkung eines Betablockers bei subklinischer Kardiomyopathie überprüft werden soll. Zum anderen soll mit dem Brain Natriuretic Peptide ein für die pädiatrische Onkologie relativ neuer diagnostischer Marker zur frühzeitigen Entdeckung einer Kardiomyopathie untersucht werden.

Schließlich sollen die bisherigen klinisch-epidemiologischen Studien durch pharmakogenetische Untersuchungen ergänzt werden, um Aufschluss darüber zu erlangen, warum nur ein Teil der Patienten relevante Schädigungen erleidet. Das Forschungsprogramm der LESS-Arbeitsgruppe wird mit diesen Projekten sinnvoll erweitert. Wesentliche Spätfolgen nach Behandlung einer Sarkomkrankung können damit bei einer großen Patientengruppe erforscht werden und ermöglichen auch die Bewertung von Organtoxizitäten im weiteren Lebenslauf der Überlebenden.

Prof. Dr. med. J. Beck, Universitäts-Kinderklinik, Loschgestr. 15, 91054 Erlangen, 11.05.2004



Internetbasierter Bild-Datentransfer zur Referenzbefundung

Telemedizinprojekt „Clearinghouse“ wird in Ewing-Studie eingeführt

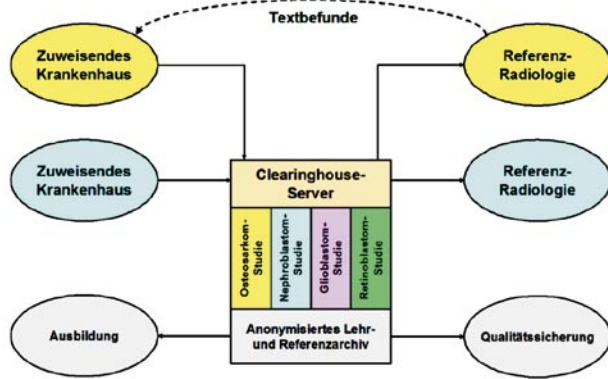
Der elektronische Datenaustausch im Rahmen telemedizinischer Anwendungen bietet gerade beim Versand von Röntgenbildern und Bildern von Proben an Referenzradiologen und -pathologen Potentiale zur gleichzeitigen Verfügbarkeit klinischer und wissenschaftlicher Daten an allen beteiligten Einrichtungen. Die Bilddatenkommunikation zwischen teilnehmenden Kliniken, Studienzentralen und Referenzinstituten kann dabei durch einen elektronischen Datenaustausch erheblich profitieren. Die Realisierung in Form eines zentralen Bilddaten-Clearinghouse stellt die Grundlage für eine datenschutzgerechte Umsetzung bei maximaler Flexibilität dar. Aus dem Gedanken des Austausches von Bilddaten entstanden, kann das Clearinghouse, das zurzeit in der Ewing-Studie eingeführt wird, inzwischen mehr, als nur mit Bildern umgehen.

Internettechnologie bot sich aus vielen Gründen als zugrunde liegende Technik für die Umsetzung an, auch um möglichst vielen Teilnehmern einen Zugang unabhängig von den lokalen technischen Plattformen zu geben. Die Verwaltung obliegt den teilnehmenden Nutzern nach einem differenzierten Rechte- und Rollenkonzept. Die einzig notwendige Softwarevoraussetzung ist ein üblicher Webbrowser.

Wie in der oberen Abbildung dargestellt, können periphere Institutionen wie Krankenhäuser Objekte (zumeist Bilddaten) in das Clearinghouse passend zu einer Studie und einem Patienten ablegen. Die jeweiligen Referenzinstitutionen, beispielsweise eine Referenzradiologie, sichten oder entnehmen das Objekt zur Begutachtung. Nach der Befundung können die Referenzinstitutionen ihre Textbefunde (oder weitere Objekte) direkt in das Clearinghouse einstellen oder auch konventionell zur zuweisenden Institution verschicken.

Die zahlreichen gesammelten Daten können anonymisiert auch für andere Zwecke genutzt werden, zum Beispiel in den Bereichen Forschung/Lehre und Qualitätssicherung.

Ansicht eines Dokumentes mit seinen Objekten im Webbrowser



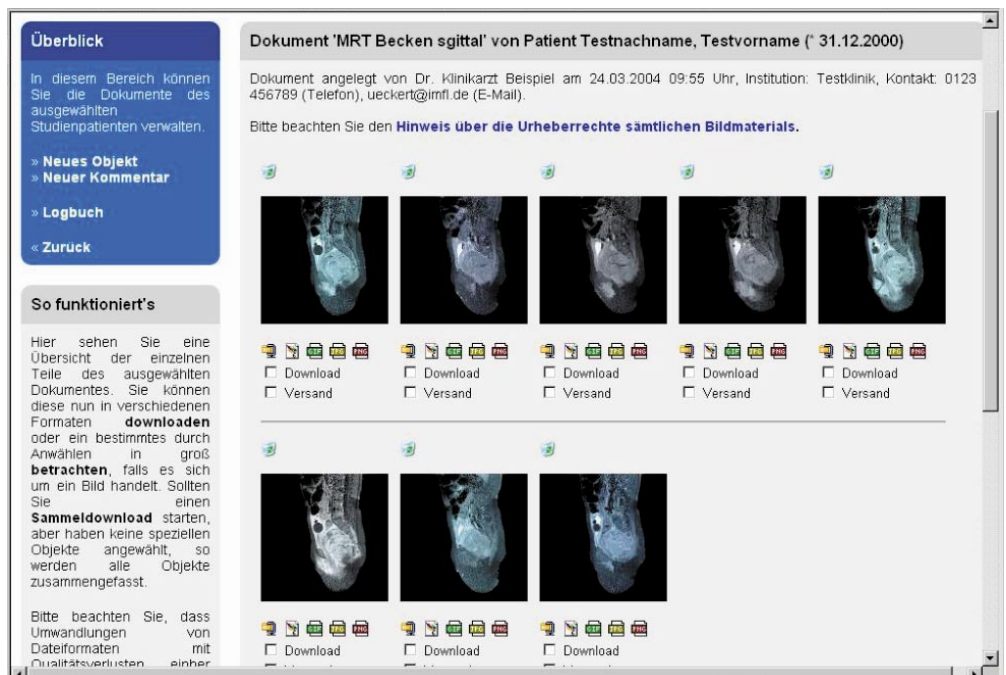
Beispielhafte Teilnehmer und Anwendungen im Konzept des Clearinghouse

Der Upload von einzelnen Dateien (auch DICOM) sowie Zip-Archiven mit unterschiedlichen Dateiformaten ist möglich. Das Originalformat wird abgelegt, ein Thumbnail für die Ansicht im Browser automatisch generiert und eventuell werden verschiedene Umformungen angeboten. Die Objekte werden signiert und in Logbüchern eingetragen. Schnittstellen zum direkten Import von DICOM-Daten von einer vorhandenen CD sind integriert. Eine Umwandlung von DICOM-Daten in andere Formate ist für diverse Anwendungsszenarien, wie den lesenden Zugriff über das Internet möglich. Ebenso ist zu ausgewählten zentralen Referenzinstitutionen, die dies technisch können, ein Export beispielsweise der DICOM-Serie vom Internet-basierten Clearinghouse in das lokale Expertensystem vor Ort möglich.

Mittels des Bilddaten-Clearinghouse kann den Studien und beteiligten Personen und Institutionen des Gesundheitswesens ein Werkzeug an die Hand gegeben werden, mit dem ein sicherer, zeitnaher und weitgehend ortsunabhängiger Zugriff über das Internet auf (Bild-)Dokumente möglich ist.

Das Projekt wird im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie durch das BMBF gefördert (Kennzeichen 01GI9960).

Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, PD Dr. med. Michael Paulussen, Dr. med. Frank Ückert, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster, E-Mail clearinghouse@imfl.de, http://www.imfl.de/?telemedizin





Ambulante Betreuung elektronisch unterstützen

Projekt OncoConnect gestartet

Seit Februar 2004 werden Smartphones auf ihre Praxistauglichkeit hin getestet, krebserkrankte Jugendliche aktiv und individuell in die komplexe Nachsorge- und Selbstorganisation mit einzubeziehen. Es nehmen bereits 24 an Krebs und Mukoviszidose erkrankte Jugendliche, deren Eltern und Mitarbeiter der Heidelberger Kinderklinik mit großem Interesse an dem innovativen Projekt teil, das von der „Aktion für krebserkrankte Kinder Heidelberg e.V.“ und durch das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Forschungsprojekt COSMOS (Community Online Services and Mobile Solutions) an der TU München unterstützt wird.

Kontakt: Renate Sedlak, M.A., Abteilung Hämatologie/Onkologie/Immunologie der Kinderklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 151, 69120 Heidelberg, Telefon +49 6221 568 379, Fax +49 6221 565 505, <http://www.onko-kids.de/>



„Smartphones“ sind Minicomputer mit Handy, Kamera und Internetzugang. Mit ihrer Hilfe können die Jugendlichen im Projekt OncoConnect ihre wechselnden Nachsorgetermine einfacher und selbständiger planen, ihre vielen Patientendaten einfacher verwalten und vor allem besser mit anderen Betroffenen, ihrem Arzt oder ihrer Klinik kommunizieren - unkompliziert und persönlich. (Foto: R. Sedlak)

Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionen in der Pädiatrischen Onkologie

Bericht vom ersten Symposium für Ärztinnen/Ärzte und Pflegekräfte, 07.-08.11.2003, Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Prognose für Kinder- und Jugendliche mit einer malignen Erkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten von etwa 10-20 % auf jetzt 75 % deutlich verbessert. Neben der Entwicklung von risikoadaptierten Therapieprotokollen, in denen die optimierte radiologische, chemotherapeutische und/oder chirurgische Behandlung aufeinander abgestimmt wird, hat die Entwicklung der supportiven Therapie, die insbesondere infektiöse Komplikationen vermeiden hilft, zur Prognoseverbesserung beigetragen. Die Gesamtmortalität für schwerwiegende Infektionen wie beispielsweise disseminierte Infektionen oder Pneumonien betrug in den 70er Jahren 40 % und die der Sepsis sogar um 80 %.

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass durch eine verbesserte empirische Antibiotikatherapie die Mortalität der Sepsis bei Kindern auf 2 bis 5 % gesenkt werden konnte, jedoch bei gramnegativen Erregern mit 10-20 % deutlich höher liegt. Daher ist Fieber während der Applikation mit und - häufiger - ohne Erregernachweis oder eindeutige Infektionsursache für bis zu 50 % der stationären Aufnahmen von Kindern mit antineoplastischer Therapie ver-

antwortlich. Die Vermeidung von Infektionen ist immer eine gemeinsame Aufgabe von Ärzten und Pflegepersonal, so dass regelmäßige Veranstaltungen für beide Berufsgruppen sinnvoll sind. Vor diesem Hintergrund fand am Universitätsklinikum Düsseldorf das erste Symposium „Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionen in der Pädiatrischen Onkologie“ statt, das von 200 Teilnehmern besucht wurde. Veranstaltet wurde das Symposium gemeinsam von GPOH, DGPI, KPOH und der Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK). Die Vortragenden kamen aus den Fachbereichen, die auch bei der Behandlung einer Infektion zusammenwirken: Kinderonkologen, Kinderradiologen, Mikrobiologen, pädiatrische Infektiologen und Hygieniker.

Die Arbeitsgruppe Qualitätssicherung der GPOH und der Arbeitskreis Neutropenie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) haben das Ziel, Leitlinien für die Behandlung von Infektionen in der pädiatrischen Onkologie zu entwickeln und darüber hinaus auch Standards sowohl für die ärztliche als auch für die pflegerische

Dokumentation psychosozialer Tätigkeiten im DRG-System: Leitfaden aktualisiert

Der Leitfaden zur Dokumentation psychosozialer Tätigkeiten in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie wurde von der Arbeitsgruppe Leitlinien der PSAPOH überarbeitet und mit den gültigen Codes und Definitionen für Prozeduren (OPS 301 Version 2004) aktualisiert. Mit den neuen Codes des Ergänzungskataloges ist es möglich geworden, alle für einen Patienten erbrachten psychosozialen Leistungen durch einen offiziellen OPS-Code zu kodieren.

Der Leitfaden enthält im Anhang den Psychosozialen Protokollbogen, eine Übersicht zu ICD-10 Klassifikationen psychosozialer Diagnosen, ein Ressourcen- und Belastungsprofil mit Definitionen und Angaben zum Auswertungsmodus sowie ein Schema zur Dokumentation patientenübergreifender Tätigkeiten. Weitere Informationen unter:

<http://www.kinderkrebsinfo.de/gpoh/arbeitsfelder/psapoh/drgaktuelles>

Hildegard Schröder für die AG Leitlinien der PSAPOH, 15.05.2004

Behandlung zu erarbeiten. Diese werden schriftlich festgelegt und allen Interessenten zur Verfügung stehen. Um das Interesse an dem Thema „Infektionen in der Kinderonkologie“ zu fördern, wurde vor kurzem auch ein Forschungspreis, der von der Elterninitiative Kinderkrebsklinik und von der Pharmaindustrie finanziert wird, ausgeschrieben. Er wird während eines der nächsten Treffen, die aufgrund des großen Interesses jährlich stattfinden werden, verliehen werden. Größere Symposien sind in etwa dreijährigen Abständen vorgesehen, um über aktuelle Entwicklungen und Änderungen in den Leitlinien zu informieren.

Der nächste Intensiv-Workshop „Infektionen in der Pädiatrischen Onkologie“ findet vom 08.-10.07.2004 in Düsseldorf statt. Informationen und Programm:

Dr. med. H.-J. Laws, Universitäts-Kinderklinik, Moorenstr. 5, 40001 Düsseldorf, Tel. +49 (211) 811 6185, E-Mail laws@med.uni-duesseldorf.de, 10.06.2004



**„Ich werd
mal zirkusdirektor.“**
Helfen Sie, damit die Wünsche siegen.
Nicht der Krebs.



Krebs macht vor Kindern nicht halt.
Aber die Heilungschancen sind hoch: 70 Prozent.

**Kindes
KREBS
STIFTUNG**

Spendenkonto: Dresdner Bank
Blz.: 370 800 40, Kto.: 555 666 00
www.kinderkrebsstiftung.de

Tagung Behandlungsnetzwerk HIT für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren

**01.-02.10.2004 in der Universitäts-
klinik Düsseldorf**

Aufgrund der positiven Resonanz im vergangenen Jahr wird das Programm wieder mit einem Informationsangebot für Patienten und Eltern kombiniert. Den Schwerpunkt des wissenschaftlichen Programms bilden die Therapieoptimierungsstudien der GPOH.

Veranstalter: Deutsche Kinderkrebsstiftung.
Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. U. Göbel, Dr. med. G. Calaminus und Dr. med. G. Janßen

Programm und Anmeldeformular unter
<http://www.kinderkrebsstiftung.de/aktuell.html>

Stand der Umsetzung der Schwerpunkt-Weiterbildung Hämatologie / Onkologie

Die in der Musterberufsordnung vorgegebenen Inhalte für diese Weiterbildung wurden im Zuständigkeitsbereich der Landesärztekammern Bayern, Berlin, Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein und Rheinland-Pfalz bereits beschlossen und werden auch in den anderen Bundesländern demnächst verabschiedet. Es sind Übergangsregelungen geplant, Antragstellern den entsprechenden Titel zuzuerkennen, wenn sie mehr als acht Jahre in diesem Schwerpunkt tätig waren. Alle anderen ärztlichen Mitarbeiter sollten sich ab sofort und möglichst auch rückwirkend ihre Fertigkeiten (Knochenmarkspunktionen, Liquorpunktionen, sonographische Untersuchungen) und die Weiterbildungsinhalte (siehe unten) bestätigen lassen. Möglicherweise haben Sie dazu das von der GPOH herausgegebene Heft zum Thema Richtlinien über den Inhalt des Schwerpunktes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie - „Logbuch“ - vom Februar 2002 bereits ausgefüllt. Dann dürfte es leicht sein, das darin bereits Dokumentierte auf Formularblätter zu übertragen oder mit diesen bei der zuständigen Ärztekammer einzureichen. Das Logbuch enthält die europäischen Anforderungen, die genauer formuliert sind (siehe auch <http://www.kinderkrebsinfo.de/informationsportal/aerzteundfachpublikum/weiterbildung>).

Prof. Dr. med. Ursula Creutzig, 01.06.2004

Impressum „Die Mitteilungen“

ISSN 1613-5687 (Internet) / 1613-5679 (Print)

Copyright © 2004 by Coordination and Management Group, Competence Network Pediatric Oncology and Hematology, Charité, Berlin, Germany; c/o koordinationszentrale@kompetenznetz-paed-onkologie.de

Redaktion: Prof. Dr. Ursula Creutzig, Thea-Bähnisch-Weg 12, 30657 Hannover, Telefon 0511-6046677, Telefax 0511-6046404, ursula@creutzig.de, Elène Misbach und Dr. Ralf Herold (auch Schlußredaktion und Gestaltung, Grundidee: Claudia Drescher), Campus Virchow-Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Telefon 030-450566834, Telefax 030-450566906, ralf.herold@charite.de.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion, der GPOH oder des Kompetenznetzes wieder.

Die Mitteilungen erscheinen zu den Tagungen der GPOH und/oder des Kompetenznetzes und in der Internetpräsenz der GPOH (<http://www.GPOH.de>).

Das Kompetenznetz wird gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Terminkalender

- 08.-10.07.2004 Summer school Infektionen in der Kinderonkologie, Düsseldorf
- 25.08.-28.08.2004 International Psycho-Oncology Congress, Kopenhagen
- 06.-10.09.2004 International Scientific Conference on Childhood Leukaemia, Westminster
- 09.-12.09.2004 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kindheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), Berlin
- 10.-12.09.2004 ESH Euroconference on „Myeloproliferative Disorders: Molecular Pathogenesis and Therapie“, Portugal
- 16.-19.09.2004 36th Congress of the International Society of Paediatric Oncology - SIOP 2004, Oslo
- 18.-21.09.2004 6th International Symposium on Hodgkin's Lymphoma, Köln
- 19.-23.09.2004 15th International Congress on Care of the Terminally Ill, Montreal
- 23.-25.09.2004 Jahrestagung der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasologie (GTH), Braunschweig
- 01.-02.10.2004 Jahrestagung Behandlungsnetzwerk HIT (Hirntumoren), Düsseldorf
- 02.-06.10.2004 DGHO-Tagung, Innsbruck
- 15.-17.10.2004 ESH Club Du Globule Rouge et du Fer: „Disorders of Erythropoiesis and Iron Metabolism“, Italien
- 13.-14.11.2004 Sonoforum Pädiatrie, Mainz
- 17.-18.11.2004 BFM-Tagung, Frankfurt
- 19.-20.11.2004 64. Wissenschaftliche Halbjahrestagung der GPOH, Frankfurt
- 04.-07.11.2004 ASH-Meeting, San Diego
- 10.-15.01.2005 Master Class 2005 der Amsterdam School of Paediatric Oncology, Noordwijk aan Zee, Niederlande
- 10.-11.03.2005 Strukturtagung von GPOH und KPOH, Mainz, zusammen mit
- 11.-12.03.2005 Jubiläumssymposium zum 25jährigen Bestehen des Kinderkrebsregister, Mainz
- 08.-11.06.2005 9th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Italien



Studienteilnehmertreffen „Embryonale Tumoren“ in Homburg, 03.-04.11.2003

Während des Treffens wurden neueste Ergebnisse der Neuroblastom-, der Nephroblastom-, der Hepatoblastomstudie und der Studie zu Malignen Endokrinen Tumoren mit über 100 Teilnehmern aus Deutschland, Österreich und der Schweiz diskutiert. Darüber hinaus waren erstmals auch die Studien zum Retinoblastom und zu den Keimzelltumoren vertreten.

Neuroblastom

In den Vorträgen über die Grundlagen des Neuroblastoms wurde auf die Differenzierung der Neuroblastome aus pathologischer und molekularbiologischer Sicht eingegangen. Es wurde gezeigt, dass Metastasierungen auch bei histologisch scheinbar reifen Tumoren auftreten können. Der zentrale Materialversand nach Köln mit Doppelbestimmung der therapiestratifizierenden Marker N-MYC und 1p- hat sich bewährt, und den Teilnehmern wurde für die bisherige gute Compliance gedankt. Künftig werden auch Micro-Arrays in das Untersuchungsprogramm eingeschlossen werden. Eine retrospektive Analyse der chirurgischen Maßnahmen beim Neuroblastom ergab, dass die Radikalität der Operation lediglich bei über ein Jahr alten Patienten und insbesondere bei MYCN-amplifizierten Tumoren einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat.

Die Ergebnisse der Studie NB 97 zeigen eine signifikante Prognoseverbesserung für Hochrisikopatienten und einen Anstieg des Anteils der Beobachtungspatienten, bei denen auf Chemotherapie verzichtet werden konnte, von 20 auf fast 50 %. Die aktuellen Ergebnisse erlauben es, die Beobachtungsgruppe auf Patienten im zweiten Lebensjahr auszuweiten. Das Ergebnis der Randomisationsfrage belegt eindeutig die Überlegenheit der Hochdosischemotherapie (EFS 57 vs. 26 %, intention to treat-Analyse). Für die Anwendung des GD2-Antikörpers zur Erhaltungstherapie ergab sich kein Überlebensvorteil für die Gesamtgruppe der Patienten. Es wurde bedauert, dass diese Frage nicht randomisiert geprüft wurde. Pilotdaten zu der Kombination TCE (Topotecan / Etoposid / Cyclophosphamid) zeigen ein Ansprechen bei fast 2/3 der Rezidivpatienten bei akzeptabler Toxizität. In der Nachfolgestudie wird diese Kombination als therapeutisches Fenster randomisiert. Zur Konsolidierung werden Retinoide im Anschluß an die Hochdosischemotherapie appliziert.

Die mit höherem Risiko belastete mittlere Risikogruppe erhält sechs statt bisher vier Therapieblöcke und eine Erhaltungstherapie mit Retinoiden. Es wurde für eine Arbeitsgruppe geworben, die sich mit dem Opsomyklonussyndrom beschäftigen wird.

Hepatoblastom

Beim Hepatoblastom wurde ebenfalls auf die Bedeutung molekulargenetischer Untersuchungen eingegangen. Über die Hochdosischemotherapie (HD-CT) wurde berichtet, dass diese bei Patienten sinnvoll ist, die auf konventionelle Therapie ansprechen (Tumorreduktion beziehungsweise AFP-Abfall), aber unverändert nicht resektable Tumoren aufweisen. Bei 70 % dieser Patienten kann nach HD-CT der Tumor *in toto* entfernt werden. Unbefriedigend sind weiterhin die Ergebnisse der hepatozellulären Karzinome, von denen 93 % bei Diagnose ein niedriges Stadium aufweisen mit zu diesem Zeitpunkt noch resektablem Tumor.

Retinoblastom

Beim Retinoblastom steht ein bestmöglicher Visuserhalt unter geringstmöglichem Einsatz von Bestrahlungen im Vordergrund der Behandlung. Eine retrospektive Analyse von 490 Patienten aus der Essener Klinik wurde vorgestellt. 95/490 Patienten erhielten eine Chemotherapie, meist adjuvant. Eine Indikation zur HD-CT besteht bei ZNS- oder KM-Befall, allerdings mit unbefriedigender Prognose. Aus augenärztlicher Sicht wurden die verschiedenen Möglichkeiten der Lokalbehandlung referiert. Herr Prof. Dr. Urban stellte abschliessend die österreichische Retinoblastomstudie vor und warb um Teilnahme.

Keimzelltumoren

Die Keimzelltumoren wurden erstmals ins Programm mit einem Beitrag zur „Janusköpfigkeit“ dieser Tumoren aufgenommen. Zwei unterschiedliche Grundmuster, die sich genetisch und molekularbiologisch deutlich unterscheiden, wurden herausgearbeitet. Bezüglich der Prognose kann festgehalten werden, dass Patienten mit einem sehr hohen Rezidivrisiko über zehn Jahre alt sind und Metastasen aufweisen. In den zukünftigen „embryonalen Tumortagungen“ sollen die Keimzelltumoren vollständig integriert werden.

Nephroblastom

Nach einem Grundsatzreferat zur molekularen Phänotypisierung beim Nephroblastom wurde auf die Bedeutung der initialen Bildgebung zur Diagnose des Nephroblastoms eingegangen und um eine größere Teilnahme an der referenzradiologischen Begutachtung gebeten, die bisher nur bei 30 % der Patienten erfolgt. 0,8 % der Patienten erhalten zur Zeit eine nicht indizierte präoperative Chemotherapie bei einer benignen Läsion in der Niere. Der Stellenwert initialer CT-Untersuchungen der Lunge wird prospektiv untersucht und Patienten mit CT-only Metastasen werden präoperativ deshalb wie Patienten ohne Metastasen behandelt.

Auf die neue pathohistologische Klassifikation wurde eingegangen und die Prognose der unterschiedlichen histologischen Subtypen dargestellt. Zu diesen zählt der blastemreiche Subtyp, der in der SIOP 2001-Studie in die hochmaligne Gruppe eingestuft wird. Im Rahmen der Strahlenbehandlung wurde betont, dass eine nicht protokollkonforme Therapie zu einem erhöhten Rückfallrisiko führt. In einer Auswertung zum chirurgischen Vorgehen zeigte sich, dass die Erfahrung des Operateurs eine entscheidende Rolle für die Intensität der postoperativen Behandlung spielt. So nimmt die Rate der Tumorrupturen mit der Erfahrung des Operateurs ab. Patienten mit einem V. cava-Thrombus besitzen bei adäquater Operation eine gute Prognose. Nierenerhaltende Operationen bei unilateraler Erkrankung bedürfen der strengen Indikationsstellung, sind bei höchstens 8-10 % der Patienten möglich und sollten nur an wenigen Zentren erfolgen.

Für die Gesamtgruppe der Kinder mit einem Nephroblastom beträgt die Überlebensrate in der SIOP 93-01/GPOH-Studie über 90 %. Die absolute Anzahl der Rezidive ist so gering, dass eine Rezidivstudie nur bei internationaler Zusammenarbeit sinnvoll ist. Die Frage der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation soll in einer solchen Studie randomisiert geprüft werden.

Bei allen embryonalen Tumoren wird für eine höhere Rate an Einsendungen von Tumorproben zu molekularbiologischen Untersuchungen als auch zur referenzradiologischen initialen Diagnostik geworben.



Von links vorn nach rechts oben: Grotzer (Schweiz), Legius (B), Wolff (D), Abate (I), Sträter (D), Walker (UK), Calaminus (D), Lan-nering (S), Gebhardt (D), van Gool (B), Massimo (I), Gnekow (D), Bull (UK), Slavz (A), Picton (UK), Navajas (SP), Giral (SP), Pizer (UK), Hernaiz-Driever (D), Rostoej (Dänemark), Sandström (Schweden), Müller (D), Gustaffson (Schweden), Fernandez (Sp), Frappaz (F), Spoudeas (UK), Grundy (UK), Hargrave (UK), Michalski (UK), Zitterbart (Tschechien), Reddingius (NL), Cruz (SP), Da Costa (Portugal), Rutkowski (D), Doz (F), Sandri (I), Wesenberg (Norwegen), Kennedy (UK), Perilongo (I), Kortmann (D), Taylor (UK), Graf (D), Bode (D), Holm (Schweden), Spreaficco (I), Stokland (Norwegen), Fischer (D), Dannemann-Stern (D), van Schouten (NL)

Maligne Endokrine Tumoren

Zum Abschluss der Tagung wurde die Studie Maligne Endokrine Tumoren präsentiert. Mittlerweile wurden 75 Jungen und 118 Mädchen aufgenommen. Die größte Gruppe stellen die differenzierten Schilddrüsenkarzinome dar, die - wie auch Karzinoide - eine gute Prognose aufweisen. Alle Patienten sind derzeit in Remission. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Zusammenhang mit dem MEN 2b-Syndrom metastasiert früh und ist unempfindlich gegenüber Chemotherapie. Die molekulargenetische Frühdiagnose bei familiärer Belastung und die prophylaktische Thyreoidektomie sind immer notwendig.

Einen vielbeachteten Festvortrag hielt Prof. Dr. Henn, Humangenetik Homburg, am Abend des ersten Tages zum Thema „Gesundheit - ein Menschenrecht“. Die nächste Tagung zu Embryonalen Tumoren wird in spätestens zwei Jahren durchgeführt werden.

Dr. med. R. Fengler, Charité - Universitätsmedizin Berlin, 04.11.2003 (Ergänzungen: Prof. Dr. med. N. Graf, Prof. Dr. med. F. Berthold, 04.06.2004)

SIOP Brain Tumor Subcommittee Meeting 2004

Vom 29.04.-01.05.2004 fand in der Universität Düsseldorf an der Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie das diesjährige SIOP Brain Tumor Subcommittee meeting statt. Über 80 Kolleginnen und Kollegen aus 18 verschiedenen Ländern nahmen an dem Symposium teil, dass sich vor allem durch seine Interdisziplinarität auszeichnet. So diskutierten und arbeiteten Pädiatrische Onkologen, Neuroonkologen, Neuropädiater, Neurochirurgen, Endokrinologen, Radioonkologen, Radiologen, Neurologen, Psychologen, Biometriker und Dokumentare gemeinsam an neuen Therapieentwicklungen für verschiedene Hirntumoren. Als besonders ist hier die Gründung einer neuen internationalen Arbeitsgruppe für die Behandlung von Kraniopharyngeomen und die Entwicklung einer internationalen Strategie für Kinder mit Ependymomen hervorzuheben. Über mögliche Therapien von den prognostisch sehr ungünstigen Rhabdoid-/Teratoid-Tumoren wurde intensiv gesprochen und eine entsprechende Arbeitsgruppe mit der Aufgabe einer einheitlichen Protokollerstellung konstituiert. Zum ersten Mal wurde in dieser Expertenrunde auch über Rezidivtherapien bei intrakraniellen embryonalen Tumoren und die Möglichkeit des Einsatzes

intrathekaler Medikamente gesprochen. Besonders beeindruckend war die konstruktive Arbeit in den verschiedenen Arbeitsgruppen zu den unterschiedlichen Erkrankungsgruppen (PNET, Ependymome, Keimzelltumoren, Gliome, Kraniopharyngeome), aber auch in den Plenarsitzungen. Trotz der relativ grossen Zahl der Teilnehmer war eine breite Konsensbildung in diesem europäischen Setting und in einer besonders freundschaftlichen Atmosphäre möglich. Das europäische Netzwerk zur Hirntumorbehandlung bei Kindern und Jugendlichen ist etabliert und schafft eine ideale Ausgangsbasis für gemeinsame Behandlungs- und Forschungsaktivitäten. Es bildet ausserdem die Voraussetzung für eine konstruktive und ergebnisorientierte Arbeit auch im Verbund mit den grossen amerikanischen Studiengruppen. Der deutsche Beitrag zu diesen Aktivitäten ist erheblich. Dies ist zu einem grossen Teil der guten Studienstruktur in Deutschland und den Förderern der pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien zu verdanken.

Dr. med. G. Calaminus, Organisatorin SIOP Brain Tumor Subcommittee, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, Universität Düsseldorf, E-Mail calaminus@med.uni-duesseldorf.de, 11.06.2004