

Pädiatrische Onkologie und Hämatologie als Teil der Klinischen Pädiatrie

Mit dem vorliegenden 30. Heft der Forschungsergebnisse der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie ist ein Anlass gegeben, den Fragen nachzugehen, ob sich die im ersten Schwerpunktheft formulierten Aufgaben einer Verwirklichung genähert und die damaligen Hoffnungen erfüllt haben.

Seinerzeit war das zehnjährige Bestehen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter e. V. der Grund, das 1. Schwerpunktheft in der Klinischen Pädiatrie zu veröffentlichen. Als erster Bandredakteur beschrieb Landbeck [6] die vordringlichsten Aufgaben der Fachgesellschaft damals folgendermaßen:

- nach gemeinsamen diagnostischen und therapeutischen Plänen zu handeln
- durch möglichst große Zahlen einheitlich behandelter Kinder rascher zu verlässlicheren Aussagen über Wirksamkeit und Steuerung prospektiver, in der Regel nebenwirkungsreicher Therapiestudienreihen zu gelangen
- in jedem Einzelfall einen maximal möglichen Behandlungserfolg zu erreichen
- die Grundlagenforschung durch enge Kooperation nach bestem Vermögen zu unterstützen.

Die Publikation der Verhandlungsberichte in der Klinischen Pädiatrie war mit der Hoffnung verbunden, „dass diese über den Mitgliederkreis hinaus Interesse und Beachtung finden“ [6].

Die selbst gestellten Aufgaben hinsichtlich eines epidemiologischen Kinderkrebsregisters und einer einheitlichen pathologisch-anatomischen Klassifizierung im Kindertumorregister Kiel haben sich ebenso realisieren lassen wie die Versorgung der krebskranken Kinder in kompetenten interdisziplinär arbeitenden Kinderkliniken.

Auf dieser Grundlage hat sich eine hohe Studienkultur entwickelt, mit der eine kontinuierliche Zunahme der Überlebensraten der krebskranken Kinder erreicht worden ist. Diese Leistungen haben die erfolgreiche Bewerbung in der Kompetenznetzausschreibung der Bundesregierung ermöglicht, wie dies von Creutzig u. Mitarb. am Ende dieses Schwerpunktheftes beschrieben wird. Vorausgegangen sind eine langjährige und dankenswerte Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe, die Volkswagenstiftung, die lokalen Elternvereine, die Kinderkrebsstiftung und andere Förderer sowie die Verbesserungen in der ambulanten und stationären Behandlung durch die Krankenhausträger, Krankenkassen und staatlichen Stellen.

Weiterhin wurde die Rolle der pädiatrischen Onkologie auch durch die Neuetablierung der fachlichen Spezialweiterbildung durch den Deutschen Ärztetag anerkannt. Die Einführung der Zusatzbezeichnung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Institutsangaben

¹Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Germany
²Kinderheilkunde III, Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Göbel · Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie · Universitätsklinikum Düsseldorf · Moorenstr. 5 · 40225 Düsseldorf · Germany · Tel.: +49/211/81-17680 · Fax: +49/211-81-16206 · E-mail: lesch@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. A. Kulozik · Kinderheilkunde III · Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg · Im Neuenheimer Feld 150 · 69120 Heidelberg · Tel.: +49/6221/56-2303 · Fax: +49/6221/56-4559 · E-mail: andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

Bibliografie

Klin Pädiatr 2004; 216: 301–303 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-832418
ISSN 0300-8630

wird zu einer noch verstärkten fachlichen Qualitätssicherung in der Behandlung führen [4].

Eine neue Herausforderung für die Therapieoptimierungsstudien stellt sich aktuell durch die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes zur Umsetzung der EU-Richtlinie [3], die einen erheblichen Mehraufwand erfordert, ohne dass Lösungsansätze durch das Gesetz geregelt sind. Eine weitere Verbesserung der klinischen Forschung und eine Erleichterung bei der Zulassung von Medikamenten sind die Ziele, von deren Erreichen die gesamte Kinder- und Jugendmedizin erheblich profitieren wird. Darüber hinaus sind für die Studienzentralen selbst Qualitätsstandards zu definieren und für ihre Sicherung Regularien zu erarbeiten, wie dies vom Kompetenznetz Maligne Lymphome der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) für das Erwachsenenalter geschehen ist [8].

Noch gravierender ist die Umstellung in der Krankenhausfinanzierung durch die Einführung von diagnosebezogenen Fallpauschalen anstelle der bisherigen Tagespflegesätze [1]. Obwohl die stationäre Behandlung von allen kranken Kindern in keiner Weise gefährdet werden soll, werden die anstehenden Veränderungen aus zwei Gründen als bedrohlich empfunden:

Kostenreduktionen für die Krankenkassen durch Einsparungen im Krankenhaus und in der Praxis sind erklärtes Ausgangsziel der Gesundheitsreform: Dieser Sachverhalt trifft für alle Patienten zu. Unabhängig hiervon werden allein aufgrund der niedrigen Fallzahlen pädiatrische Aspekte nur erschwert Eingang finden in die Überlegungen zur Fallkostenermittlung; dies gilt vor allem dann, wenn mit höheren Kosten im Vergleich zu Erwachsenen zu rechnen ist. Dann wird das Kind finanztechnisch wieder zum kleinen Erwachsenen, das nach landläufiger Meinung weniger benötigen würde als ein erwachsener Patient. Insofern ist es ein Anliegen der GPOH, spezifische pädiatrische Belange in der Klinischen Pädiatrie zitierfähig zu publizieren. Aktuelle Beispiele hierfür sind die Standardisierung der Terminologie [7], die Fallkostenkalkulation von Stammzelltransplantationen [10] wie auch die qualitative und quantitative Erfassung patientenbezogener psychosozialer Tätigkeiten [9].

Somit dienen die Schwerpunktheftes trotz aller erreichten Fortschritte weiterhin den primär gestellten Aufgaben der Therapieoptimierung sowie der Qualitätssicherung und -kontrolle. Dieser Doppelaufgabe wird durch die Annoncierung von „Forschungsergebnissen“ wie auch „Berichten der Fachgesellschaft“ Rechnung getragen. Insofern haben die Schwerpunktheftes von der unkritisierten Weitergabe von Verhandlungsberichten eine Weiterentwicklung zur Publikation von Originalbeiträgen und Übersichtsarbeiten nach anonym bleibender Fremdbegutachtung erfahren.

Inwieweit sich die 1977 geäußerte Hoffnung erfüllt, über den Mitgliederkreis hinaus Interesse und Beachtung zu finden [6], ist schwerer zu beurteilen, da die Klinische Pädiatrie über kein so aktives Leserforum verfügt, wie es von anderen Zeitschriften bekannt ist. Ersatzweise lassen sich nur Hinweise durch das Zitierverhalten von Autoren erhalten, die wahrscheinlich nur unvollständig den Leserkreis der Zeitschrift Klinische Pädiatrie repräsentieren. Hierbei zeigt sich jedoch, dass die Beiträge der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie sowohl national, als

auch international in einem breiten Spektrum von Zeitschriften zitiert werden.

Charakteristik der einzelnen Beiträge:

Da die Spezialisierung in allen Bereichen der Medizin zunimmt, sollen die nachfolgenden Beiträge kurz vorgestellt werden, um dem Leser die Einordnung in das umfassende Arbeitsfeld der Pädiatrie in Klinik und Praxis zu erleichtern.

In dem Übersichtsreferat von Neu-Yilik und Kulozik wird der molekulare Weg vom Gen zum Genprodukt in den Mittelpunkt der Pathogenese erblicher aber auch erworbener genetischer Erkrankungen gerückt. Die einzelnen Schritte bis zur Proteinsynthese und die zugehörigen Überwachungsmechanismen werden erläutert und die verschiedenen Untersuchungsverfahren beschrieben. Durch die Zuordnung unterschiedlicher hereditärer hämatologischer und onkologischer Erkrankungen wird der klinische Bezug evident.

Stegmeier u. Mitarb. haben in einer internationalen Kooperation mit Hilfe von in Paraffin eingebettetem Tumormaterial ein Verfahren zur molekularen Diagnose der Ewing-Tumor-Familie optimiert. Hintergrund ist, dass Non-Hodgkin-Lymphome, Neuroblastome, embryonale Weichteilsarkome und Ewing-Tumoren in die Gruppe der klein-, rund- und blauzelligen Tumoren gehören. Aufgrund der divergierenden Therapiemaßnahmen für diese unterschiedlichen Erkrankungen ist die richtige – molekularbiologische – Diagnose die Voraussetzung des optimalen Therapieerfolges. Früher sind diese molekularbiologischen Untersuchungen nur mit Frischmaterial bzw. tiefgefrorenem Gewebe möglich gewesen, das nur in seltenen Fällen für diese Untersuchungen asserviert worden ist. Die Modifikation und Validierung des diagnostischen Verfahrens für paraffiniertes Material stellt gleichermaßen einen wissenschaftlichen Fortschritt wie eine Verbesserung der Ressourcen dar, da nun auch langjährig archiviertes Material zur Beantwortung weiterführender Fragestellungen verwendet werden kann. Naheliegend ist die Frage, ob bei gleichartiger Therapie die verschiedenen Translokationen, die jetzt bei Ewing-Tumoren analysiert werden können, eine unterschiedliche Prognose haben. Dies bedeutet andererseits, dass die Archivierung der Tumorproben langfristig zu planen ist; eine Aufgabe, die Kliniker und Pathologen gemeinschaftlich zu lösen haben.

Drei Beiträge sind den intrakraniellen Tumoren gewidmet:

Warmuth-Metz u. Mitarb. geben eine Übersicht der suprasellären Tumoren aus radiologischer und klinischer Sicht. Da gut- und bösartige Tumoren voneinander abzugrenzen sind und nicht immer oder nicht ausreichend viel Gewebe für die histologische Diagnose dieser mittelliniennahen Tumoren zur Verfügung steht, können klinische und radiologische Vorinformationen den Untersuchungsgang zielgerichteter gestalten und damit beschleunigen.

Gnekow u. Mitarb. sowie Müller u. Mitarb. berichten dann über die Ergebnisse der interdisziplinären Behandlung von zwei unterschiedlichen suprasellär vorkommenden Tumorarten auf der Grundlage der jeweiligen Therapieoptimierungsprotokolle. Bei

den niedrig malignen Gliomen ist trotz ungünstiger kurativer Möglichkeiten bei der überwiegenden Zahl der Patienten ein langfristiges Überleben möglich, wobei bei Kleinkindern der Chemotherapie wider Erwarten eine besondere Bedeutung zukommt. Dagegen ist bei den histologisch gutartigen Kraniopharyngeomen die Prognose der Patienten wesentlich von der Komorbidität (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen bei exzessivem Übergewicht) abhängig, die mit der Größe der Tumoren zum Diagnosezeitpunkt korreliert. Da vor allem der Therapie großer Pharyngeome enge Grenzen gesetzt sind, ist eine frühe Diagnosestellung entscheidend.

Die nachfolgenden Beiträge beleuchten verschiedene Aspekte aus der pädiatrischen Hämatologie:

Essenzielle Thrombozythämien sind gutartige myeloproliferative Erkrankungen und bei Kindern sehr selten; die von Kratz u. Mitarb. mitgeteilten 12 Fälle sind im Rahmen der GPOH-Therapieoptimierungsstudie für myelodysplastische Syndrome erfasst worden und stellen den Grundstock für ein klinisches Register im deutschsprachigen Raum dar.

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation wird allgemein als anerkanntes Therapieverfahren bei medikamentös nicht heilbaren Bluterkrankungen mit infauster Prognose eingesetzt. Da nicht immer ein gewebeverträglicher Stammzellspender gefunden werden kann, wird seit einigen Jahren auch Nabelschnurblut im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt. Schönberger u. Mitarb. berichten über diese Art der Transplantation bei 15 Patienten im Vergleich zu den herkömmlichen Transplantationsverfahren im Rahmen einer matched-pair-Analyse.

Der Morbus Hodgkin gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Heilungsrate. Allerdings ist die früher regelhaft durchgeführte diagnostische Splenektomie mit dem Risiko der schweren Postsplenektomieinfektion behaftet, die innerhalb von Stunden zum Tod führen kann. Das zweite potenziell lebensbedrohliche Risiko ist die Entwicklung von Zweitmalignomen als Folge der verabreichten Chemotherapie und Bestrahlung. Im Rahmen der konsekutiven Therapieoptimierungsstudien für den Morbus Hodgkin im deutschsprachigen Raum ist diesen Risiken Rechnung getragen worden, indem auf die Splenektomie schrittweise verzichtet worden ist und die Chemotherapie in ihrer Zusammensetzung geändert sowie die Bestrahlung hinsichtlich Feldgröße und Strahlendosis reduziert worden sind [2]. Schellong und Riepenhausen untersuchen die genannten Spätfolgen und beobachten speziell bei den Zweittumoren eine geringere Inzidenz als dies im internationalen Vergleich zu erwarten ist. Trotz dieser erfreulichen Tendenz ist die sorgfältige Nachsorge dieser Patienten eine wichtige Aufgabe aller nachbehandelnden bzw. nachuntersuchenden Ärzte und fällt damit in das Aufgabenfeld der vertikalen Vernetzung.

Bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie sind Gehunlust bzw. Knochenschmerzen ein diagnostisches Leitsymptom. Häufig nehmen die Schmerzen unter der antileukämischen Therapie

noch zu, so dass eine bildgebende Diagnostik veranlasst wird. Als radiologisches Substrat für die Beschwerden finden sich dann häufig Knochenmarködeme oder Osteonekrosen, für die es noch kein geprüftes Behandlungsverfahren gibt. Bernbeck u. Mitarb. berichten über den Verlauf von 27 Patienten und definieren Prognosefaktoren, die bei zukünftigen prospektiven Interventionsstudien zu berücksichtigen sind. Weiterhin zeigen sie, dass die bei radiogenen Osteonekrosen sehr wirksame Sauerstoffüberdruckbehandlung weder bei Knochenmarködemem noch bei aseptischen Osteonekrosen einen nachhaltigen kurativen Effekt erkennen lässt.

Hüftkopfnekrosen bei Langzeitremission der ALL sind in Form von zwei Kasuistiken schon 1977 beschrieben [4]. Das was in dem 1. Verhandlungsbericht oft als persönliche Erfahrung oder Beobachtung mitgeteilt worden ist, wird im Rahmen von Originalbeiträgen in systematischer Weise weitergeführt. Auch hierin zeigt sich der Fortschritt der fast 30 Jahre klinischer Forschung in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie.

Literatur

- 1 Berthold F, Herold R. Die Pädiatrische Onkologie und Hämatologie auf dem Weg in die neue Krankenhausfinanzierung. *Klin Pädiatr* 2002; 214: 145 – 148
- 2 Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Pötter R, Schellong G, Schwarze EW, Wickmann L. Preliminary Results of the Multicenter Trial GPOH-HD 95 for the Treatment of Hodgkin's Disease in Children and Adolescents: Analysis and Outlook. *Klin Pädiatr* 2003; 215: 139 – 145
- 3 Graf N, Göbel U. Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes zur Umsetzung der EU-Richtlinie. *Klin Pädiatr* 2004; 216: 129 – 131
- 4 Kaufmann U, Lampert F. Hüftkopfnekrose bei Langzeitremission der akuten lymphoblastischen Leukämie. *Klin Pädiatr* 1977; 189: 37 – 40
- 5 Korzilius H. Novellierung der (Muster-)Weiterbildungsordnung. Operation gelungen. Der Ärztetag hat eine neue Weiterbildungsordnung beschlossen. Sie schafft unter anderem eine einheitliche Hausarzt-Qualifikation; sie war bis zuletzt umstritten. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 22: A1478 – A1482
- 6 Landbeck G. 10 Jahre Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung im Kindesalter e.V. – Bilanz und Ausblick, zugleich Einführung in die Verhandlungsberichte „Ergebnisse der Pädiatrischen Onkologie“. *Klin Pädiatr* 1977; 189: 1 – 6
- 7 Merzweiler A, Ehlerding H, Creutzig U, Graf N, Hero B, Kaatsch P, Zimmermann M, Weber R, Knaup P. Terminologiestandardisierung in der Pädiatrischen Onkologie – der Basisdatensatz. *Klin Pädiatr* 2002; 214: 212 – 217
- 8 Pfistner B, Mehl C, Klöss M, Löffler M, Herrmann-Frank A, Diehl V. Qualitätsstandards und ihre Sicherung für Studienzentralen im Kompetenznetz Maligne Lymphome. *Klin Pädiatr* 2003; 215: 341 – 344
- 9 Schreiber-Gollwitzer BM, Schröder HM, Griessmeier B, Labouvie H, Lilienthal S. Quantitative und Qualitative Erfassung patientenbezogener psychosozialer Tätigkeiten in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. Eine multizentrische Untersuchung im Auftrag der PSAPOH. *Klin Pädiatr* 2003; 215: 171 – 176
- 10 Stäbler W, Wagner B. Fallkostenkalkulation von Stammzelltransplantationen und ausgewählte Chemotherapie-Verfahren. Bottom-up-Analyse von Fallkosten in der Kinderonkologie. *Klin Pädiatr* 2003; 215: 179 – 184