



AWMF-Register Nr.	025/003	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen

S. Schuster¹, J. D. Beck¹, G. Calaminus², A. am Zehnhoff-Dinnesen³, T. Langer¹
¹Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Zelltherapie, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen; ²Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, ³Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie, Universitätsklinikum Münster.

Einleitung

Die Therapie von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen hat in den vergangenen vier Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht: Die Überlebensraten stiegen von weniger als 20% in den 50er-Jahren auf heute über 75% an[1, 2]. Von den in Deutschland jährlich ca. 1.800 neu an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren überleben mittlerweile jedes Jahr ca. 1.400. Projektionsrechnungen zufolge ist die Prävalenz langzeitüberlebender junger Erwachsener zwischen 15 und 45 Lebensjahren auf einen von zweihundertfünfzig (0,4% dieser Altersgruppe) im Jahr 2010 angestiegen [3]. Die 10-Jahres-Mortalität der Langzeit-überlebenden jungen Erwachsenen ist 5 Jahre nach Diagnosestellung im Vergleich zur Normalbevölkerung allerdings dreifach erhöht [4]. Die Mortalität durch Rezidive und Zweitmalignome ist dabei nicht berücksichtigt.

Die maligne Grunderkrankung und ihre multimodale Behandlung können nicht nur vorübergehende physische und psychische Belastungen und Akuttoxizitäten, sondern auch dauerhafte Spätfolgen auslösen [5]. Diese Spätschäden können nach Abschluss der aktiven onkologischen Behandlung weiterbestehen oder sich erst entwickeln [6-14].

Zu den bedeutsamen Spätfolgen nach antineoplastischen Therapien im Kindesalter gehören Kardiomyopathien durch Anthrazykline, Hörverluste durch Platinderivate, Einschränkungen der Nierenfunktion durch Ifosfamid, Störungen endokriner Funktionen mit Minderwuchs, Schilddrüsenunterfunktionen und Infertilität durch Strahlentherapie und Alkylantien, neuropsychologische und kognitive Leistungsstörungen durch Schädelbestrahlung in Kombination mit Chemotherapie und Zweitmalignome durch Strahlentherapie und Topoisomerase-II-Inhibitoren. Derzeit existiert allerdings noch keine Risikostratifizierung in der Nachsorge mithin der Spätfolgen der von einer Krebserkrankung geheilten Patienten. Für die Erforschung der Kollektive

ehemaliger Patienten wurden in den USA und in Großbritannien große retrospektive Studien durchgeführt, die Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) in den USA und die British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS) in Großbritannien. In Deutschland wurde 1989 die Arbeitsgruppe Spätfolgen gegründet, die risikoadaptierte Nachsorgeempfehlungen für alle Therapieoptimierungsstudien der GPOH formulierte. 1998 wurde das Late Effects Surveillance System (LESS) gestartet, in dem prospektiv die Überlebenden auf Spätfolgen untersucht werden [2, 15].

Viele der Geheilten sind mit einer guten physischen und psychischen Leistungsfähigkeit in unserer Gesellschaft integriert, können ihre beruflichen Fähigkeiten entwickeln und Familien gründen.

Ursachen und Verlauf wichtiger Spätfolgen

Herz

Anthrazykline werden in fast allen Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) eingesetzt. Sie gehören zu den effektivsten Medikamenten der Kinderonkologie. Besonders ihr kardiotoxisches Potential ist zu beachten. Der Pathomechanismus der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie ist noch nicht völlig aufgeklärt. In der Literatur wird eine Beteiligung von Anthrazyklinen an der Bildung freier Sauerstoffradikale diskutiert, die über Peroxidation von Membranlipiden und DNA-Schädigungen zum Untergang von Kardiomyozyten führen. Das Herz reagiert besonders sensibel auf freie Radikale, da hier die Spiegel detoxifizierender Enzyme niedrig sind [16]. In einer aktuellen Publikation vom Oktober 2012 ist die Topoisomerase 2b-Bindungsstelle als eine molekulare Basis der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie identifiziert worden [17].

Die Kardiotoxizität ist abhängig von der genetischen Prädisposition, der Dosis, der Applikationsart und der chemischen Struktur der eingesetzten Substanzen [18, 19]. Es kann keine sichere kumulative Anthrazyklindosis angegeben werden. Die Kombination mit einer Bestrahlung erhöht die Gefahr einer Schädigung der Herzkranzgefäße und des Auftretens von Erregungsleitungsstörungen, sowie von Herzklappenveränderungen. Anthrazyklininduzierte Kardiomyopathien sind fast immer progredient. Zusätzliche kardiale Belastungen, die zu einer starken Erhöhung der Nachlast führen, können einen akuten Herztod verursachen [8, 20] .

Diagnostik:

Die Echokardiographie stellt eine etablierte Methode zur Evaluation früher Anzeichen myokardialer Schäden dar. Ihre Parameter - linksventrikuläre Verkürzungsfraction und enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser - sind aussagekräftige Werte. Die Identifizierung einer Kardiomyopathie in einem frühen Erkrankungsstadium kann ggf. auch unter medikamentös induziertem Stress durchgeführten Echokardiographie oder Radionuklidventrikulographie erfolgen. Nachteil dieser sensitiven Methoden ist jedoch der erheblich größere zeitliche und finanzielle Aufwand. Die Verlässlichkeit der Vorhersage oder der frühzeitigen Diagnostik durch Bestimmung genetischer Polymorphismen detoxifizierender Enzyme oder

kardialer Marker, wie z.B. lösliches Troponin T, BNP (Brain Natriuretic Peptide) o.ä., muss noch in weiteren Studien verifiziert werden [21-23].

Therapie:

Für die Therapie der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie existieren derzeit noch keine offiziellen Empfehlungen. So werden Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz, wie z.B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika und Digitalis in der Hoffnung auf Besserung eingesetzt.

Einige Studien zeigen jedoch ein allgemein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei ehemals onkologischen Patienten unabhängig von der Gabe kardiotoxischer Medikamente oder kardialer Bestrahlung. Deshalb sollte bei allen Patienten in der Nachsorge der kardiovaskuläre Status regelmäßig kontrolliert werden [24].

Niere

Vor allem die Bestrahlung der Niere, Platinderivate und Ifosfamid können glomeruläre und tubuläre Nierenfunktionsstörungen auslösen [25]. Nierenfunktionsstörungen nach der Therapie mit Ifosfamid betreffen vorwiegend die Tubuluszellen und können von leichten Tubulopathien bis zum Vollbild eines Fanconi-Syndroms (Glukosurie, Proteinurie, renaler Phosphat- und Bikarbonatverlust) reichen. Eine Gesamtdosis von 30 - 60 g/m² KOF wird als kritische Ifosfamidosis eingeschätzt [26]. Eine Vorhersage der zu erwartenden Schädigung anhand der Dosis, des Alters oder Geschlechts des Patienten ist jedoch nicht möglich [27, 28].

Schädigungen nach Cisplatintherapie bestehen v.a. in einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und einem renalen Magnesiumverlust. Das Absinken der GFR scheint dosisabhängig zu sein, was in weiteren Untersuchungen noch bestätigt werden muss [29].

Diagnostik:

Zur primären Diagnostik wird ein Urinstatus empfohlen. Als Marker der globalen Nierenfunktion wird die GFR – z.B. mit Hilfe der Schwartz-Formel aus der Serumkreatininkonzentration und der Körperlänge – bestimmt, was durch die Cystatin C Bestimmung ergänzt werden kann [29]. Als obligate Parameter der tubulären Nierenfunktion (proximaler Tubulus) sollte die Bestimmung der tubulären fraktionellen Phosphatreabsorption aus Kreatinin und Phosphat (Urin, Serum), sowie eine Blutgasanalyse (BGA) zur Detektion einer renal-tubulären Azidose durchgeführt werden. In Abhängigkeit von der Funktionseinschränkung werden die Bikarbonatbestimmung sowie die Messung der Serumelektrolyte (Phosphat, Magnesium) im Blut empfohlen.

Therapie:

Zur Behandlung einer Tubulopathie wird eine Substitution mit den entsprechenden Substanzen, wie z.B. Phosphat, Magnesium, Bikarbonat, ggf. Vitamin D durchgeführt.

Gehör

Als Risikofaktoren einer Hörschädigung gelten eine hohe Tages- und kumulative Gesamtdosis von Platinderivaten, Alter < 5 Jahren, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Hypoalbuminämie [30], Kurzzeitinfusion [31], Ort der Applikation (z. B. intraarteriell), Schädelbestrahlung mit mehr als 30 Gy, die Verabreichung weiterer Ototoxika wie Aminoglykoside mit Akkumulation in der cochleären Lymphe oder Diuretika, eine Vorschädigung des Gehörs [32] und eine Lärmexposition während und direkt nach der Therapie [33, 34]. Die Bestrahlung kann eine Gefäßobliteration im Innenohr verursachen. Platinderivate schädigen hauptsächlich die äußeren Haarzellen des Innenohrs. Die Veränderungen manifestieren sich zunächst im Bereich der basalen Windung der Hörschnecke. Hier ist die Empfindung hoher Töne lokalisiert. Der Hörschaden beginnt deshalb im oberen Frequenzbereich und ist weitgehend irreversibel. Mit zunehmender kumulativer Cisplatinosis erreicht die Schädigung tiefere Frequenzen des Hauptsprachbereiches. Diese Hörverluste betreffen in der Regel beide Ohren [35, 36]. Für das Hörvermögen ist die Kombinationsbehandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung und Platinderivaten besonders risikoreich. U.a. deshalb bedürfen auch geheilte Hirntumorpatienten einer besonderen Aufmerksamkeit. Weichteilsarkompatienten, die mit Carboplatin (k.D. 1500 mg/m² KOF) behandelt wurden, zeigten keine signifikant höheren Hörschwellen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Kein Patient hatte einen Gehörverlust > 20 dB [37]. Die Ototoxizität von Carboplatin steigt aber bei myeloablativen Dosen, die eine autologe Knochenmarktransplantation erfordern [38] und bei osmotischer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke [34] im Falle von malignen Hirntumoren/Hirnmetastasen. Ein 21-fach höheres Risiko einer Carboplatin-Ototoxizität fanden Qaddoumi et al (2012) bei Kindern mit Retinoblastom im Alter < 6 Monaten [39]. Die Autoren beobachteten auch eine Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate. Wie bei der Cisplatin-Ototoxizität wird auch bei der Carboplatin-Ototoxizität aufgrund individueller Toleranz eine genetische Prädisposition vermutet [40].

Diagnostik:

Audiogramme und die Messung otoakustischer Emissionen werden bei allen Patienten empfohlen, die Platinderivate und/ oder eine Schädelbestrahlung erhalten haben. Postuliert werden ein präoperatives Ausgangs-Audiogramm und Audiogramm-Kontrollen innerhalb von 24 Stunden vor jedem neuen Cisplatin-Block [32]. Zur Früherkennung cochleärer Schäden im Hochtonbereich und zum Monitoring unter laufender Therapie eignen sich die Hochfrequenz-Audiometrie [32] und die Messung Distorsionsprodukt-evozierter otoakustischer Emissionen. Patienten, bei denen bereits in der ersten Therapiehälfte eine Hörminderung diagnostiziert wurde, sind als Hoch-Risiko-Patienten für Hörminderungen im weiteren Therapieverlauf zu werten. Engmaschige Überwachung wird bei Kindern mit Cisplatintherapie und Schädel-Radiatio gefordert [41]. Eine Progredienz der Schwerhörigkeit nach Ende der Chemotherapie ist in etwa einem Drittel der Fälle zu erwarten [42]. Das posttherapeutische Follow up sollte Hörtests alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach Chemotherapie-Ende und dann jährliche Kontrollen für mindestens 3 weitere Jahre umfassen [43]. Jehanne et al (2009) fordern nach Carboplatin-Therapie bei Säuglingen und Kleinstkindern mit Retinoblastom einen Follow up-Zeitraum von

mindestens 5 Jahren [40]. Bei progredientem Verlauf [43] und nach Schädel-Radiatio [44] ist der Follow up-Zeitraum zu verlängern [45].

Bei posttherapeutisch unauffälligem Audiogramm sollte wegen der möglichen Spätmanifestation einer Hörstörung den Bezugspersonen zu erhöhter Aufmerksamkeit geraten werden, zumal Kinder häufig den Hörverlust kompensieren, z. B. durch Lippenlesen. Bei dem geringsten Verdacht auf eine Hörstörung sollte eine Audiometrie erfolgen. Bei Kindern mit erhöhtem Risiko sollte das Gehör in einem Follow up-Zeitraum von mindestens 5 Jahren einmal jährlich kontrolliert werden.

Therapie:

Im Umfeld des Patienten sollte auf eine postexponentielle Lärminderung geachtet werden. Betreffen die Hörverluste den Hauptsprachbereich, so müssen die Patienten mit Hörgeräten versorgt werden. Häufig bleibt das Sprachverstehen im Störgeräusch mit alleiniger Hörgeräteversorgung aber unbefriedigend, so dass zusätzlich -insbesondere bei Schulkindern- immer an die Verordnung einer drahtlosen Signalübertragungsanlage (FM-Anlage) gedacht werden sollte. Der Sprachschall des Sprechers wird über ein Mikrofon aufgenommen und per Funk unter Vermeidung von Störschall und Nachhall direkt auf die Hörgeräte des Kindes übertragen. Das schwerhörige Kind sollte einen akustisch günstigen Sitzplatz in der Schulklasse erhalten. Wenn möglich, sollte die Akustik des Klassenraums durch Absorption von Hintergrundgeräuschen, Trittschall und Nachhall verbessert werden. Eltern, Therapeuten und Lehrer müssen über die Auswirkungen der Hörstörung (Beeinträchtigung von Hör- und Sprachentwicklung, reduzierte Sprachdiskrimination -insbesondere im Störgeräusch-, größere Höranstrengung, Schulprobleme, Beeinträchtigung der Lebensqualität) eingehend informiert werden. Eine Anbindung an eine Frühfördereinrichtung oder an ein Förderzentrum „Hören“ kann für die psychosoziale Entwicklung der betroffenen Kinder nötig sein [46]. Intensiv wird an antiapoptotischen/antiinflammatorischen otoprotektiven Substanzen geforscht, die im Bedarfsfall systemisch oder transtympanal unter der Cisplatin-Therapie verabreicht werden können, ohne die Tumortherapie zu beeinträchtigen [47-51]. Während der Chemotherapie sollte darauf geachtet werden, Aminoglykoside und Diuretika mit möglichst niedriger Ototoxizität zu kombinieren. Auch nicht-platinhaltige Chemotherapeutika sind potentiell ototoxisch, wie Vinblastin, Bleomycin, Mechlorethamin und Procarbazin. Dem FDA Adverse Event Reporting System sind Meldungen eingegangen zu: Vincristin, Iphosfamid, Cyclophosphamid, Aktinomycin D, Etoposid, Daktinomycin, Methotrexat, Oxaliplatin (www.drugcite.com). Allerdings ist die Datenlage zur Ototoxizität im Kindesalter noch unzureichend. Grundsätzlich sollte bei Kindern < 5 Jahren, bei Nierenfunktionsstörungen und vorgeschädigtem Innenohr mit besonderer Aufmerksamkeit vorgegangen werden. Eine Häufung von Ototoxika und Langzeitmedikationen, insbesondere von Aminoglykosiden mit langer Halbwertszeit, sollten -wenn möglich- vermieden werden [52].

Endokrines System

Eine onkologische Erkrankung und Behandlung im Kindesalter kann weitreichenden Einfluss auf alle Komponenten des endokrinologischen Systems haben [53]. Hier verweisen wir auch auf die entstehende S3

Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge onkologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ (Denzer, Ulm/AWMF-Register-Nr. 025/030)

Wachstum

Während einer Krebsbehandlung kann eine Wachstumsverzögerung auftreten, die meistens nach Abschluss der Therapie durch ein Aufholwachstum ausgeglichen wird. Bleibende Störungen des Längenwachstums und eine verminderte Endgröße gehören jedoch zu den häufigsten Spätfolgen nach der Therapie eines Hirntumors im Kindesalter.

Nach einer Schädelbestrahlung mit einer Strahlendosis von mehr als 30 Gy auf die hypothalamo-hypophysäre Region, wie sie bei der Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter erreicht wird, entwickeln 85 - 100% der bestrahlten Kinder innerhalb von 2 - 5 Jahren einen Wachstumshormonmangel (GH) [54]. Im Gegensatz dazu treten Wachstumsstörungen nach einer Schädelbestrahlung mit bis zu 24 Gy bei Patienten mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) wesentlich seltener auf [55]. Jüngere Patienten sind stärker betroffen als ältere.

Diagnostik und Therapie:

Für Hirntumorpatienten und andere Patienten, die eine Schädelbestrahlung bei z.B. parameningealen Tumoren, einer akuten Leukämie oder einer Ganzkörperbestrahlung erhielten, wird folgendes Nachsorgeprogramm empfohlen [56]:

- halbjährliche Messung von Körperhöhe, -gewicht, Sitzhöhe, einmal jährlich eine Knochenalterbestimmung;
- zwei Jahre nach Therapieende: erweiterte hormonelle Funktionsdiagnostik;
- bei Hinweisen auf eine endokrine Funktionsstörung sollte für Kinder und Jugendliche die Abklärung und die eventuell nötige Behandlung von einem pädiatrischen Endokrinologen vorgenommen werden.

Pubertätsentwicklung

Nach einer Schädelbestrahlung kann es sowohl zu einer Pubertas tarda als auch zu einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung kommen. Letztere scheint häufiger einzutreten, Mädchen sind eher betroffen als Jungen. Ursächlich wird für die frühe Pubertät eine strahleninduzierte Schädigung von Neuronen angenommen, die eine hemmende Wirkung auf den Gonadostaten ausüben. Für Patienten mit Wachstumshormonmangel bedeutet eine frühnormale bzw. vorzeitige Pubertät, dass die Zeit, die für die Wachstumshormontherapie zur Verfügung steht, limitiert wird. Aber nicht nur die frühe Pubertät, sondern auch das Tempo der Pubertätsentwicklung scheint dabei eine Rolle zu spielen. So kann das Tempo der Pubertät, z.B. die Zeit vom Stadium Tanner B2 bis zum Eintritt der Menarche, bei einzelnen Patienten nach einer Schädelbestrahlung gesteigert sein. Es ist zu diskutieren, ob die vorzeitige Pubertät durch eine entsprechende Therapie mit GnRH-Analoga ("Gonadotropin-releasing"-Hormon) unterbrochen werden sollte. Zytostatika scheinen die Pubertätsentwicklung wenig zu beeinflussen.

Diagnostik:

Empfehlung: Engmaschige Kontrolle der Pubertätsentwicklung bei Jungen und Mädchen in einer klinischen Untersuchung: Röntgenaufnahme der linken Hand, Sonographie bei Mädchen, laborchemisch z.B. mit Messung von LH, FSH basal und nach Stimulation mit GnRH sowie die Bestimmung von Testosteron/Östradiol und Prolaktin bei Ausbleiben der Pubertät (Mädchen >13 Jahre, Jungen >14 Jahre).

Therapie:

Bei Patienten mit einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung sollte diese durch eine Therapie mit einem GnRH-Analogon unterbrochen werden. Liegt ein hypogonadotroper Hypogonadismus vor, müssen die entsprechenden Sexualhormone substituiert werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Geburt

Ein Kinderwunsch ehemaliger Patientinnen und Patienten kann aus medizinischer Sicht eindeutig bejaht werden [57]. Infertilität durch die onkologische Therapie ist abhängig von Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Therapie und von den eingesetzten Chemotherapeutika bzw. dem Umfang der Bestrahlung [58].

Jungen Männern sollte im Alter von 18 Jahren die Erstellung eines Spermiogramms angeboten werden, da es möglicherweise einen psychologischen Vorteil haben könnte, eine eingeschränkte Zeugungsfähigkeit frühzeitig zu diagnostizieren. Als Laborparameter können Inhibin B und AMH einen Hinweis auf eine eingeschränkte Fertilität geben. Neue Methoden wie z.B. die testikuläre Spermaextraktion im Falle einer Azoospermie können evtl. zur Verwirklichung eines Kinderwunsches herangezogen werden [59].

Bei Mädchen/Frauen sollte eine Zyklusanamnese erhoben werden. Im Verlauf kann das Anti-Müller-Hormon (AMH) als Marker der ovariellen Reserve bestimmt werden.

Nach bisherigen Daten liegen keine erhöhten Inzidenzen von Fehlbildungen, chromosomalen Auffälligkeiten oder Malignomen der ersten Generation nach onkologischer Behandlung vor [60, 61]. Bei Patientinnen nach einer abdominalen Bestrahlung erhöht sich jedoch das Risiko für Aborte, Frühgeburtlichkeit und ein für die Schwangerschaftswoche zu niedriges Geburtsgewicht, da der Uterus durch eine abdominale Strahlentherapie geschädigt werden kann. Die perinatale Sterblichkeit kann deshalb erhöht sein. Eine risikoadaptierte prä- und postnatale Betreuung ist deshalb empfehlenswert.

Schilddrüse

Bestrahlungen im Hals-, Gesichts- und Mediastinalbereich aber auch Chemotherapeutika vermögen Schilddrüsenstörungen auszulösen. Etwa 30% aller kurativ an Kopf und/oder Hals bestrahlten Patienten erleiden eine Hypothyreose. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist die kumulative Strahlendosis, aber auch eine MIBG (Metaiodbenzylguanidin) Therapie [62]. Vor allem nach einer Bestrahlung der Schilddrüsenregion erhöht sich das Risiko, ein Sekundärmalignom der Schilddrüse zu entwickeln.

Diagnostik:

In Abhängigkeit von Patientenalter und Gesamtdosis der Strahlentherapie sollten in der Nachsorge regelmäßig die Schilddrüsenhormone (fT4, TSH) bestimmt und eine Sonographie durchgeführt werden, da sie eine sensitive, nichtinvasive Methode zur Erkennung von Parenchymschäden ist. In der Nachsorge ist die Bestimmung der Schilddrüsenhormone (fT4, TSH) bei bestrahlten Patienten von großer Wichtigkeit.

Therapie:

Patienten mit einer Hypothyreose erhalten in einer altersentsprechenden Dosierung L-Thyroxin. Kalte Knoten müssen histologisch abgeklärt werden, um ein Schilddrüsenkarzinom auszuschließen.

Metabolisches Syndrom - Übergewicht, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, Insulinresistenz

Viele Überlebende leiden schon in jungen Jahren unter Symptomen eines metabolischen Syndroms und dem daraus resultierenden stark erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus. Fettleibigkeit ist bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter signifikant häufiger vertreten als in der Normalbevölkerung. Bereits im Therapieverlauf werden oft durch ein verändertes Essverhalten und mangelnde körperliche Aktivität die Weichen für eine spätere Ernährungsstörung bzw. für Übergewicht gestellt [63]. Für die Zeit nach der Therapie zeigen verschiedene Studien folgende Ursachen für das erhöhte Gewicht: eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, eine Ernährung mit deutlich zu hohem Kaloriengehalt und zu geringem Gehalt an Vitaminen und Spurenelementen [64], eine vorangegangene Bestrahlung der Hypophysen-Hypothalamus Region [65], eine veränderte Aktivität des Fettstoffwechsels (gestörtes Zusammenspiel der Adipokine Leptin und Adiponectin) und eine vermehrte Insulinresistenz [66].

Diagnostik:

Die Berechnung des body mass index (BMI), eine Blutdruckmessung und evtl. die Bestimmung der Blutfette und des Blutzuckers werden als einfache und kostengünstige diagnostische Maßnahmen zur Erkennung eines metabolischen Syndroms empfohlen.

Therapie:

Falls möglich, sollte vor einer medikamentösen Therapie eine Umstellung der Lebensgewohnheiten (bewusste Ernährung und körperliche Aktivität) angestrebt werden. Zur besseren Umsetzung kann eine Rehabilitationsmaßnahme, Ernährungsberatung oder die Anbindung an eine regelmäßige Sportgruppe unter gezielter Anleitung hilfreich sein.

Neurokognitive Spätfolgen

Über die neurokognitive Entwicklung und die psychosoziale Integration geheilter Krebspatienten gibt es eine Vielzahl von Publikationen. Besonders Tumore der hinteren Schädelgrube verursachen intellektuelle,

neurologische und endokrine Funktionsstörungen. Ein Grund dafür ist die häufig monatelang andauernde intrazerebrale Drucksteigerung vor Therapiebeginn. Auch nach erfolgreichem Therapieverlauf können bei den Überlebenden die Gehirnleistungen je nach Intensität der Behandlung (z.B. Strahlentherapie) dauerhaft beeinträchtigt sein.

Über Untersuchungen zu neuropsychologischen Funktionen nach einer akuten lymphoblastischen Leukämie liegen umfangreiche und kontroverse Publikationen vor. Auch nach prophylaktischer ZNS-Bestrahlung, die bei einer Leukämie zur Verminderung des ZNS-Rezidivrisikos mit sehr viel niedrigeren Dosen (12-18 Gy) als bei einem Hirntumor durchgeführt wird, können morphologische ZNS-Veränderungen und neuropsychologische Störungen beobachtet werden. Die Leistungen der bestrahlten Patienten liegen als Gruppe häufig unter denen von Vergleichskollektiven ohne ZNS-Bestrahlung. Schwächen verbaler und besonders non-verbaler kognitiver Leistungen wie auch des Kurzzeitgedächtnisses werden durch verkürzte Aufmerksamkeitsspannen und geringere Konzentrationsfähigkeit erklärt. Insbesondere jüngere Patienten (< 5 Jahre) haben ein erhöhtes Risiko für neurokognitive Defizite [67-69]. Auch nach ausschließlicher ZNS-Prophylaxe mit intrathekalem Methotrexat parallel zu dem parenteralem hochdosiertem Methotrexat (MTX) wird über morphologische ZNS-Veränderungen und neuropsychologische Beeinträchtigungen berichtet [70].

Diagnostik:

Nach einer Schädelbestrahlung werden je nach klinischem Befund empfohlen, neuropsychologische Testungen mit Hilfe altersgenormter Intelligenz-, Konzentrations- und Gedächtnistests und Tests zur Erfassung der Reizverarbeitungsgeschwindigkeit und der visuell-motorischen Integrationsfähigkeit – auch im weiteren Verlauf – regelmäßig durchzuführen. Dieses Vorgehen ermöglicht eine gezielte Beratung der Betroffenen und ihrer Familien.

Therapie:

Aufgrund der Befunde, kann eine Förderung durch z.B. Ergotherapeuten, Logopäden, Physiotherapeuten, (Neuro)- Psychologen und Lehrer veranlasst werden.

Posttraumatische Belastungsstörung

Die Diagnose Krebs und die nötige invasive onkologische Behandlung wird von den Patienten und ihren Eltern nicht nur als schwere Belastung erfahren, die mit verschiedenen Verhaltens- und Anpassungsprozessen einhergehen, sondern auch sehr häufig als existentielle Bedrohung erlebt und deshalb traumatisch verarbeitet. Unzureichende Verarbeitung von traumatischen Erlebnissen kann Folgestörungen verursachen wie z.B. eine Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS): Zu einer PTBS gehören Symptome von Hyperarousal (Übererregung, Ängsten, Schlaf- und Konzentrationsstörungen), somatische und sensorische Intrusionen sowie möglicherweise dissoziatives Erleben (Depersonalisation, Amnesie). Typisch sind auch Vermeidungsverhalten gegenüber Reizen, die an das Trauma erinnern und damit einhergehend mögliche Beeinträchtigungen wichtiger Lebensbereiche wie Familie, Schule und Beruf.

Wird der traumatische Hintergrund dieser Störungen nicht gesehen, können nicht verarbeitete traumatische Erfahrungen immer wieder getriggert werden. Die unverarbeiteten Erfahrungen können die Patienten möglicherweise retraumatisieren und psychische Störungen verstärken. Insgesamt wird so eine angemessene Krankheitsbewältigung verhindert und eine Integration der chronischen Erkrankung in das Selbstkonzept und das biografische Gedächtnis unterbunden. Die Nichtbehandlung einer PTBS behindert nicht nur gravierend eine adäquate Krankheitsbewältigung, sondern kann langfristig als „Spätfolge“ die Entwicklung komorbider psychischer Störungen wie Angststörungen, Depressionen, somatoformen und/ oder dissoziativen Störungen sowie Suchterkrankungen und Essstörungen begünstigen.

Fatigue

Fatigue ist ein vielschichtiges Leiden und kann das Leben der Patienten schon während der Therapie maßgeblich beeinflussen. Typische Symptome können Müdigkeit, Lustlosigkeit, Schwäche, Verlust der körperlichen Belastbarkeit, Desinteresse, Motivationsverlust, Schlafstörungen, Traurigkeit, Frust- oder Reizbarkeit, seelischer Erschöpfung, Angst, Konzentrationsstörungen, Verlust des Interesses am Leben sowie Entfremdung von Freunden und Familie sein. Auch nach Abschluss der Therapie kann die Fatigue, trotz Heilung der Grunderkrankung, fortbestehen und die Patienten daran hindern, ein normales Leben zu führen. Die Ursachen für diese extreme Erschöpfung sind multifaktoriell. Die Tumorerkrankung selbst, Folgen der Behandlung (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) wie z.B. Hormonmangel, Begleiterkrankungen, Mangelernährung, chronische Infekte und psychische Faktoren wie Angst, Depression, Stress und Schlafstörungen spielen eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung einer Fatigue. Es ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil aller ehemaligen Krebspatienten an Fatigue leidet [67].

Diagnostik und Therapie:

Spezifische Fragebögen werden empfohlen, um erste Hinweise auf das Vorliegen einer posttraumatischen Belastungsstörung oder Fatigue zu bekommen, so dass ggf. eine psychologische Abklärung und eine möglicherweise nötige Behandlung veranlasst werden können.

Lebensqualität

Der Begriff „Lebensqualität“ beschreibt nicht eine bestimmte Spätfolge, sondern umfasst mehrere Bereiche des physischen, psychischen, emotionalen und sozialen Wohlergehens. Die Erfassung der Lebensqualität ermöglicht somit einen Einblick in verschiedene alltägliche Funktionsbereiche (z. B. neben den oben genannten auch schulische und kognitive Aspekte), die auch für gesunde Kinder und Jugendliche von Belang sind. Speziell für Kinder und Jugendliche entwickelte Fragebögen [68, 69] erheben meist nicht nur die subjektive Perspektive der Betroffenen, sondern auch die Perspektive der Eltern (sofern die ehemaligen Patienten noch nicht

erwachsen sind). Erfahrungsgemäß schätzen Eltern die Lebensqualität ihrer Kinder in der Regel etwas schlechter ein als die Kinder selbst.

In physischen Domänen geben die Betroffenen zumeist stärkere Einschränkungen an [70, 71]. Zudem lassen sich Risikogruppen definieren, die ebenfalls zumeist, aber nicht durchgehend, eine geringere Lebensqualität angeben, so z.B. Überlebende nach Hirntumoren [70, 71] und Sarkomen [70, 72].

Diagnostik und Therapie:

Ebenso wie bei Fatigue werden spezifische Fragebögen empfohlen, um erste Hinweise auf das Vorliegen einer verringerten Lebensqualität zu erhalten, so dass ggf. eine psychologische Abklärung und eine möglicherweise nötige Behandlung veranlasst werden können.

Binde- und Stützgewebe

Prednison, Methotrexat in hoher kumulativer Dosierung und Strahlentherapie können einen direkten, schädigenden Einfluss auf die Knochen haben, avaskuläre Knochennekrosen und Osteoporose können als Spätfolgen auftreten. Aber auch die operative Entfernung des Tumors machen z.B. eine Amputation, eine Umkehrplastik oder die Implantation einer Endoprothese notwendig, mit den möglichen Folgen einer Infektion oder Prothesenlockerungen. Eine direkte Bestrahlung der Wirbelsäule kann ein verzögertes Rumpfwachstum oder bei einseitiger Bestrahlung eine Skoliose verursachen. Nach einer Strahlentherapie im Bereich der langen Röhrenknochen oder im Gesicht bei Kindern mit einem Weichteil- oder Knochtumor kann eine Atrophie bzw. Hypoplasie der entsprechenden Extremität oder des Gesichtsknochens, einschließlich von schweren Zahnveränderungen, Fehlstellungen, Malokklusion oder Karies resultieren [73, 74]. Hier wird auch auf die entstehende S3 Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge onkologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ verwiesen (Denzer, Ulm; AWMF-Reg.-Nr. 025/030).

Diagnostik:

Insbesondere bei gelenknahen Schmerzen wird empfohlen, eine aseptische Knochennekrose mit einer Bildgebung (Kernspintomographie) auszuschließen. Durch Bestimmungen der Knochendichte mittels DEXA-Scan (dual energy x-ray absorptiometry) können frühzeitig Risikogruppen für eine Osteoporose identifiziert werden.

Therapie:

Betroffene Patienten brauchen bei Bedarf eine interdisziplinäre Behandlung (Kieferchirurg, Kieferorthopäde, Orthopäde usw.) und eine Förderung durch z.B. Ergotherapeuten, Logopäden und Physiotherapeuten. Eine Therapie mit Bisphosphonaten kann notwendig sein.

Gastrointestinaltrakt

Nach einer Bestrahlung des Abdomen können Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes resultieren. Hierbei können Strikturen mit Transportstörungen bis hin zum Ileus aufgrund einer Fibrose und eine Enteritis aufgrund einer Malabsorption auftreten. Die Inzidenz einer Fibrose beträgt nach einer Bestrahlung des Abdomens mit 60 Gy ca. 40%. Eine Fibrose kann auch die Leber betreffen. Chronische Infektionen, wie z.B. mit Hepatitis B oder C (HBV, HCV), durch die Gabe von Blut oder Blutprodukten sind im deutschsprachigen Raum extrem selten [75]. In der Vergangenheit lag bei einer unzureichenden infektiologischen Überwachung der Blut- und Blutproduktpräparation die Inzidenz deutlich höher.

Diagnostik:

Die körperliche Untersuchung des Patienten sollte sich auf einen Ikterus, eine Hepatosplenomegalie und die Zeichen einer Malabsorption konzentrieren. Bei Indikation wird empfohlen, laborchemisch die Transaminasen und das Bilirubin zu bestimmen, bei Verdacht auf eine Hepatitis muss eine virologische Abklärung und eventuell eine Biopsie durchgeführt werden.

Therapie:

Symptomatisch. Bei Virusinfektion entsprechende virostatistische Behandlung.

Lunge

Klinisch relevante Lungenfunktionsstörungen werden bisher selten beobachtet, eine Risikogruppe sind Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (mit Ganzkörperbestrahlung). Restriktive Lungenfunktionsstörungen sind nach Lungenbestrahlung und dem Einsatz von Busulfan, Bleomycin, Chlorambucil, Methotrexat und VM26 beschrieben. Detaillierte Analysen zu der Abhängigkeit von Strahlendosis und Lungenfunktionsstörungen erarbeitet die Arbeitsgruppe RiSK - Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (Ansprechpartner: Prof. Dr. Normann Willich, Münster).

Diagnostik:

Als Untersuchungen stehen für die oben genannten Risikopatienten die Thoraxröntgenuntersuchung, das Dünnschicht – CT, die Spirometrie, die Blutgasanalyse, die Ganzkörperplethysmographie und ggf. die Diffusionskapazitätsmessung (DLCO) zur Verfügung.

Therapie:

Symptomatisch.

Zweitmalignome

Sie können bereits im ersten Jahr nach Beendigung der Primärbehandlung auftreten, aber auch erst nach über 20 Jahren. Eine genetische Disposition kann Zweittumore begünstigen. Sie entwickeln sich besonders in

früheren Bestrahlungsfeldern. Hemmstoffe der Topoisomerase II können sekundäre akute Leukämien mitverursachen, bei denen häufig Chromosomenveränderungen an der 11q23-Bande mit Rearrangements mixed lineage leukemia (*MLL*) Gens gefunden werden. Alkylantien begünstigen eher sekundäre MDS/Leukämien mit numerischen Chromosomenveränderungen (7-, 8+, 5q-). Die Inzidenz, in den ersten 10 Jahren nach Abschluss der onkologischen Therapie ein Zweitmalignom zu entwickeln, wird mit 3 - 5% angegeben. In der Kohorte der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) (n=14 358) wird die 30jährige kumulative Inzidenz für Zweitmalignome mit 16,2% (davon 6,9 % Hautkrebs) angegeben. [76-79].

Diagnostik in der Spätfolgenerfassung

Nach einer Krebserkrankung und deren Behandlung können Spätfolgen vor allem an den Organen ausgelöst werden, die in Tabelle 2 und 3 aufgelistet sind. Zur Erfassung von Spätfolgen sollten zuerst die Basisuntersuchungen aus Tabelle 1 als Grobraster eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt kann sie durch ein erweitertes Methodenspektrum aus Tabelle 1 ergänzen. Über den zeitlichen Verlauf und die Abstände der Untersuchungen entscheidet unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichte der behandelnde Arzt, gegebenenfalls nach Rücksprache mit anderen Experten. In die Nachsorge können Ärzte der Fächer einbezogen werden, die die onkologische Primärbehandlung durchgeführt haben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die individuellen Einschränkungen der Leistungsfähigkeit des Patienten und bestimmt die nötigen somatischen und psychosozialen Rehabilitationsmaßnahmen. Nach einer fünfjährigen Nachbeobachtungszeit können die vorgeschlagenen Kontrolluntersuchungen reduziert werden, mit Ausnahme des endokrinen Systems junger Kinder, das bis zum Ende der Pubertät untersucht wird. Im weiteren Verlauf muss bei Geheilten vor allem auf eine Kardiotoxizität, ein Zweitmalignom und eine Hörstörung geachtet werden. Alle Empfehlungen zur Erfassung von Spätfolgen sind vorläufig und bedürfen einer ständigen Überprüfung und Überarbeitung.

Im europäischen PanCare-Netzwerk werden zur Zeit nicht nur Nachsorgeempfehlungen formuliert und ein Patientenpass für den individuellen Gebrauch entwickelt, sondern es werden auch in großen Patientenkohorten die wesentlichen Spätfolgen nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter untersucht.

Die Europäische Union finanziert im Framework Programm 7 zwei Projekte: PanCare Surfup (www.pancare.eu/ www.pancaresurfup.eu/) und das im April 2013 bewilligte PanCare Life.

In Zukunft müssen die GPOH-Leitlinien diese europäische Empfehlung integrieren. Die deutsche VIVE-Studie beschäftigt sich mit der Erfassung und Auswertung von Spätfolgen nach Krebs im Kindes- und Jugendalter. Etwa 9.000 ehemalige Patienten werden dazu angeschrieben und gebeten, ein umfangreiches Fragebogenpaket auszufüllen. Das Projekt verfolgt das Ziel, die Lebensqualität der langzeitüberlebenden Patienten nachhaltig zu verbessern. VIVE-Kooperationspartner sind das Deutsche Kinderkrebsregister und das LESS-Register für Spätfolgen.

Tabelle 1:

Mit diesem Methodenspektrum können die in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten Organe untersucht werden.

Bereich	Methoden	
	Basis	Erweiterung
1. <i>Klinisch-neurologische Untersuchung</i>	<i>Blutdruck, Gewicht, Körperhöhe WHO-Score</i>	
2. <i>ZNS</i>	<i>Neurologische Untersuchung, Schwerpunkt Feinmotorik, Koordination</i>	<i>neuropsychologische Testverfahren, Kernspintomographie ZNS</i>
3. <i>periphere Nerven</i>	<i>Neurologische Untersuchung</i>	<i>Nervenleitgeschwindigkeit</i>
4. <i>Endokrines System</i> 4 a) <i>Schilddrüse</i> 4 b) <i>Hoden/Ovar</i>	<i>Perzentilenkurve, Körpergewicht, - höhe, (b.B. Sitzhöhe), Tanner- Stadien, Hodenvolumen</i>	<i>Cortisol, IGF1, IGF-BP3, Wachstumshormondiagnostik, TSH, ft4 Reifungsstörung/Fertilität: männl.: FSH, LH, Prolaktin, Testosteron (Spermiogramm, Inhibin B) weibl.: FSH, LH, Prolaktin, Östradiol, Zyklusanamnese, AMH</i>
5. <i>Ohr</i>	<i>Audiometrie</i>	<i>konventionelle Tonschwellenaudiometrie, Hochfrequenzaudiometrie, Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen</i>
6. <i>Herz</i>	<i>Echokardiogramm, EKG</i>	<i>Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, Radionuklidventrikulographie</i>
7. <i>Lunge</i>	<i>Thoraxaufnahme, Spirometrie</i>	<i>Ganzkörperplethysmographie, Atem-Blutgasanalyse</i>
8. <i>Niere</i>	<i>Urinstatus, Serumelektrolyte (Phosphor), Wachstumskurve, Kreatinin (-clearance), Cystatin C, tubuläre Phosphatreabsorption, Blutgasanalyse (BGA)</i>	<i>Glukose-, Aminosäureausscheidung, Albumin, α2-Mikroglobulin, Sonographie</i>
9. <i>Chronische Infektionen</i>	<i>BSG, Bilirubin, Transaminasen</i>	<i>Hepatitis B, C, CMV, EBV, Immunstatus</i>
10. <i>Zweitmalignome</i>	<i>Risiko beachten</i>	
11. <i>Lebensqualität</i>	<i>Standardisierte Fragebögen wie z.B. PedsQL, PEDQOL (Kinder), SF-36 (bereits Erwachsene)</i>	
12. <i>Fatigue/PTBS</i>	<i>Arztgespräch; standardisierte</i>	<i>Psychologische Diagnostik</i>

	<i>Fragebögen z.B. MFI</i>	
--	----------------------------	--

Tabelle 2:

Markiert sind Bereiche mit möglichen Spätfolgen nach onkologischen Primärerkrankungen und ihrer Behandlung mit Therapiekonzepten der GPOH. Sie werden mit + bekannt, (+) möglich, und — eher unwahrscheinlich bewertet. Nach einer Bestrahlung im Gesicht-, Hals- und Thoraxbereich ist eine Schilddrüsenuntersuchung indiziert.

Bereich	Osteo- sarkom	Ewingsar- kom	Weichteil- sarkom	Neuro- blastom	Wilms- tumor	Keim- zell- tumor	Hepato- blastom	Medullo- blastom
ZNS	—	—	—	—	—	(+)	—	+
Wachstum	—	—	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Ohr	+	—	+	+	—	+	(+)	+
periphere Nerven	—	—	—	—	—	—		(+)
Schild- drüse	—	—	(+)	—	—	—	—	(+)
Hoden	+	+	+	+	—	+	(+)	+
Ovar	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)
Herz	+	+	+	+	+	+	+	(+)
Lunge	—	—	—	—	—	+	—	+
Nieren	+	+	+	+	+	+	+	(+)
chron. Infektionen	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Zweit- malignom	+	+	+	+	+	+	+	+
Lebens- qualität/Fati	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+

gue/PTBS								
----------	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabelle 3:

Markiert sind Bereiche mit möglichen Spätfolgen nach onkologischen Grunderkrankungen und Therapiekonzepten der GPOH. Sie werden mit + bekannt, (+) möglich, und – eher unwahrscheinlich bewertet. Nach einer Bestrahlung im Gesicht-, Hals- und Thoraxbereich ist eine Schilddrüsenuntersuchung indiziert.

Bereich	Non-B-ALL T-NHL	B-ALL/NHL/LCAL	AML	M. Hodgkin
ZNS	+	(+)	+	–
Wachstum	(+)	(+)	(+)	(+)
Ohr	–	–	–	–
periphere Nerven	–	–	–	–
Schilddrüse	(+)	(+)	(+)	+
Hoden	+	+	+	+
Ovar	(+)	(+)	(+)	(+)
Herz	+	+	+	+
Lunge	(+)	(+)	-	+
Nieren	(+)	(+)	-	(+)
chronische Infektionen	(+)	(+)	(+)	(+)
Zweitmaligom	+	+	+	+
Lebensqualität/Fatigue/PTBS	(+)	(+)	(+)	(+)

Tabelle 4:*Zusammenfassung von Hinweisen auf Behandlungsvorschläge*

<i>Herz</i>	<i>Therapie der Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer, beta-Blocker, Diuretika, Digitalis)</i> <i>Ultima ratio: Herztransplantation</i>
<i>Nieren</i>	<i>Substitution von Phosphat, Magnesium, Bikarbonat, ggf. Vitamin D</i>
<i>Gehör</i>	<i>Hörgeräte, drahtlose Signalübertragungsanlage (FM), akustisch günstiger Sitzplatz in der Schulklasse, Verbesserung der Klassenraum-Akustik</i>
<i>Endokrinologie</i>	<i>Substitution der ausgefallenen Hormone:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Wachstumshormon (GH)</i> - <i>L-Thyroxin (T4)</i> - <i>Cortisol</i> - <i>Östrogen, Gestagen</i> - <i>Testosteron</i> <i>Bei Pubertas präcox (nach Ausschluss anderer Ursachen): GnRH Analogon</i> <i>Ernährungsberatung, Förderung der körperlichen Aktivität</i>
<i>Neurokognition/ ZNS</i>	<i>(Früh-) Förderung durch z.B. Ergo-, Logo-, Physiotherapie, Training neuropsychologischer bzw. kognitiver Fähigkeiten, Psychotherapie</i>
<i>Binde- und Stützgewebe</i>	<i>Symptomatisch. Förderung durch z.B. Ergo-, Logo-, Physiotherapie. Therapie der Osteoporose ggf. mit Biphosphonaten.</i>
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	<i>Symptomatisch/virustatisch.</i>
<i>Lungen</i>	<i>Symptomatisch.</i> <i>Atemtherapie, bei obstruktiver Komponente:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Bronchodilatoren</i> <i>Bei Infekten ggf. antibiotische Behandlung</i>

Zweitmalignome	Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen der Risikopatienten. Information an weiterbetreuenden Arzt.
Lebensqualität/Fatigue/PTBS	Psychotherapeutische Betreuung und Behandlung

Literaturverzeichnis

1. Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann JH, Graf N, Reinhard D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H, *Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren*. Dt. Ärzteblatt, 2003. **100**: p. A842-852.
2. Kinderkrebsregister, *Jahresbericht 2005*. <http://www.kinderkrebsregister.de/>, 2005.
3. Bleyer WA, *The impact of childhood cancer on the United States and the world*. CA Cancer J Clin, 1990. **40**: p. 355-367.
4. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G, Olsen JH, Perfekt R, Ritvanen A, Sankila R, Tulinius H, *Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries*. J Clin Oncol, 2001. **19**: p. 3161-3162.
5. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, Barr RD, Beck JD, International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group Early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM, SG ELTEC) *Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The Erice Statement*. Eur J Cancer 2007. **43**: p. 1778-80.
6. Paulides M and Wojnowski L, *Chemotherapeutics-induced heart failure*. Klin Pädiatr (Munich), 2007. **102**: p. 574-578.
7. Beck JD, Winkler K, Niethammer D, Brandis M, Hertzberg H, von der Hardt K, Greil J, Überall MA, Rossi R, Lamprecht-Dinnesen A., *After-care of children and young adults surviving cancer. Initial recommendations by the late sequelae study group*. Klin Pädiatr, 1995. **207**: p. 186-192.
8. Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N, Beck JD, *Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen*. Der Onkologe, 2005. **11**: p. 1101-1109.
9. Paulides M, Haupt R, Jankovic M, Moricke A, Langer T, Beck JD, *Over 15 years of ELTEC: A report of the international BFM study group*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**: p. 113-114.
10. Beck JD, Dörr HG, Langer T, Bielack SS, Rossi R, Gutjahr P, *Spätfolgen der antineoplastischen Behandlung im Kindesalter. Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und Jugendlichen*. . Kompendium Internistische Onkologie/Hrsg: H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger - Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer, 1999: p. 1462-1479.
11. Blatt J, Copeland DR, Bleyer A, *Late effects of childhood cancer and its treatment. Principles and practice of pediatric oncology*. Third edition, edited by Philip A. Pizzo and David G. Poplack. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: p. 1303-1329.
12. Langer T, Krappmann P, Kochendörfer S, Kusch M, Göbel U, Huk W, Martus P, Beck JD, *The late effects of prophylactic CNS treatment. Acute leukemias VIII: prognostic factors and treatment strategies*. T. Büchler et al. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2001: p. 370-380.
13. Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr HG, Bielack S, Rossi R, Kaatsch P, Beck JD, *Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter. Nachsorge und Spätfolgen nach erfolgreicher Therapie*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2002. **150**: p. 942-953.

14. Meadows AT, Hobbie WL, *The medical consequences of cure*. Cancer, 1986. **58**: p. 524-528.
15. Wallace WH, Blacklay A, Eiser C, Davies H, Hawkins M, Levitt GA, Jenney ME, *Late Effects Committee of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). Developing strategies for the long term follow up of survivors of childhood cancer*. BMJ, 2001. **323**: p. 271-274.
16. Oechsle K, Bokemeyer C *Adäquate Begleitmaßnahmen bei Tumortherapie mit Anthrazyklinen*. Im Focus Onkologie, 2007. **3**: p. 72-77.
17. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET, *Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity*. Nat Med, 2012. **18**: p. 1639-1642.
18. Paulides M, Kremers A, Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Beck JD, Langer T, *Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS)*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **46**: p. 489-495.
19. Stohr W, Paulides M, Brecht I, Kremers A, Treuner J, Langer T, Beck JD, *Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS)*. J Cancer Res Clin Oncol, 2006. **132**(1): p. 35-40.
20. Van der Pal H, van der Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, Sieswerda E, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Caron HN, Kremer LC, *High Risk of Symptomatic Cardiac Events in Childhood Cancer Survivors*. J Clin Oncol, 2012. **30**: p. 1429-1437.
21. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, Colan SD, Neuberg DS, Dahlberg SE, Henkel JM, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Laverdière C, Nichon B, Schorin MA, Sallan SE, *Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long term echocardiographic outcomes*. J Clin Oncol, 2012 **30**: p. 1042-1049.
22. Visscher H, Ross CJD, Barhdadi A, Dubé M-P, Al-Saloos H, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, van der Pal HJ, Brown AMK, Rogers PC, Phillips MS, Rieder MJ, Carleton BC, Hayden MR and Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium, *Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children*. J Clin Oncol, 2012. **30**: p. 1422-1428.
23. Blanco JG, Sun C-L, Landier W, Chen L, Esperanza-Duran D, Leisenring W, Mays A, Friedman DL, Hudson MM, Neglia JP, Oeffinger KC, Ritchey AK, Villaluna D, Relling MV, Bhatia S, *Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: Role of polymorphisms in carbonyl reductase genes - A report from the Children's Oncology Group*. J Clin Oncol, 2012. **30**: p. 1415-1421.
24. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, French CA, Rovitelli AM, Proukou C, Adams MJ, Miller TL, *Cardiovaskular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy*. J Clin Oncol, 2012. **30**: p. 1050-1057.
25. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, *Review: Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **51**: p. 724-731.
26. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Rossi R, Langer T, Beck JD, *Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **48**(4): p. 447-52.
27. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson ADJ, *Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**: p. 983-989.
28. Skinner R, *Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children*. Med Pediatr Oncol, 2003. **41**: p. 190-197.

29. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Koscielniak E, Rossi R, Langer T, Beck JD, *Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **48**(2): p. 140-7.
30. Schacht J, Talsaka AE, Rybak LP, *Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: Hearing loss and its prevention*. *The anatomical record*, 2012(295): p. 1837-1850.
31. Schmücker M, Deuster D, Lanvers-Kaminsky C, Schmidt C-M, Boos J, Jürgens H, am Zehnhoff-Dinnesen A, *Dosisabhängigkeit der Cisplatin-Ototoxizität*, 26. *Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie 11. - 13. September 2009 Leipzig*. Aktuelle phoniatriisch-pädaudiologische Aspekte 2009, Hrsg Gross M, am Zehnhoff-Dinnesen A, rheinware Verlag Mönchengladbach (2009), 2009(17): p. 11-12.
32. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA, *Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: Use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(10): p. 1190-1195.
33. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J, *Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **59**: p. 144-148.
34. Brock PR, Knight KR, Freyer Dr, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, Rassekh SR, Chang KW, Fligor BJ, Rajput K, Sullivan M, Neuwelt EA, *Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predispositions, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(19): p. 2408-2417.
35. Hartmann S, Schäper E, Lamprecht-Dinnesen A, Boos J, *Ototoxizität von Cisplatin im Kindesalter*. *Aktuelle phoniatriisch-pädaudiologische Aspekte*. 1995: p. 3-5.
36. Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, Beck JD German Late Effects Working Group in the German Society of Pediatric, Oncology and Hematology, *Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system*. *Cancer Invest*, 2005. **23**(3): p. 201-7.
37. Stöhr W, Langer T, Kremers A, Brecht I, Treuner J, Dinnesen A, Beck JD, *Hearing function in soft tissue sarcoma patients after treatment with carboplatin: a report from the Late Effects Surveillance System*. *Oncol Rep*, 2004. **12**(4): p. 767-71.
38. Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung N-KV, *Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma*. *Cancer*, 2006. **107**(2): p. 417-422.
39. Quaddoumi I, Bass JK, Wu J, Billups CA, Wozniak AW, Merchant TE, Haik BG, Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, *Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(10): p. 1034-1041.
40. Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Aerts I, Mercier G, Bours D, Desjardins L, Doz F, *Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma*. *Pediatr Blood Cancer*, 2009. **52**: p. 637-643.
41. Warriar R, Chauhan A, Davluri M, Tedesco SL, Nadell J, Craver R, *Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children*. *Ochsner J*, 2012. **12**(3): p. 191-196.
42. Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S, *Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010. **74**(8): p. 913-919.
43. Weissenstein A, D.D., Knief A, Zehnhoff-Dinnesen A, Schmidt CM, *Progressive hearing loss after completion of cisplatin chemotherapy is common and more pronounced in children without spontaneous otoacoustic emissions before chemotherapy*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012. **76**(1): p. 131-136.
44. Gurney JG, Bass JK, *New International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity grading scale for pediatric oncology: Still room for improvement*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(19): p. 2303-2306.

45. Williams GB, Kun LE, Thompson JW, Gould HJ, Stocks RMS, *Hearing loss as a late complication of radiotherapy in children with brain tumors*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005. **114**: p. 328-331.
46. Madell JR, Flexner CA, *Pediatric Audiology: Diagnosis, Technology, and Management*. Thieme, New York, 2008.
47. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, Xenidis N, Amarantidis K, Dimopoulos P, Danielides V, *Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of Cisplatin-induced ototoxicity*. *Am J Clin Oncol*, 2013. **36**(1): p. 1-6.
48. Engmér Berglin C, Videhult Pierre P, Bramer T, Edsman K, Ehrsson H, Eksborg S, Laurell G, *Prevention of Cisplatin-induced hearing loss by administration of thiosulfate-containing gel to the middle ear in a guinea pig model*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011. **68**: p. 1547-1556.
49. Topdag M, Iseri M, Gelenli E, Yardimoglu M, Yazir Y, Ulubil SA, Topdag DO, Ustundag E, *Effect of intratympanic dexamethasone, memantine and piracetam on cellular apoptosis due to Cisplatin ototoxicity*. *J Laryngol Otol*, 2012. **126**(11): p. 1091-1096.
50. Jeong H-J, Coi Y, Kim M-H, Kang I-C, Lee J-H, Park C, Park R, Kim H-K, *Rosmarinic acid, active component of Dansum-Eum attenuates ototoxicity of cochlear hair cells through blockage of Caspase-1 activity*. *Published online 2011 PloS One* 2011. **6**(4): p. e18815.
51. Kaur T, Mukherjee D, Sheehan K, Jajoo S, Rybak LP, Ramkumar V, *Short interfering RNA against STAT 1 attenuates Cisplatin-induced ototoxicity in the rat suppressing inflammation*. *Published online Cell Death and Disease* 2011. **2**: p. e180.
52. Chen K, Bach A, Shoup A, Winick N, *Hearing loss and vestibular dysfunction among children with cancer after receiving aminoglycosides*. eingereicht bei *Pediatric Blood and Cancer*, 2013.
53. Stava CJ, Jimenez C, Vassilopoulou-Sellin R, *Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments*. *J Cancer Surviv*, 2007. **1**: p. 261-274.
54. Merchant TE, Rose SR, Bosley C, Wu S, Xiong X, Lustig RH, *Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**: p. 4776-4780.
55. Clayton PE, Shalet SM, *Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency*. *J Pediatr*, 1991. **118**: p. 226-228.
56. Marx M, Beck JD, Müller H, Kuhl J, Langer T, Dörr HG, *Late hormonal complications after brain tumor treatment in childhood and adolescence: literature review and model of integrated hormone aftercare*. *Klin Pädiatr*, 2000. **212**: p. 224-228.
57. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI, *How do you feel about fertility and parenthood? the voice of young female cancer survivors*. *J Cancer Surviv*, 2012. **6**: p. 200-209.
58. Hamre H, Kiserud CE, Ruud E, Thorsby PM, Fossa SD, *Gonadal Function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma: A cross-sectional study*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **59**: p. 271-277.
59. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg C, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN, *Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: The Weill Cornell Experience*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**: p. 1607-1611.
60. Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stovall M, Nielsen A, Schmiegelow M, Boice JD Jr, *Genetic diseases in the children of danish survivors of childhood and adolescent cancer*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**: p. 27-33.
61. Signorello LB, M.J., Grenn DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robinson LL, Boice Jr JD, *Congenital anomalies in the children of cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*, 2011. **30**: p. 239-245.
62. Paulides M, Dörr HG, Stöhr W, Bielack S, Koscielniak E, Klingebiel T, Jürgens H, Bolling T, Willich N, Sauer R, Langer T, Beck JD, *Late Effects Surveillance System, Thyroid function in*

- paediatric and young adult patients after sarcoma therapy: a report from the Late Effects Surveillance System. Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. **66**(5): p. 727-31.
63. Veringa SJE, van Dulmen - den Broeder E, Kaspers GJL, Veening MA, *Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**: p. 278-282.
64. Cohen J, Wakefield CE, Fleming CA, Gawthorne R, Tapsell LC, Cohn RJ, *Dietary intake after treatment in child cancer survivors. Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**: p. 752-757.
65. Green DM, Cox CL, Zhu L, Krull KR, Srivastava DK, Stovall M, Nolan VG, Ness KK, Donaldson SS, Oeffinger KC, Meacham LR, Sklar CA, Armstrong GT, Robinson LL, *Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol*, 2012. **30**: p. 246-255.
66. Tonorez ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Moskowitz CS, Mo Q, Church TS, Ross R, Janiszewski PM, Oeffinger KC, *Adipokines, body fatness and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**: p. 31-36.
67. Jóhannsdóttir IM, H.M., Moum T, Wesenberg F, Hjorth L, Schroder H, Mört S, Jónmundsson G, Loge JH, *Increased prevalence of chronic fatigue among survivors of childhood cancers: A population-based study. Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**: p. 415-420.
68. Varni JW, Seid M *PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0. Medical care*, 2001. **39**: p. 800-812.
69. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U, *Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: The influence of reported late effects on health related quality of life. Klinische Pädiatrie*, 2007. **219**: p. 152-157.
70. Reulen RC, Winter DL, Lancashire ER, Zeegers MP, Jenney ME, Walters SJ, Jenkinson C, Hawkins MM, *Health-status of adult survivors of childhood cancer: a large-scale population-based study from British Childhood Cancer Survivor Study. Int J Cancer*, 2007. **121**: p. 633-640.
71. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, Lu Q, Krull K, *Psychological status in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol*, 2009. **27**: p. 2396-2404.
72. Arden-Close E, Pacey A, Eiser C, *Health-related quality of life in survivors of lymphoma: a systematic review and methodological critique. Leuk Lymphoma*, 2010. **51**: p. 628-640.
73. Bolling T, Schuck A, Pape H, Rube C, Meyer FM, Martini C, Timmermann B, Asadpour B, Kortmann RD, Beck JD, Langer T, Paulides M, Konemann S, Willich N, *[Register for the evaluation of side effects after radiation in childhood and adolescence--first results]. Klin Pädiatr*, 2007. **219**(3): p. 139-45.
74. Stava CJ, Jimenez C, Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R, *Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. J Cancer Surviv*, 2009. **3**: p. 75-88.
75. Paulides M, Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Koscielniak E, Klingebiel T, Zimmermann R, Stachel D, Langer T, Beck JD, *Prospective evaluation of hepatitis B, C and HIV infections as possible sequelae of antineoplastic treatment in paediatric sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. Oncol Rep*, 2006. **15**(3): p. 687-91.
76. Raney RB, Anderson JR, Kollath J, Vassilopoulou-Sellin R, Klein NJ, Hey R, Glicksman AS, Wharam M, Crist WM, Maurer HM, *Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS)-III, 1984-1991. Med Pediatr Oncol*, 2000. **34**: p. 413-420.
77. Armstrong GT, L.W., Leisenring W, Yasui Y, Hammond S, Bhatia S, Neglia JP, Stovall M, Srivastava D, Robinson LL, *Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol*, 2011. **29**: p. 3056-3064.

78. O'Brien MM, Donaldson SS, Raymond RB, Whittemore AS, Link MP, *Second malignant neoplasms in survivors of pediatric hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy*. J Clin Oncol, 2010. **28**: p. 1232-1239.
79. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond and Y.Y. S, Inskip PD *Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort*. . J Clin Oncol, 2009 **27**: p. 2356-2362.

Verfahren zur Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Autoren

Thorsten Langer, Sonja Schuster, Jörn Dirk Beck; Erlangen, Gabriele Calaminus, Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen; Münster.

Mitglieder der Expertengruppe

S. Bielack (Stuttgart) (GPOH), J.D. Beck (GPOH), C. Bokemeyer (Hamburg) (DGHO), G. Calaminus (GPOH), H.G. Dörr (Erlangen) (APE), O. Gefeller (Erlangen) (GMDS), H. Jürgens (Münster) (GPOH), P. Kaatsch (Mainz) (GPOH, DMDS), A. am Zehnhoff-Dinnesen (Münster) (DGPP), T. Langer (Erlangen) (GPOH), R. Rossi (Berlin) (APN), C. Rübe (Homburg) (DEGRO, APRO), S. Schuster (Erlangen) (GPOH), L. Wojnowski (Mainz) (GPOH), E. Koscielniak (Stuttgart) (GPOH), N. Willich (Münster) (DEGRO, APRO).

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

APRO Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie

DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

APE Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie

APN Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Neurologie

GMDS Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)

DGPP Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie

Leitlinienkoordination

Ursula Creutzig (Hannover), Thomas Lernbecher (Frankfurt)

Aktualisierung 2013

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

Erste Fassung: 1997

Zweite Fassung: Oktober 2001

Dritte Fassung: Januar 2005

Vierte Fassung: August 2008

Fünfte Fassung: Juni 2013

Nächste Aktualisierung geplant: S3 Leitlinie in Planung

Erstellungsdatum:	Januar 1997
Überarbeitung von:	06/2013
Nächste Überprüfung geplant:	06/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online