

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie -
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

**Pädiatrische palliativmedizinische Versorgung
und präfinale Belastungen in der Kinderonkologie**

Eine retrospektive monozentrische Analyse

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Boenke, Ute

aus Unna / NRW

2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Boos

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Heuft

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Boos
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. G. Heuft

ZUSAMMENFASSUNG

Pädiatrische palliativmedizinische Versorgung und präfinale Belastungen

Eine retrospektive monozentrische Analyse

Ute Boenke, Unna

Noch wenig ist bekannt über die letzten Lebensmonate unheilbar an Krebs erkrankter Kinder in Deutschland. Bei aktuellen Heilungsraten von über 80% (Kaatsch, 2004) liegt ein Hauptaugenmerk der pädiatrisch-onkologischen Forschung bei den Überlebenden. Zunehmend rückt nun auch die palliativmedizinische Versorgung von Kindern in den Blickpunkt des Interesses. Die vorliegende Arbeit versucht die Erlebnisse und Erfahrungen dieser Patientengruppe näher zu beleuchten.

Grundlage der Arbeit bildet die retrospektive Analyse der Krankenakten von 99 der insgesamt 100 laut Patientenregister im Zeitraum von 1995 bis 2004 verstorbenen Patienten der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der WWU Münster. Hierzu wurden die durchgeführten Therapien sowie die Charakteristika und Lebensumstände in der Palliativphase und zum Todeszeitpunkt untersucht. Die Patienten wurden in 3 Diagnosegruppen eingeteilt: 42% Leukämien, Lymphome, MDS, 24% ZNS-Tumoren, 33% sonstige soliden Tumoren. Die mediane Erkrankungsdauer lag bei 1,7 Jahren. 19 Patienten verstarben in kurativer Therapie, 80 Patienten in palliativer Behandlung. 41% der Patienten führten individuelle kurative Heilversuche durch, bei 80% kam es dabei jedoch nicht zu einer Verlängerung der therapiefreien Überlebenszeit.

Insgesamt erhielten 80% der Patienten eine palliativ ausgerichtete Therapie. Ein hoher Anteil zytostatischer Therapien (69%) spiegelt den großen Bedarf auch in dieser Therapiephase wider. Die palliative Betreuung wurde in 88% der Fälle durch das UKM geleistet: es erfolgten Telefonkontakte sowie Ambulanzbesuche, bei 50% fanden zusätzlich Hausbesuche statt. Bei allen 99 Patienten der vorliegenden Arbeit wurden anhand der Aktenlage die Symptome in der Lebensendphase erfasst. Am häufigsten bestanden „Schmerzen“ (85%), neurologische Ausfallsymptome (33%) sowie Übelkeit und Erbrechen (25,7%). Eine valide Erfassung der Symptomkontrolle war hierbei retrospektiv nicht möglich. Zum Todeszeitpunkt waren 40% der Palliativpatienten in stationärer Behandlung, 60% Zuhause, 1% im Hospiz. Der Anteil Zuhause verstorbener Kinder stieg zeitgleich mit Verbesserung der ambulanten Versorgungsmöglichkeiten (Brückenteam) von 50% (1995-1998) auf 63% (2002-2004) an. Einem Großteil der Kinder konnte also bei ausreichender Betreuung und Hilfestellung für die Familie ein Versterben Zuhause ermöglicht werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2009

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1 Epidemiologie.....	3
2.2 Therapiekonzepte.....	7
2.2.1 Behandlung nach standardisierten Studienprotokollen.....	7
2.2.2 Individuelle Therapien.....	8
2.3 Definition und aktueller Stand der Palliativmedizin.....	10
2.3.1 Definition.....	10
2.3.2 Geschichte und Entwicklung.....	11
2.3.3 Palliativmedizin in Klinik, Lehre und Forschung.....	14
2.4 Grundlagen der pädiatrischen Palliativmedizin.....	16
2.4.1 Der Übergang von kurativen zu palliativen Therapien.....	16
2.4.2 Einbeziehung der Kinder in Therapieentscheidungen.....	18
2.4.3 Psychosoziale Betreuung und Lebensqualität.....	18
2.4.4 Symptomkontrolle.....	20
2.4.5 Todeskonzepte von Kindern.....	23
2.4.6 Begleitung der Familie nach dem Tod des Kindes.....	24
2.5 Aktuelle Situation an der WWU Münster.....	25
2.5.1 Struktur der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Münster...	25
2.5.2 Palliativmedizinische Versorgungsangebote.....	26
2.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	27
3. Methodik	29
3.1 Grundlagen der Datenerhebung.....	29
3.1.1 Übersicht über die erhobenen Daten.....	29
3.1.2 Definition der erhobenen Daten.....	31
3.2 Statistische Methoden.....	32
4. Ergebnisse	34
4.1 Beschreibung aller Patienten.....	34
4.1.1 Allgemeine Charakteristika.....	34
4.1.2 Diagnosen aller Patienten.....	35

4.2	Erfolgte Therapien.....	36
4.2.1	Allgemeine Charakteristika.....	36
4.2.2	Stammzelltransplantationen.....	38
4.2.3	Individuelle Heilversuche.....	39
4.2.4	Palliative Therapien.....	41
4.2.5	Vergleich individueller Heilversuche und palliativer Behandlung	46
4.3	Übergang von kurativen zu palliativen Therapien	48
4.3.1	Zeitpunkt des Therapie-Wechsels.....	48
4.3.2	Arzt-Patienten-Kommunikation.....	48
4.3.3	Organisation der Betreuung in der palliativen Phase.....	48
4.4	Lebensendphase und Tod.....	49
4.4.1	Hauptsymptome in der Lebensendphase.....	49
4.4.2	Aufenthaltsorte in der Lebensendphase.....	50
4.4.3	Patientenverfügungen.....	51
4.4.4	Todesumstände.....	51
4.4.5	Aufenthaltort zum Todeszeitpunkt	53
5.	Diskussion.....	56
5.1	Charakteristika aller Patienten.....	56
5.2	Therapien.....	58
5.2.1	Allgemeine Charakteristika und individuelle Heilversuche.....	58
5.2.2	Palliative Therapien.....	59
5.2.3	Vergleich verschiedener Therapieansätze.....	61
5.3	Übergang von kurativen zu palliativen Therapien.....	63
5.3.1	Zeitpunkt des Therapiewechsels und Arzt-Patienten-Kommunikation.....	63
5.3.2	Betreuung der Palliativpatienten.....	65
5.4	Lebensendphase und Tod.....	66
5.4.1	Symptomkontrolle in der Lebensendphase.....	66
5.4.2	Aufenthaltsorte in der Lebensendphase.....	69
5.4.3	Patientenverfügungen.....	70
5.4.4	Aufenthaltort zum Todeszeitpunkt und Todesumstände.....	71
6.	Zusammenfassung.....	74
7.	Literaturverzeichnis.....	75

Anhang

I.I	Ergänzungen zu Kapitel 4.2.1, Abb. 4.2.....	I
I.II	Ergänzung zu Kap. 4.2.3.....	XXIII
I.III	Abkürzungsverzeichnis.....	XXIV

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

In Deutschland erkranken laut dem Dt. Kinderkrebsregister jährlich etwa 1800 Kinder unter 15 Jahren an einer malignen Erkrankung, zu den häufigsten Diagnosen gehören dabei Leukämien (33,2%), ZNS-Tumoren (21,1%) sowie Lymphome (12,4%). Die Prognose dieser Erkrankungen hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich gesteigert, so dass aktuell ein Großteil der Patienten geheilt werden kann. Trotz einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 80% stellen maligne Erkrankungen jedoch immer noch die zweithäufigste Todesursache von Kindern in Deutschland dar. (Kaatsch P, Dt. Kinderkrebsregister, 2004).

Umfangreiche Forschungsaktivitäten in den letzten Jahrzehnten haben auf dem Gebiet der pädiatrischen Onkologie zu großen Fortschritten in der Therapie und zu einer Vielzahl verschiedener Behandlungsmöglichkeiten geführt. In kontrollierten Studien werden seit Jahrzehnten immer bessere und wirksamere Behandlungsmethoden entwickelt und unter Leitung der GPOH den betroffenen Kindern auf einer breiten Basis zugänglich gemacht. So werden derzeit in Deutschland über 90% der pädiatrisch-onkologischen Patienten bei Neudiagnose eines Malignoms nach speziell entwickelten Studienprotokollen der GPOH behandelt (Kaatsch P., Dt. Kinderkrebsregister, 2000). Erleiden diese Patienten im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung jedoch Rezidive, stehen nur noch in wenigen Fällen geeignete Studienprotokolle oder Leitlinien für eine Behandlung zur Verfügung. Das unterschiedliche Erscheinungsbild von Rezidiven, die sich daraus ergebenden verschiedenen Gesundheitsverfassungen und Prognosen der Patienten sowie die aufgrund der niedrigen Fallzahlen geringe Anzahl von potentiellen Studienteilnehmern erschweren die Entwicklung einheitlicher Therapiekonzepte.

Zudem stellt sich mit zunehmendem Fortschreiten der Tumorerkrankung die Frage nach der Zielsetzung der Behandlung: Sind kurative Therapieansätze noch sinnvoll oder sollte die weitere Behandlung eher palliativ ausgerichtet sein? Vor diesem Hintergrund müssen oftmals individuelle Therapiekonzepte für die betroffenen Patienten entwickelt werden. Einheitliche Leitlinien oder ausreichend gesicherte Behandlungsmethoden stehen dabei nur selten zur Verfügung. Eine einheitliche Evaluation der erfolgten Behandlung kann dadurch meist nicht stattfinden und verhindert die Übertragung der Ergebnisse auf größere Patientengruppen.

Neben der Verlängerung der Überlebenszeit rückt die verbleibende Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien immer mehr in den Mittelpunkt. Als Qualitätsindikatoren für eine gute Lebensqualität von Kindern in der Lebensendphase gelten unter anderem die erfolgreiche Symptomkontrolle, eine vorwiegend ambulante Betreuung der Patienten sowie ein Sterben im häuslichen Umfeld (Janssen et al, 2004, Tadmor et al, 2003; *„Nothing would have a greater impact on the quality of life of children with cancer than the dissemination and implementation of the current principles of palliative care, including pain relief and symptom control“*, zitiert aus: Cancer pain relief and palliative care in children, WHO 1998, p.8)

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse soll eine Übersicht bieten über die erfolgten kurativen und palliativen Behandlungen außerhalb einheitlicher Studienprotokolle der GPOH, die Patienten an der Klinik- und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Münster bis zu ihrem Tod durchlaufen haben.

Unter der Frage der verbleibenden Lebensqualität und den präfinalen Belastungen in der Palliativphase wurden sowohl medizinische als auch psychosoziale Aspekte der Palliativbehandlung erfasst. Dabei wurden insbesondere Daten zu den durchgeführten Therapien, den Hauptsymptomen, den Krankenhausaufenthalten in den letzten Lebensmonaten, dem Betreuungsort in der Lebensendphase sowie dem Sterbeort ermittelt. Aber auch die psychosoziale Betreuung spielte eine wichtige Rolle, wann wurde mit den Eltern über die palliative Behandlungssituation gesprochen und wie wurden die Kinder und ihre Familien in dieser Lebensphase betreut?

Grundlage für diese Auswertung bildete ein Patientenregister der Klinik- und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Münster. Anhand dieses Registers wurden sämtliche im Zeitraum von 1995 bis 2004 verstorbene Patienten ermittelt. Aus diesem aus 100 Patienten bestehenden Kollektivs konnten von 99 Patienten die Krankenakten systematisch eingesehen und ausgewertet werden.

2. Grundlagen

2.1 Epidemiologie

Die Ätiologie von Krebserkrankungen im Kindesalter ist noch weitgehend unbekannt. Grundlage für die epidemiologische Forschung auf diesem Gebiet bildet die möglichst genaue Beschreibung der Auftretenshäufigkeit und die Berechnung der jeweiligen Prognose im Zeitverlauf. In Deutschland kann dies durch das Deutsche Kinderkrebsregister in nahezu idealer Weise erfolgen (Kaatsch P, 2006). Die in diesem Kapitel verwendeten epidemiologischen Daten entstammen – soweit nicht anders vermerkt – aus dem Jahresbericht 2004 des Deutschen Kinderkrebsregisters.

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 1800 Kinder im Alter von 0-14 Jahren an Krebs. Die Wahrscheinlichkeit für ein neugeborenes Kind, innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre eine bösartige Erkrankung zu erleiden, beträgt somit 212/100.000 (0,2%), d.h. bei etwa jedem 470. Kind wird bis zu seinem 15. Geburtstag eine bösartige Krebserkrankung diagnostiziert. Weitere 200 Jugendliche erkranken pro Jahr im Alter von 15-17 Jahren.

Die häufigsten Diagnosen gehören dabei zur Gruppe der Leukämien (33,2%), der ZNS-Tumoren (21,1%) und der Lymphome (12,4%); häufigste Einzeldiagnosen waren die ALL (27,5%), das Astrozytom (9,6%) und das Neuroblastom (8,3%) (Zeitraum 1994 – 2003).

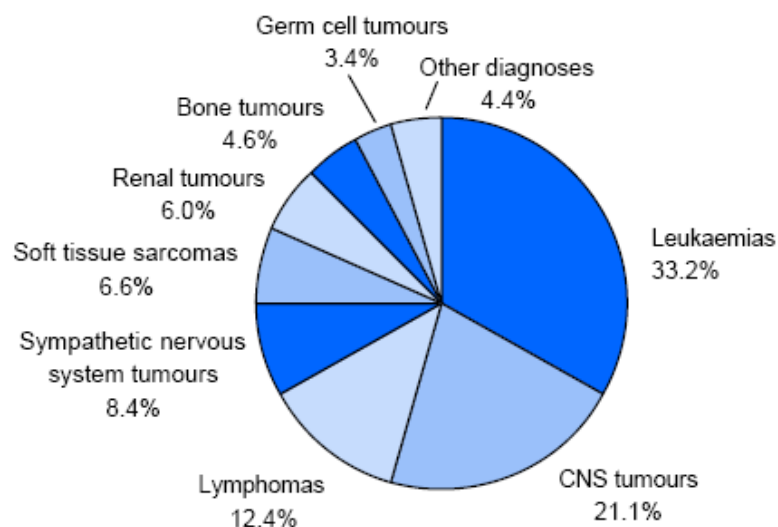


Abb 2.1 Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Diagnosegruppen (1994 – 2003, n=17.890) In: Kaatsch P, Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2004

Die Neuerkrankungsrate für Malignome insgesamt lag im Zeitraum von 1999 bis 2003 in Deutschland bei 14,4/100.000 Kindern, hierbei fand sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechts in allen Altersgruppen (sex-ratio insgesamt m : w = 1,2 : 1). Knapp ein Viertel der erkrankten Kinder (24,0 %) war zum Diagnosezeitraum unter einem Jahr alt, ein weiteres Fünftel (19,5%) erkrankte im Alter von 1 bis 4 Jahren (Zeitraum 1999 – 2003).

Ein Großteil der erkrankten Kinder kann heutzutage geheilt werden. Im Gesamtzeitraum von 1980 bis 2003 betrug die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Kindern unter 15 Jahren 68%, die Überlebenswahrscheinlichkeit insgesamt lag nach 5 Jahren bei 76% und nach 10 Jahren bei immerhin noch 72%. Dabei zeigten sich jedoch große Unterschiede in der Prognose bei den einzelnen malignen Erkrankungen. Eine der besten Prognosen besitzt das Retinoblastom mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 97%, demgegenüber weist die akute myeloische Leukämie (AML) lediglich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 49% auf (Diagnosezeitraum 1980 – 2003).

Diagnoses	Number of cases *	Probabilities							
		event-free survival				survival			
		3-	5-	10-	15-year	3-	5-	10-	15-year
Retinoblastoma	481	–	–	–	–	97	97	94	94
Hodgkin's disease	1663	89	87	85	84	97	96	94	93
Germ cell tumours	1104	83	80	79	76	91	89	88	86
Nephroblastoma	1966	81	80	80	79	88	87	86	85
Non-Hodgkin lymphoma	1985	80	79	78	77	84	83	82	81
Lymphoid leukaemia	9922	79	74	71	70	86	82	78	77
Astrocytoma	2452	73	70	64	60	79	76	73	69
Neuroblastoma	2733	62	59	58	57	71	67	64	63
Osteosarcoma	868	60	56	53	51	76	68	63	62
Rhabdomyosarcoma	1262	58	56	54	53	71	65	63	61
Ewing's sarcoma	658	62	57	54	53	72	64	59	59
Acute non-lymphocytic leukaemia	1819	45	43	41	40	53	49	47	45
Primitive neuroectodermal tumours	1536	54	49	43	41	62	56	48	44
All malignancies	32602	71	68	65	64	79	76	72	70

* : with follow up available

- : no data

Tab. 2.1: 3-, 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und Wahrscheinlichkeit rezidivfreien Überlebens für die häufigsten Diagnosen (1980 – 2003), In: Kaatsch P, Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2004

Dank Fortschritten in der Forschung, verbesserter Diagnostik und dem Einsatz multimodaler Therapiemethoden ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen. So nahm laut dem deutschen Kinderkrebsregister in den

letzten 20 Jahren die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von an einem Malignom erkrankten Kindern unter 15 Jahren von 72% (Diagnosezeitraum 1984 – 1988) auf 81% (Diagnosezeitraum 1999 – 2003) zu. Bei der ALL konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit im beschriebenen Zeitraum von 77% auf 87% erhöht werden, bei der AML von 40% auf immerhin 62%. Deutliche Therapiefortschritte konnten auch bei der Behandlung von Neuroblastomen erreicht werden, so stieg hier die 5-Jahres-Überlebensrate von 57% auf 77% an. Ein demgegenüber nur moderater Anstieg der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 66% auf 74% ließ sich im gleichen 20-Jahres-Zeitraum bei den ZNS-Tumoren verzeichnen.

Diagnoses	Year of diagnosis	Number of cases	Survival probabilities and 95%-confidence intervals			
			3-year	5-year	10-year	15-year
All malignancies	1984-1988	5735	76(75-77)%	72(70-73)%	68(67-70)%	67(65-68)%
	1989-1993	7642	79(78-80)%	76(75-77)%	73(72-74)%	71(70-72)%
	1994-1998	8961	83(82-84)%	80(79-81)%	77(76-78)%	75(74-76)%
	1999-2003	8929	84(84-85)%	81(80-82)%	78(77-79)%	76(74-77)%
Leukaemias	1984-1988	1973	76(74-78)%	70(68-72)%	66(64-68)%	65(62-67)%
	1989-1993	2608	80(79-82)%	78(76-79)%	74(73-76)%	72(71-74)%
	1994-1998	3007	85(83-86)%	81(80-83)%	78(77-80)%	77(75-78)%
	1999-2003	2933	86(85-87)%	83(81-84)%	80(78-81)%	78(76-80)%
Lymphoid leukaemias	1984-1988	1609	83(81-85)%	77(75-79)%	72(70-75)%	71(69-73)%
	1989-1993	2148	87(85-88)%	84(83-86)%	81(79-82)%	79(77-81)%
	1994-1998	2506	89(88-91)%	86(85-88)%	83(81-84)%	81(79-83)%
	1999-2003	2414	90(89-91)%	87(86-88)%	84(82-85)%	82(80-84)%
Acute non-lymphocytic leukaemias	1984-1988	302	44(38-49)%	40(35-46)%	39(34-45)%	38(32-43)%
	1989-1993	405	48(43-53)%	45(40-50)%	44(39-49)%	43(38-48)%
	1994-1998	443	62(57-66)%	59(54-63)%	57(52-62)%	56(50-61)%
	1999-2003	441	67(62-71)%	62(58-67)%	60(56-65)%	59(54-64)%
Lymphomas	1984-1988	633	87(85-90)%	86(83-88)%	85(82-88)%	85(82-88)%
	1989-1993	937	93(91-94)%	92(90-93)%	90(88-92)%	90(87-92)%
	1994-1998	1137	91(89-92)%	90(89-92)%	89(87-91)%	88(86-90)%
	1999-2003	1074	93(91-94)%	92(90-94)%	90(89-92)%	90(88-92)%
CNS tumours	1984-1988	1136	70(67-73)%	66(63-69)%	62(59-65)%	59(55-62)%
	1989-1993	1538	71(69-73)%	68(65-70)%	63(60-65)%	59(56-62)%
	1994-1998	1824	76(73-78)%	72(70-75)%	66(63-69)%	62(59-66)%
	1999-2003	1942	78(76-80)%	74(72-76)%	67(65-70)%	64(61-67)%
Neuroblastomas	1984-1988	438	60(56-65)%	57(53-62)%	56(51-60)%	55(50-60)%
	1989-1993	595	67(63-71)%	63(59-67)%	60(56-64)%	59(55-63)%
	1994-1998	770	82(79-84)%	77(74-80)%	73(70-77)%	72(68-75)%
	1999-2003	710	82(80-85)%	77(74-80)%	74(70-77)%	72(68-76)%

Tabelle 2.2 3-, 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten und 95%-Konfidenzintervalle für ausgewählte Diagnosen in 5-Jahres-Abschnitten (1984 – 2003). (Die weiß hinterlegten Werte sind konventionell geschätzt, die dunkel hinterlegten sind Hochrechnungen). In: Kaatsch P, Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2004

Weit schlechter sieht die Prognose dagegen bei rezidierten oder therapieresistenten Tumoren aus. So betrug in einer großen italienische Studie über Kinder mit einem ersten Rezidiv eines soliden Tumors (Ceschel et al, 2006) die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenschancen lediglich 38% bzw. 33%, die tumorfreien 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenschancen lagen bei 31% bzw. 27%. Auch hierbei zeigten sich wieder deutliche Unterschiede in der Prognose abhängig von der Art der Tumorerkrankung: Während an einem rezidierten Morbus Hodgkin erkrankte Kinder eine vergleichbar gute tumorfreie 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenschancen von 57% bzw. 49% aufwiesen, betrug diese bei Neuroblastomen lediglich 20% bzw. 18%, bei ZNS-Tumoren 26% bzw. 21% und bei Weichteilsarkomen 19%. Studien über kurative Therapieversuche bei rezidiertem Ewing-Sarkom bei Kindern und Jugendlichen ergaben 5-Jahres-Überlebenschancen zwischen 8% und 23%. (Shankar et al, 2003; Barker et al, 2005).

Die Therapiechancen bei einem ersten Rezidiv einer ALL liegen demgegenüber recht hoch, laut britischen Studien beträgt die 5-Jahres-Überlebenschancen für Kinder bei einem ALL-Erstrezidiv 56%, die tumorfreie Überlebenschancen 47% (Roy et al, 2005). Erleiden an ALL erkrankte Kinder jedoch ein zweites Rezidiv mit ZNS-Beteiligung, so wird bei extrem schlechter Prognose meist die Empfehlung zur ausschließlich palliativen Therapie gegeben (Morris et al, 2003).

Aktuell erliegen somit trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten immer noch ungefähr ein Viertel aller erkrankten Kinder ihrem Krebsleiden. Laut den Daten des Dt. Kinderkrebsregisters waren 5 bzw. 10 Jahre nach Diagnosestellung 24% bzw. 28% der betroffenen Kinder verstorben (Zeitraum von 1980 bis 2003). Mit einer Mortalität von 41,5/100.000 Kindern gehören Krebserkrankungen damit zu den häufigsten Todesursachen im Kindesalter.

Die Anzahl der dem Kinderkrebsregister gemeldeten Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung lag im Zeitraum von 1989 bis 1998 bei 3416 Kindern unter 15 Jahren, d.h. ca. 341 Kinder erlagen pro Jahr in Deutschland ihrem Krebsleiden. Von diesen Kindern verstarben 33,2% an einer Leukämie, 25,2% litten an einem ZNS-Tumor, 11,5% an einem Tumor des sympathischen Nervengewebes und 9,9% an einem Weichteilsarkom.

Diagnoses	Number of deaths		Mortality rates	
	Absolute	Relative (%)	Age-standard.	Cumulative
Leukaemias	1133	33.2	0.9	13.8
Lymphomas	189	5.5	0.2	2.3
CNS tumours	862	25.2	0.7	10.4
Sympathetic nervous system tumours	394	11.5	0.3	4.9
Retinoblastoma	4	0.1	0.0	0.1
Renal tumours	124	3.6	0.1	1.5
Hepatic tumours	43	1.3	0.0	0.5
Bone tumours	227	6.7	0.2	2.7
Soft tissue sarcomas	339	9.9	0.3	4.1
Germ cell tumours	61	1.8	0.1	0.8
Carcinomas	35	1.0	0.0	0.4
Others and unspecified	5	0.2	0.0	0.1
All malignancies	3416	100.0	2.8	41.5

Tab. 2.3 Anzahl der gemeldeten Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose aus der Gruppe der 1989 – 1998 gemeldeten Fälle unter 15 Jahren, altersstandardisierte und kumulative Mortalität (pro 100.000 Kinder in den Jahren 1989 – 1998) nach ICCC-Diagnosegruppen. In: Kaatsch P, Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2004

2.2 Therapiekonzepte

2.2.1 Behandlung nach standardisierten Studienprotokollen

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen zählt die Teilnahme an Therapieoptimierungsstudien heutzutage zum Standard. In Deutschland werden diese Studien von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) entwickelt, geleitet und ausgewertet. Die GPOH vertritt einen populationsbasierten Ansatz, d. h. sie hat es sich zum Ziel gesetzt, möglichst alle erkrankten Patienten im Rahmen einer Studie zu behandeln. Seit 1976 existieren zunehmend für fast alle Tumoren und Systemerkrankungen aufeinander folgende Studienprotokolle der GPOH, so dass aktuell über 90% der Kinder in Deutschland im Rahmen dieser Therapieoptimierungsstudien erfasst sind (Kaatsch P, Deutsches Kinderkrebsregister, 2000).

Die Behandlung pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen in Deutschland erfolgt prinzipiell zentralisiert in spezialisierten Zentren. So entfiel im Jahr 2003 die Therapie von mehr als 50% der neu erkrankten Kinder auf lediglich 16 Zentren in Deutschland (Kliniken mit Meldung von 40 oder mehr Neuerkrankungen pro Jahr an das Dt. Kinderkrebsregister, Kaatsch P, 2004).

Diagnoses	Acronyms of current clinical trials	Start (x) and duration of the trials (19..)																													
		70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
Lymphoid leukaemia	ALL-BFM	x						x			x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x
	COALL												x		x		x		x		x		x		x		x		x		x
	ALL-REZ BFM																														
Acute non-lymphocytic leukaemia	AML-BFM																														
Chronic myeloid leukaemia	CML-paed																														
Hodgkin's disease	HD																														
Non-Hodgkin lymphoma	NHL-BFM																														
CNS tumours	HIT																														
	HIT-GBM																														
	HIT-LGG																														
Neuroblastomas	NB																														
Nephroblastomas	SIOP93/GPOH																														
Hepatoblastomas	HB																														
Osteosarcomas	COSS																														
Ewing's sarcomas	EURO-EWING																														
Soft tissue sarcomas	CWS																														
Germ cell tumours	MAKEI																														
	MAHO																														
Malignant endocrine tumours	MET																														
Nasopharyngeal carcinomas	NPC																														
Langerhans cell histiocytosis	LCH																														
Myelodysplastic syndrome	MDS																														
Severe aplastic anaemia	SAA																														

Tab 2.4 Therapieoptimierungsstudien der GPOH und deren Laufzeit. In: Kaatsch P, Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2000

2.2.2 Individuelle Therapien

Im Gegensatz zur Ersttherapie stehen nach einem Rezidiv der malignen Erkrankung meist nur noch wenige standardisierte Behandlungsprotokolle zur Verfügung. Das unterschiedliche Erscheinungsbild von Rezidiven, die sich daraus ergebenden verschiedenen Gesundheitsverfassungen und Prognosen der Patienten, sowie die aufgrund der niedrigen Fallzahlen geringe Anzahl von potentiellen Studienteilnehmern erschweren die Entwicklung einheitlicher Therapiekonzepte wie sie in der Initialtherapie Anwendung finden. Zudem stellt sich mit zunehmendem Fortschreiten der Tumorerkrankung die Frage nach der Zielsetzung der Behandlung: Sind kurative Therapieansätze noch sinnvoll oder sollte die weitere Behandlung eher palliativ ausgerichtet sein?

Bereits im 15. Jh. n. Chr. beschäftigten sich römisch-katholische Gelehrte mit der Nutzen-Lasten-Abwägung medizinischer Therapien. So vertrat laut historischen Analysen aus den 50er Jahren (Gerald Kelly, S.J.; Daniel Cronin; entnommen aus Freyer, 1992) die römisch-katholische Kirche die These, dass eine ethische Verpflichtung existiere, dem Patienten jedwede Medikation, Therapie und Prozedur anzubieten, sofern sie eine realistische Hoffnung auf Heilung oder Nutzen biete und keine unnötige Belastung darstelle; der Arzt sei jedoch nicht verpflichtet, Maßnahmen anzuwenden, die keine realistische Hoffnung auf Heilung oder Nutzen bieten würden oder nur mit unnötiger Belastung durchgeführt werden könnten. Als unnötige Belastung wurden dabei übermäßige Leiden, Schmerzen,

psychische Belastungen oder andere Bedrängnisse des Patienten oder anderer betroffener Individuen, insbesondere der Familie, bezeichnet.

Die Kinderpsychoanalytikerin Anna Freud äußerte sich zu diesem Problem in den 70er Jahren wie folgt: „Für das Kind gibt es keine Unterscheidung zwischen den von der Erkrankung selbst auferlegten Leiden und den Leiden, die ihm von der Umwelt auferlegt werden, um die Krankheit zu heilen. Verständnislos, hilflos und passiv muss es beide Arten von Erfahrungen über sich ergehen lassen. Nicht selten sind die Leiden der zweiten Art diejenigen, die die größere affektive Bedeutung für spätere Nachwirkungen oder für die psychische Schädigung des Kindes in der Krankheitsphase haben.“ (aus: Freud, A. Die Rolle der körperlichen Krankheit im Seelenleben des Kindes, Handbuch der Kinderpsychoanalytik, Hrsg. G. Biermann, 1976). Ein Beispiel für ein derartiges Leiden, einhergehend mit oftmals deutlicher Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Kinder und deren Familien, sind Schmerzen. Diese werden nicht nur durch den Tumor selbst hervorgerufen, sondern auch durch die durchgeführte Diagnostik und Therapie. So beschreiben Ostgathe et al in einem Artikel über den aktuellen Stand der Schmerztherapie aus dem Jahr 2003, dass die häufigste Ursache für Schmerzen bei Kindern mit Krebs die schmerzhaften Interventionen (beispielsweise Knochenmarks- oder Lumbalpunktionen) oder auch Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie (z.B. oropharyngeale Mucositis) sind. Eine weitere Einschränkung der Lebensqualität entsteht, wenn die Kinder aus ihrem häuslichen Umfeld herausgenommen werden müssen und von Eltern(-teilen) und Geschwistern getrennt sind, z.B. im Rahmen einer stationären Chemotherapie. Eine gute Symptomkontrolle und auch psychologische Betreuung der Patienten und ihrer Familien in jeder Therapiephase zur Minimierung physischer und psychischer Beeinträchtigungen sind somit unabdingbar. Und bei jedem Patienten und in jeder Krankheitsphase muss ständig individuell die potentielle Effektivität der Therapie gegen die Einschränkung der Lebensqualität abgewogen werden: Ist die psychologische und physiologische Belastung des Patienten aufgrund des möglichen Therapieerfolges zu rechtfertigen? Ist dies nicht mehr der Fall, sollte die Therapie schnellstmöglich beendet werden (Gunnars B et al, 2001).

2.3 Definition und aktueller Stand der Palliativmedizin

2.3.1 Definition

Nach der Definition der WHO von 1990 versteht man unter der Palliativmedizin *„die aktive, ganzheitliche Behandlung von Patienten mit einer progredienten, weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer begrenzten Lebenserwartung zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf eine kurative Behandlung anspricht und die Beherrschung von Schmerzen, anderen Krankheitsbeschwerden, psychologischen, sozialen und spirituellen Problemen höchste Priorität besitzt.“* (frei übersetzt aus dem Englischen aus: *Cancer pain relief and palliative care, WHO, 1990*).

In Anlehnung an diese Definition der WHO formulierte die 1994 gegründete Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. das Anliegen der Palliativmedizin als Behandlung und Begleitung von Patienten mit einer nicht heilbaren, progredienten und weit fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung. Durch eine ganzheitliche Behandlung solle das Leiden umfassend gelindert und das Sterben als ein natürlicher Prozess angenommen werden. In einem multiprofessionellen Team basierend aus Ärzten und anderen Berufsgruppen, die sich mit der ambulanten und stationären Betreuung unheilbarer Kranker befassen, werde den Patienten und ihren Angehörigen bei der Krankheitsbewältigung geholfen und eine Verbesserung ihrer Lebenssituation ermöglicht. Ziel der palliativmedizinischen Versorgung sei ein Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitiges Erkennen, Einschätzen und Behandeln von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden, körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Die Palliativmedizin ist dabei eine eindeutige Absage an die aktive Sterbehilfe (Klaschik, 2000).

In Ergänzung zu der oben stehenden Definition der WHO von 1990, in der die Palliativmedizin als ganzheitliche Behandlung von Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium einer lebensbegrenzenden Erkrankung verstanden wird, beinhaltet die aktuelle Definition der WHO von 2002 auch die Einbindung palliativmedizinischer Konzepte bereits zu einem früheren Stadium der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung: *„Palliative care is applicable early in the course of illness, in conjunction with other therapies that are intended to prolong life, such as chemotherapy or radiation therapy, and includes those investigations needed to better understand and manage distressing clinical complications“* (zitiert nach Sepúlveda et al, 2002)

Im Jahre 1998 gab die WHO ein spezielles Handbuch für die palliativmedizinische Versorgung krebskranker Kinder heraus. Hier findet sich folgende Definition: *„Palliative*

care is the active total care of the child's body, mind and spirit, and also involves giving support to the family. It begins when cancer is diagnosed, and continues regardless of whether or not a child receives treatment directed at the disease. Health providers must evaluate and alleviate a child's physical, psychological, and social distress. Effective palliative care requires a broad multidisciplinary approach that includes the family and makes use of available community resources; it can be successfully implemented even if resources are limited. It can be provided in tertiary care facilities, in community health centres and even in children's homes" (zitiert aus: *Cancer pain relief and palliative care in children, Part I Comprehensive care for children with cancer, S.8, Zeile 16ff, WHO, Geneva 1998*). Zusätzlich verweist die WHO in ihrem Handbuch auf die individuelle Betreuung des Kindes sowie dessen Familie als einen der zentralen Punkte der Palliativmedizin: *„It is essential for health providers to recognize that children, their parents and their siblings will all react to a potentially fatal illness differently, according to their own personalities, past experiences and perception of the disease. To support and assist children effectively, it is important to know them and their families, their beliefs about life and death, and their current sources of emotional support. Such an approach is central to the concept of palliative care"* (zitiert aus: *Cancer pain relief and palliative care in children, Part I Comprehensive care for children with cancer, S.7, Zeile 18ff, WHO, Geneva 1998*).

2.3.2 Geschichte und Entwicklung

Die Entwicklung der palliativmedizinischen Versorgung ist eng mit der Entstehung von Hospizen verknüpft. Das Wort „Hospiz“ hat seinen Ursprung im Lateinischen „hospitium“ = Gastfreundschaft, Gast. Im Mittelalter wurden Hospize berühmt als von Mönchen errichtete Herbergen für Pilger an gefährlichen Wegpassagen und Wallfahrtsstätten. Aber auch als Unterkunft für Kranke und Schwache wurden Hospize schon im 12. Jahrhundert beschrieben.

Die ausschließliche Verbindung des Wortes Hospiz mit der Begleitung und Pflege Sterbender entstand im 19. Jahrhundert: 1842 eröffnete Jeanne Garnier ein erstes Hospiz in Lyon, unabhängig davon gründeten die „Sisters Charity“ 1879 in Dublin („Our Ladys Hospice“) und 1905 in London („St. Joseph Hospice“) Hospize für arme chronisch Kranke und Sterbende.

Als Basis für die heutige Hospizidee und Palliativmedizin gilt die Arbeit der Sozialarbeiterin, Krankenschwester und Ärztin Dr. Cicely Saunders in England. Motiviert durch persönliche Erfahrungen und ihre Arbeit im St. Joseph Hospice eröffnete sie 1967 das „St. Christopher's Hospice“ um umfassend auf die speziellen Bedürfnisse Schwerkranker und

Sterbender eingehen zu können. Zwei Jahre später kam ein ambulanter Hausbesuchsdienst zur Betreuung ambulanter Patienten hinzu.

Ihr Konzept breitete sich in den folgenden Jahren auf der ganzen Welt aus. 1974 kam es im St. Louis Hospital in New York zur Gründung des ersten „Hospital Support-Team“, im Jahre 1975 wurde im Royal Victoria-Hospital in Kanada die weltweit erste Palliativstation gegründet. Neben der stationären Pflege standen den Patienten auch ein Hausbetreuungsdienst und ein Hospital Consulting-Team zur Verfügung. Im gleichen Jahr entstand im St. Louis Hospice in Sheffield, Großbritannien, das erste „Day-Care-Centre“ für Palliativpatienten. Aus dieser Zeit stammt auch die Verwendung des Wortes „palliativ“ im Zusammenhang mit der Betreuung unheilbar Kranker („palliative care“), es leitet sich vom lateinischen pallium = der Mantel bzw. von palliare = mit dem Mantel bedecken, lindern ab.

In Deutschland eröffnete bereits im 18. Jahrhundert Pastor Fliedner, evangelischer Theologe, die Diakonissenanstalt Kaiserswerth in Düsseldorf im Sinne des heutigen Hospiz- und Palliativgedanken. Heute ist dieses Haus jedoch ein Akut-Krankenhaus der Maximalversorgung. Die erste moderne Palliativstation wurde 1983 mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe in Köln an der Klinik für Allgemeine Chirurgie durch Prof. Dr. Dr. h.c. Pichlmaier eröffnet. Zur umfassenden palliativen Behandlung, Forschung auf diesem Gebiet und Weiterverbreitung der Idee der Palliativmedizin entstand aus dieser Palliativstation heraus 1992 das durch die Deutsche Krebshilfe erbaute Dr. Mildred Scheel Haus. Im Jahre 2004 wurde in diesem Haus eine eigenständige Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin eröffnet, parallel dazu entstand an der Universitätsklinik Köln ein Lehrstuhl für Palliativmedizin.

Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) wurde 1994 mit dem Ziel der Etablierung der Palliativmedizin in Deutschland gegründet. Sie versteht sich sowohl als medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft als auch als Gesellschaft für alle Interessierten in palliativmedizinisch tätigen Berufsgruppen. Im Jahre 2005 zählte die DGP über 1100 Mitglieder und hatte bereits fünf wissenschaftliche Fachkongresse veranstaltet.

Im Jahre 2004 existierten in Deutschland 1310 ambulante Hospizinitiativen, 114 stationäre Hospize und 93 Palliativstationen (Zwischenbericht der Enquete-Kommission des Dt. Bundestages, 2005).

Pädiatrische Palliativmedizin

Die pädiatrische Palliativmedizin nahm 1982 mit der Gründung des ersten Kinderhospizes weltweit, dem „Helen-House“ in England, ihren Ursprung. Die Gründerin Frances Cominica, Nonne und Krankenschwester, wurde durch ihre Freundschaft mit dem tumor-kranken Mädchen Helen zur Einrichtung dieses Hospizes für Kinder und Jugendliche inspiriert. Aktuell (2008) ist die Zahl der Hospize speziell für Kinder mit lebenslimitierenden Erkrankungen in Großbritannien auf über 25 gestiegen, zusätzlich ist auch die ambulante Betreuung über speziell ausgerichtete Pflegedienste möglich.

In Deutschland gründeten betroffene Eltern 1990 den Deutschen Kinderhospizverein e.V. mit dem Ziel, Tod und Sterben von Kindern zu enttabuisieren und in der Öffentlichkeit bekannt zu machen sowie ambulante und stationäre Hospizangebote in Deutschland ins Leben zu rufen. Der deutsche Kinderhospizverein e.V. ist Mitglied in der inzwischen europaweit aktiven Dachorganisation ACT (Association for Children with Life-threatening or Terminal Conditions and their Families). Die ACT hat es sich zur Aufgabe gemacht, durch die Förderung der Kinderpalliativmedizin in Forschung und Weiterbildung die Betreuung betroffener Kinder und ihrer Familien zu verbessern sowie die Anliegen und Bedürfnisse ihrer Mitglieder mit einer einheitlichen Stimme in der Öffentlichkeit zu vertreten. Sowohl der deutsche Kinderhospizverein e.V. als auch die ACT bieten ein umfangreiches Informations- und Weiterbildungsprogramm für betroffene Familien und Fachpersonal an.

Das erste Kinderhospiz „Balthasar“ wurde 1998 in Olpe eröffnet, es folgten bis 2005 sechs weitere Hospize in Hamburg, Berlin, Syke, Wiesbaden, Gelsenkirchen und Düsseldorf. Zusätzliche Hospize und ambulante Versorgungsdienste sind in Planung.

Kinderhospize verstehen sich jedoch nicht als „Sterbehäuser“, stattdessen wollen sie Kindern mit lebenslimitierenden oder chronischen Erkrankungen und ihren Familien durch einen Aufenthalt im Hospiz Erholung ermöglichen und neue Kraft schenken. In der Kinderhospizarbeit gilt der Grundsatz „ambulant vor stationär“, d.h. zusätzlich zu dem stationären Betreuungsangebot in den Hospizen von max. 4 Wochen pro Jahr liegt der Schwerpunkt der Kinderhospizarbeit im ambulanten Bereich. Um die betroffenen Familien auch im häuslichen Umfeld adäquat begleiten zu können gibt es bisher ca. 15 ambulante Kinderhospizdienste, in denen sowohl ausgebildete Kinderkrankenschwestern als auch ehrenamtliche Helfer die betroffenen Familien begleiten. So kann in vielen Fällen eine Betreuung der Kinder in der häuslichen Umgebung und auch ein Sterben zu Hause

ermöglicht werden. Auch nach dem Tod, in der Trauerphase, erfolgt oftmals eine psychosoziale Begleitung der Familie.

2.3.3 Palliativmedizin in Klinik, Lehre und Forschung

Erstmals Eingang in die Lehrpläne findet die Palliativmedizin durch die neue ÄAppO von 2002. Im §28 Absatz 2 Satz 8 der Approbationsordnung für Ärzte (2002) wird als Lernziel gefordert, dass „[der Studierende] zu Hilfe und Betreuung auch bei chronisch und unheilbar Kranken sowie Sterbenden fähig ist.“ Trotzdem stellt die Palliativmedizin kein eigenes Fach dar und besitzt in den meisten universitären Curricula nur einen geringen Stellenwert. So gibt es in Deutschland derzeit nur wenige Lehrstühle für Palliativmedizin, der erste Lehrstuhl wurde 1999 an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn eingerichtet. Seit 2002 wird an der Rheinisch-Westfälisch-Technischen Hochschule in Aachen ein Lehrstuhl aus privaten Mitteln finanziert und 2005 erfolgte die Neugründung einer Professur für Palliativmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Köln.

Die Enquete-Kommission Ethik und Recht der Modernen Medizin des Deutschen Bundestages fordert in ihrem 2005 veröffentlichten Zwischenbericht zur Verbesserung der Versorgung Schwerstkranker und Sterbender in Deutschland durch Palliativmedizin und Hospizarbeit eine „Verbesserung der Aus-, Fort- und Weiterbildung der beteiligten Berufsgruppen, wobei der Einführung der Palliativmedizin als Pflichtlehrfach und Prüfungsfach für alle angehenden Mediziner [...] besondere Bedeutung zukommt.“ (S. 68). In der Begründung heißt es: „Die Integration der Palliativmedizin in die studentische Ausbildung verlief und verläuft sehr schleppend. [...] Grundlage für eine verbesserte ärztliche Versorgung schwerstkranker und sterbender Patienten in Deutschland ist eine tief greifende Integration der Palliativmedizin in die Ausbildung der Medizinstudenten. [...] Die Behandlung von belastenden Symptomen, die am Ende des Lebens auftreten können, die Kommunikation mit Schwerstkranken und Sterbenden und ihren Angehörigen und die Auseinandersetzung mit schwierigen Entscheidungen am Lebensende gehören zu den zentralen Kompetenzen eines Arztes.“ (S. 17ff; S.71).

Bereits 2003 erarbeitete die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. einen Gegenstandskatalog sowie Lernziele für Studierende der Medizin über die Grundlagen der Palliativmedizin. Ziel dieses Curriculums ist die verbesserte Versorgung schwerkranker Menschen durch „Erweiterung von Fachkenntnissen als auch durch Sensibilisierung [der

Studierenden] für die Angemessenheit diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen“ der Studierenden (S.3).

Die Anerkennung der Palliativmedizin als Bereichsbezeichnung ist in Deutschland erst seit kurzem möglich, 2003 wurde auf dem 106. Deutschen Ärztetag die (Muster-) Weiterbildungsordnung für die Zusatz-Weiterbildung Palliativmedizin verabschiedet. Sie setzt eine Facharzt-Anerkennung voraus, als Weiterbildungszeiten werden 12 Monate bei einem Weiterbildungsbefugten gemäß § 5 Abs. 1 Satz 2 oder anteilig ersetzbar durch 120 Stunden Fallseminare einschließlich Supervision sowie ein 40-Stunden-Kurs Weiterbildung gemäß § 4 Abs. 8 in Palliativmedizin gefordert.

Pädiatrische Palliativmedizin

Zur Förderung der Pädiatrischen Palliativmedizin in Deutschland initiierte die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2001 das Forschungsprojekt „Palliativmedizin und Therapie sowie ihre Evaluation in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie“ (PATE-Projekt, Leiter Dr. Boris Zernikow). Das Projekt beabsichtigt:

- „1. Strukturen und Inhalte der kinderonkologischen Palliativmedizin in Deutschland zu analysieren.
2. Empfehlungen zur Symptomkontrolle und psychosozialen Betreuung zu erstellen.
3. An zentraler Stelle Vorschläge für Organisation und Finanzierung der palliativen Versorgung vor Ort zu erarbeiten.
4. Daten zu erheben, die den Bedarf an Palliativmedizin in der pädiatrischen Hämatologie /Onkologie erheben und als Argumentationshilfe Kostenträgern gegenüber bei der Etablierung ambulanter Palliativprogramme einsetzbar sind.
5. Strukturen für die Erforschung der Lebensqualität in der Palliativphase zu schaffen.
6. Erprobung und Validierung des Dokumentationssystems „KernPäP“ sowie den PATE-Empfehlungen zur Symptomkontrolle und psychosoziale Betreuung.
7. Retrospektive Untersuchung medizinisch-pflegerischer und psychosozialer Aspekte während der Lebensendphase von Kindern und Jugendlichen mit Krebs.“

(zitiert aus: Wamsler C et al, *Ziele und Ergebnisse des PATE-Projektes*, <http://www.kinderklinik-datteln.de/pate.html>)

Im Oktober 2002 eröffnete die Vestische Kinderklinik Datteln unter Leitung von Dr. Boris Zernikow das erste Institut für Kinderschmerz und Pädiatrische Palliativmedizin in Deutschland. Neben der ambulanten und stationären Betreuung von Kindern mit akuten

und chronischen Schmerzen sowie in der Lebensendphase bietet das Institut insbesondere Weiterbildungsmöglichkeiten in der Palliativmedizin für Ärzte und Pflegepersonal an.

2.4 Grundlagen der pädiatrischen Palliativmedizin

2.4.1 Der Übergang von kurativen zu palliativen Therapien

Jede Therapieentscheidung ist ein individueller Prozess, der von den unterschiedlichen Erwartungen, Meinungen und Wünschen der beteiligten Personen abhängt. Dies führt immer wieder zu Konflikten zwischen Patienten, Eltern und behandelnden Ärzten. Die Spanne zwischen dem Zeitpunkt, an dem der Arzt die infauste Prognose des Kindes erkennt und dem Moment, an dem alle anderen Beteiligten den Eintritt des Kindes in eine palliative Therapiephase akzeptieren, kann sehr weit sein. Daraus ergibt sich das Dilemma, dass Eltern in manchen Fällen weiterhin aggressive, kurative Therapien verlangen, obwohl eine realistische Heilungschance nicht mehr besteht (Masera et al, 1999). Andere Eltern lehnen trotz Heilungschancen die von den Ärzten empfohlene Fortführung aggressiver Therapien ab, da sie diese als zu belastend für ihr Kind empfinden. Um solche Situationen zu vermeiden, ist ein guter Kontakt zwischen den Eltern und den behandelnden Ärzten und ausführliche Gespräche über die Erkrankung des Kindes und weitere Therapieoptionen von entscheidender Bedeutung. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Unsicherheiten sollte der Kinderarzt den Eltern die Prognose des Kindes und die Zeitspanne bis zum Tod realistisch vermitteln. Eine frühere Erkenntnis der Eltern über die palliative Situation ihres Kindes wirkt sich positiv auf die Lebensqualität des Kindes aus (Wolfe et al, 2000). Das Zulassen von Trauer, Wut und Enttäuschung kann den Eltern helfen, sich in der verbleibenden Zeit auf die Lebensqualität des Kindes als primäres Therapieziel zu konzentrieren (American Academy of Pediatrics, 2000).

Der Fall des Child B:

Ein gutes Beispiel über die unterschiedliche Vorstellungen von Eltern und Ärzten über „das Beste für das Kind“ in dieser schwierigen Behandlungsphase und mögliche Probleme in der Arzt-Patienten-Kommunikation stellt der in England in den 90-er Jahren in der Presse heftig diskutierte Fall des „Child B“ dar. Dabei handelte es sich um die 11-jährige Jaymee B., die, nach einem im Alter von 5 Jahren erfolgreich therapierten Non-Hodgkin-Lymphom, 9-jährig an einer AML erkrankte. Nach zwei Rezidiven der Leukämie – trotz

intensiver Chemotherapien und einer allogenen Stammzelltransplantation – sahen die behandelnden Kinderonkologen in London und Cambridge keinerlei Heilungschancen mehr und entschieden sich „in Jaymees Interesse“ für ein palliatives Behandlungskonzept. Dieses Vorgehen wurde von dem Vater jedoch abgelehnt, er empfand Jaymee als von den Ärzten im Stich gelassen und aufgegeben: „Every day she walks this earth is a source of embarrassment to those who wrote her off“, so Jaymees Vater später in einem Zeitungsinterview (Goodman, 1995). Er kontaktierte Spezialisten auf der ganzen Welt und forderte weitere kurativ ausgerichtete Therapieversuche und eine zweite Knochenmarktransplantation für Jaymee. Da die Finanzierung dieser experimentellen Therapien durch staatlichen Gelder jedoch abgelehnt wurde, verklagte der Vater die Gesundheitsbehörde (NHS) vor dem High Court und dem Appeal Court. Er warf den Autoritäten vor, allein aus Kostengründen auf weitere Behandlungen zu verzichten. Zwar bestärkten die Gerichte die Gesundheitsbehörde und die behandelnden Kinderonkologen in ihrer Entscheidung gegen weitere aggressive Behandlungen und betonten nochmals, dass bei dieser Entscheidung finanzielle Aspekte keine Rolle gespielt hätten, ein Verständnis oder eine Akzeptanz für das palliative Therapiekonzept konnte jedoch auch das Gericht bei dem Vater nicht erreichen. Jaymee selbst wurde – obwohl sowohl von den Ärzten als auch von der Familie als „sehr reif“ für ihre 9 Jahre bezeichnet – nicht in diese Diskussion miteinbezogen (Ham, 1999). Stattdessen erfuhr sie erst nach Monaten, dass es sich bei dem in der Presse so stark diskutierten Fall des Child B um sie selbst handelte.

Durch einen anonymen Spender finanziert, erhielt Jaymee schließlich im privaten Sektor erneute Chemotherapien und weitere experimentelle, kurativ ausgerichtete Behandlungen. So konnte durch eine Donorlymphozyten-Spende der Schwester kurzfristig eine erneute Remission der AML erreicht werden. Auf eine erneute allogene Knochenmarktransplantation wurde jedoch auch hier durch die Ärzte verzichtet. Im May 1996, ein Jahr nach der Ablehnung weiterer kurativer Therapien durch die staatliche Gesundheitsbehörde, verstarb Jaymee 11-jährig an den Komplikationen ihrer experimentellen Behandlung.

Die oben beschriebenen Ereignisse warfen im weiteren Verlauf vielfältige Fragen zur Arzt-Patienten-Kommunikation auf: Beide Parteien wollten durch ihren Handlungen nur das Beste für das Kind erreichen und konnten doch zu keiner gemeinsamen Entscheidung kommen. Was war in der Kommunikation falsch gelaufen, dass die Entscheidungen über weitere Therapien eines erkrankten Kindes letztlich in aller Öffentlichkeit in der Boulevard-Presse diskutiert wurden? Wieso musste ein Gericht über etwas urteilen, was letztendlich in

einem Vertrauensverhältnis zwischen dem Patienten, seiner Familie und den behandelnden Ärzten entschieden werden sollte? (Ham, 1999, Entwistle, 1996, Goodman 1995).

2.4.2 Einbeziehung der Kinder in Therapieentscheidungen

In den letzten Jahrzehnten hat man erkannt, dass die noch in den 70er Jahren vertretene Meinung, man sollte mit den Kindern nicht über ihre Erkrankung und Prognose reden, grundlegend falsch ist. Von Eltern und Pflegepersonal unverstanden, reagierten diese Patienten nicht selten mit aggressivem Verhalten, Depressionen oder Sprachverweigerung (Beale et al, 2005; Niethammer, 2003). Viele Kinder ahnen bereits sehr früh, wie es um sie steht, sie sind besonders sensibel für die Zwischentöne bei den Gesprächen, spüren die Ausflüchte und sehen die Enttäuschung in den Gesichtern von Pflegepersonal und Eltern. Der Wunsch vieler Erwachsenen, die Kinder in schwierigen Situationen beschützen und sie durch das Verschweigen schlechter Nachrichten schonen zu wollen, ist somit kontraproduktiv. Dieses Verhalten schürt bei den Kindern lediglich Zukunftsängste und ruft ein Gefühl des Verlassenseins hervor (Beale, 2005). Werden dagegen möglichst schon zu Beginn der Erkrankung die Diagnose und wichtige Behandlungsschritte auch mit dem Kind offen und ehrlich besprochen, so schafft dies ein Vertrauensverhältnis zwischen den behandelnden Ärzten und ihren kleinen Patienten. Es hilft dem Kind, die Krankheit zu verarbeiten und die Therapien überschaubarer und planbarer machen zu können, muss es doch nicht befürchten, von schlechten Nachrichten verschont oder angelogen zu werden. So schlägt Niethammer vor, mit den Kindern einen Art „Behandlungsvertrag“ abzuschließen, in dem die folgenden Regeln erläutert werden: „(1) Du darfst immer alles wissen, auch wenn es noch so schlimm für dich ist. (2) Wir werden niemals lügen. (3) Wir werden immer versuchen, dich und deine Eltern mit euren Problemen nicht alleine zu lassen. (4) Du wirst nie auch nur einen Tag grundlos in der Klinik bleiben müssen.“ (zitiert aus: Niethammer, 2003, S. 167)

2.4.3 Psychosoziale Betreuung und Lebensqualität

Im Gegensatz zur kurativen Therapie, in der die Bekämpfung der Grunderkrankung im Vordergrund steht, ist das Hauptziel der palliativen Behandlung dem Kind und seiner Familie eine möglichst hohe Lebensqualität in der ihnen verbleibenden Zeit zu ermöglichen. Auch nach Eintritt in die palliative Phase verbleibt den Patienten meist noch

eine bedeutsame Lebenszeit; obwohl kurative Therapieoptionen nicht mehr offen stehen, können palliative Therapien die Überlebensdauer um Monate oder Jahre verlängern (Tadmor et al, 2003). Die Behandlung in dieser Phase sollte individuell auf die Wünsche und Bedürfnisse der Patienten und ihrer Familien abgestimmt sein: „*The goal is to add life to the child's years, not simply years to the child's life*“ (zitiert aus: American academy of pediatrics, 2000, S.353).

Die meisten Kinder und ihre Eltern möchten Krankenhausaufenthalte während der Palliativphase vermeiden, sie wünschen sich, die verbleibende Zeit gemeinsam in der vertrauten Umgebung mit Familie und Freunden zu verbringen. Dies wirkt sich optimal auf die Lebensqualität des Kindes aus, da es seine Mobilität und Autonomie so weit wie möglich erhalten kann (Tadmor et al., 2003). Um eine adäquate Versorgung in der häuslichen Umgebung zu gewährleisten, muss jedoch eine kontinuierliche Unterstützung der Eltern durch medizinisches und psychologisches Personal gegeben sein und den Eltern ermöglicht werden, auch kurzfristig in Problemsituationen das Kind wieder ins Krankenhaus bringen zu können (Tadmor et al., 2003). Durch regelmäßige Telefonkontakte und / oder Hausbesuche sollte ein enger Kontakt zu dem Kind und seiner Familie gehalten werden, so dass nicht das Gefühl entsteht, mit der Situation allein gelassen und aufgegeben worden zu sein (Masera et al., 1999). So betont die Schweizerin Eva Bergsträsser bei einer ambulanten Versorgung im häuslichen Bereich die Wichtigkeit einer guten Absprache zwischen den behandelnden Berufsgruppen und den Eltern. Folgende Berichte und Informationen sollten zur Verfügung gestellt und besprochen werden:

- „1. Ärztlicher Bericht über Krankheit, Prognose und aktuelle Behandlung.
2. Ärztliche Angaben zu Reanimationsmaßnahmen.
3. Behandlungsplan: Verordnungen zu den wichtigsten Symptomen mit Stufenschema, v. a. Schmerzmedikation.
4. Pflegeplan: Dekubitusbehandlung, Mundpflege, Abführmaßnahme usw. (die Wünsche des Kindes werden berücksichtigt!).
5. Notfallplan: Was sollen die Eltern tun, wenn etwas Unvorhergesehenes eintritt?
6. Betreuungsteam mit Zuständigkeiten, Erreichbarkeit, Vertretungen, Telefonnummern.
7. Indikation zu Hospitalisation.
8. Was ist zu tun, wenn das Kind gestorben ist?“

(Zitiert aus: Bergsträsser E, 2004, S. 55)

2.4.4 Symptomkontrolle

Die effektive Symptomkontrolle spielt als einer der Haupteinflussfaktoren der Lebensqualität besonders in der Palliativbetreuung und während der Lebensendphase eine große Rolle. Schmerzen sind eines der häufigsten und von dem an Krebs erkrankten Kind und seiner Familie am meisten gefürchteten Symptome. Exemplarisch sei im Weiteren deshalb die pädiatrische Schmerztherapie als ein wichtiger Bestandteil der pädiatrisch-onkologischen Palliativmedizin näher beschrieben.

Pädiatrische Schmerztherapie:

Während ihrer Krebserkrankung erleben Kinder verschiedene Arten von Schmerzen: Während kurativer Therapien stehen oftmals Schmerzen durch diagnostische Eingriffe, therapeutische Maßnahmen und die Zytostatika-Therapie im Vordergrund, hierbei handelt es sich meist um akute Schmerzen, die durch eine adäquate, schnell wirksame Schmerztherapie gut behandelbar sind. In der Lebensendphase dagegen wird auf invasive Prozeduren und aggressive Therapien möglichst verzichtet, hier spielen tumorbedingte Schmerzen durch die Infiltration des Tumors und seiner Metastasen in Nachbargewebe und die dadurch bedingte Kompression von Nerven und Reizung von Schmerzrezeptoren eine große Rolle. Pathophysiologisch kann man dabei zwei Schmerztypen unterscheiden, während Nozizeptorschmerzen durch eine direkte Irritation von somatischen oder viszeralen Schmerzrezeptoren entstehen, kommen neuropathische Schmerzen durch eine Kompression oder Irritation zentraler und peripherer Nerven zustande (Klaschik, 2000).

Für eine effektive Schmerztherapie ist neben der Kenntnis der biologischen Ursache der Schmerzen auch die Beurteilung der psychischen Situation des Kindes unerlässlich. Je nach Alter kann das Kind seine Schmerzen noch nicht adäquat äußern, so können Kleinkinder ab 2 Jahren zwar angeben, dass sie Schmerzen haben und diese evtl. auch bereits lokalisieren, vor dem 5. Lebensjahr ist eine genauere Beschreibung der Art und des Ausmaßes dieser Schmerzen jedoch unmöglich. Ältere Kinder verschweigen unter Umständen ihre Schmerzen aus Angst vor negativen Konsequenzen, wie erneuten Krankenhausaufenthalten, oder um schmerzhaften Prozeduren, wie z.B. der intramuskulären Injektion von Morphinen, zu entgehen (McGrath et al, 1996). Eltern und Pflegenden sind somit oftmals darauf angewiesen, anhand des Verhaltens des Kindes auf dessen Schmerzlevel zu schließen. So können abweisendes Verhalten gegenüber Bezugspersonen, Desinteresse für die Außenwelt, Bewegungsarmut eines Körperteils oder Berührungsempfindlichkeit Hin-

weise darauf geben, dass das Kind Schmerzen erleidet (Suc A. et al, 2000). Die Schmerzwahrnehmung des Kindes wird zudem durch die reziproke Beziehung zwischen Schmerzen und Angst beeinflusst, so kann einerseits durch Schmerzen Angst hervorgerufen werden und andererseits kann Angst vorhandene Schmerzen verstärken (McGrath et al, 1996).

Einen effektiven Ansatz der medikamentösen Schmerztherapie bei Kindern bietet das 1998 im WHO-Manual „*Cancer pain relief and palliative care in children*“ veröffentlichtes Stufenmodell („analgesic ladder“). Die erste Stufe dieses Schemas bildet die Behandlung milder Tumorschmerzen durch ein nichtopioidhaltiges Analgetikum, Mittel der Wahl für die Behandlung von Kindern ist dabei Paracetamol. Ist diese Therapie nicht ausreichend, wird in der zweiten Stufe (moderate Tumorschmerzen) zusätzlich die Gabe von schwachen Opioiden empfohlen, Mittel der Wahl für Kinder in dieser Gruppe ist Codein. Die dritte und letzte Stufe des WHO-Schemas stellt die Therapie schwerer Tumorschmerzen dar, hier wird die Gabe starker Opioide empfohlen, Leitmedikament ist für Kinder das Morphin. Ist durch ein verabreichtes Medikament keine effektive Schmerzlinderung mehr zu erreichen, sollte statt der Gabe eines anderen Medikaments der gleichen Klasse immer zu einem Medikament mit einer höheren analgetischen Potenz gewechselt werden, also die nächste Stufe der „analgesic ladder“ beschriftet werden. Zusätzlich können bei Bedarf in allen Stufen sogenannte „Adjuvantien“ (Antidepressiva, Antiepileptika, Neuroleptika u.a.) eingesetzt werden. Sie helfen bei der Schmerzlinderung, heben die Stimmung, verringern Ängste oder reduzieren Nebenwirkungen anderer verabreichter Schmerzmittel.

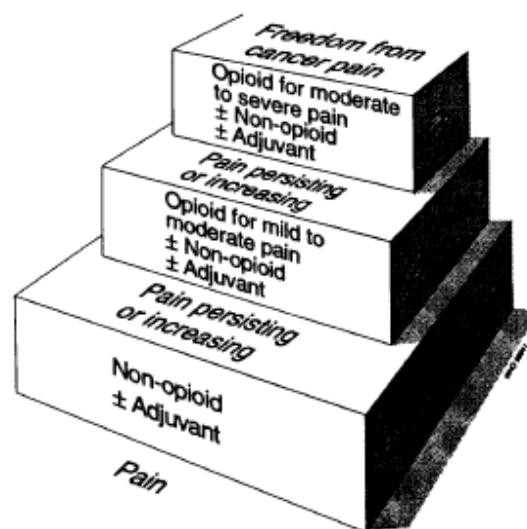


Abb 2.2 „Analgesic ladder“ aus: *Cancer pain relief and palliative care in children*, WHO, 1998, p. 25

Ein weiterer Grundsatz der Schmerztherapie laut diesem WHO-Schema ist die Gabe der Analgetika nach einem festen Zeitschema, „by the clock“. Dadurch kann, bei insgesamt niedrigerem Verbrauch an Schmerzmitteln als bei einer reinen Bedarfsgabe, eine dauerhafte Schmerzfreiheit des Kindes erreicht und ihm die Angst vor wiederkehrenden Schmerzen genommen werden. Für zusätzliche Schmerzsitzen sollten Boli eines schnellwirksamen Analgetikums verabreicht werden. Bei der Verordnung von Schmerzmitteln für Kinder sollte stets die einfachste, sicherste, effektivste und am wenigsten schmerzhafteste Art der Gabe gewählt werden, („by the appropriate way“, WHO, 1998). Dies ist meist die orale Verabreichung, da sie gut steuerbar und billig ist und keine invasiven Prozeduren oder Technologien erfordert (Collins JJ, 2001). Dosierungen und Therapieintervalle müssen dabei individuell auf das Kind abgestimmt werden („by the child“, WHO, 1998), hierbei ist eine regelmäßige Kontrolle des Zustandes des Kindes und evtl. eine Dosisanpassung der Schmerzmedikation unerlässlich.

Wurde eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika verordnet, so müssen evtl. auftretende Nebenwirkungen ebenfalls adäquat behandelt werden. Ein häufiges Problem bei der Verabreichung von Opioiden stellt die chronische Obstipation dar, hier wird die prophylaktische Gabe von Laxanzien empfohlen (WHO, 1998). Weitere individuell behandlungsbedürftige Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Atemdepression, Juckreiz, Verwirrtheit und Halluzinationen, Myoklonus oder Schläfrigkeit (Klaschik, 2000, WHO 1998). Neben einer analgetischen Therapie nach dem WHO-Stufenschema können - je nach Art der Krebserkrankung - auch eine palliative Chemo- oder Strahlentherapie zur Linderung der Schmerzen beitragen. Bestehen Schmerzen durch Knochenmetastasen auch nach der Optimierung der Kombinationstherapie von starkem Opioid plus Nichtopioid-Analgetikum (gemäß WHO Stufe III), so kann die Strahlentherapie eine Linderung bewirken. Bei an Neuroblastom erkrankten Kindern hat sich zudem eine gute analgetische Potenz der Therapie mit ¹³¹J-MIBG gezeigt (Kang et al, 2003).

Wird eine gute Symptomkontrolle sowie eine kontinuierliche Betreuung bis zum Tod gewährleistet, so wird auch der Wunsch nach einer aktiven Sterbehilfe nur in extremen Ausnahmefällen geäußert. Diese von den Eltern vorgebrachte Bitte sollte man vielmehr als Hilferuf verstehen, sie ist Zeichen einer Überforderung der Eltern mit der Situation und erfordert eine intensivere Betreuung und Beistand durch ein psychologisch-medizinisches Team. Denn der eigentliche Wunsch ist die Linderung der Beschwerden des Kindes und nicht dessen Tod (Suc et al., 2000; AAP, 2000).

2.4.5 Todeskonzepte von Kindern

Gerade im Übergang von kurativen zu palliativen Therapien und in der Lebensendphase ist ein offenes und ehrliches Verhältnis zwischen Kindern, Eltern und medizinischem Personal von großer Bedeutung. Altersgerechte Gespräche mit den Kindern und insbesondere die Beantwortung drängender Fragen wie „Wie ist das Sterben?“, „Wird es weh tun?“ oder „Was kommt danach?“, sollten vom medizinischen Personal in Absprache mit den Eltern so offen wie möglich beantwortet werden (Niethammer, 2003). Dabei müssen natürlich der Entwicklungsstand des Kindes und seine Konzepte vom Tod individuell berücksichtigt werden. Nach der klassischen Entwicklungstheorie nach Piaget können Kinder vor dem 11. – 16. Lebensjahr die Irreversibilität des Todes nicht komplett verstehen (siehe Tab 2.5).

Alter (Jahre)	Todeskonzept
Geburt bis 2	Der Tod wird als Trennung oder Verlassen sein erlebt. Protest und Verzweiflung über das Fehlen der Bezugsperson. Kein kognitives Verständnis vom Tod.
2 bis 6	Der Tod ist reversibel und temporär. Der Tod ist personifiziert und wird oftmals als Bestrafung angesehen. Magischer Glaube, dass Wünsche wahr werden können.
6-11	Zunehmendes Bewusstwerden der Irreversibilität und Finalität. Der eigene Tod oder Tod geliebter Personen ist schwierig zu verstehen. Konkrete Argumentationsfähigkeit, Erkennen von Ursache und Wirkung.
Älter als 11	Der Tod ist irreversibel, universell und unvermeidlich. Alle Leute und auch man selbst müssen sterben, letzteres jedoch in ferner Zukunft. Abstrakte und philosophische Beweisführung.

Tab. 2.5 Übersicht über die Todeskonzepte von Kindern
(Übersetzt aus: American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. The pediatrician and childhood bereavement. *Pediatrics*. 2000; 105:445-7)

Verschiedene Autoren beschreiben jedoch, dass an Krebs erkrankte Kinder durch ihre Erfahrungen ein oftmals im Vergleich zu ihrer Altersgruppe vorgereiftes Verständnis von Krankheit und Tod besitzen und bereits in sehr jungen Jahren Konzepte vom Tod

entwickeln (Wolfe et al, 2002; Beale et al, 2005, Niethammer, 2003). So können laut Beale (2005) bereits Kinder im Alter von 3 bis 4 Jahren zu anstehenden Therapieentscheidungen entsprechend beitragen.

Auch in zahlreichen Gesprächen kann man den Kindern natürlich nicht alle Ängste nehmen, aber man kann sie in einem Punkt bestärken: Dass sie nicht allein sein werden, wenn der Sterbezeitpunkt kommt. Und auch die Eltern muss man in dieser Situation bestärken, ihre Ängste nehmen und ihnen Kraft geben, die Lebensendphase so intensiv wie möglich mit dem Kind zu erleben. So kann die Familie von dem Kind Abschied nehmen, und das Kind wird in der Versicherung bestärkt, dass es auch nach seinem Tod nicht vergessen wird und sein Andenken in der Familie immer gewahrt werden wird (Niethammer, 2003).

2.4.6 Begleitung der Familie nach dem Tod des Kindes

Der Verlust eines Kindes ist eine Erfahrung, die Eltern noch Jahre später belasten kann. Eltern krebskranker Kinder müssen oftmals zusätzlich die Erlebnisse in der Lebensendphase, das psychische und physische Leiden des Kindes, verarbeiten (Kreicbergs et al, 2005). Ebenfalls als einen belastenden Faktor in der Trauerphase empfinden Eltern einen unzureichenden Kontakt mit dem medizinischen Personal nach dem Tod des Kindes (Kreicbergs et al, 2005). Ein persönlicher Brief des behandelnden Arztes oder dessen Teilnahme an der Beerdigung des Kindes kann deshalb für die Eltern in dieser Phase heilsam sein (AAP, 2000). Ein Kontakt mit der Familie an besonders belastenden Tagen wie Weihnachten, der Geburtstag oder der Todestag des Kindes für mindestens zwei Jahre wird von den Eltern meist willkommen geheißen und als Beweis für eine kontinuierliche Betreuung auch nach dem Tod des Kindes gesehen (Tadmor et al., 2003; Masera et al, 1999). Einige Zeit nach dem Tod des Kindes sollte der Familie zudem die Möglichkeit gegeben werden, mit Ärzten und Pflegepersonal erneut über die Erkrankung und den Tod des Kindes zu sprechen (Massera et al, 1999; Tadmor et al, 2003; Wolfe et al, 2002). Die Klärung bestehender medizinischer Frage und die gemeinsame Erinnerung an die letzte Lebensphase des Kindes sind für die Eltern oftmals wichtige Voraussetzung, um Trauerarbeit leisten zu können. Auch dem medizinischen Personal ermöglicht ein solcher Austausch mit den Eltern, die eigene Trauer zu begrenzen (Kochendörfer, 2002; Wolfe et al, 2002). Eine sorgfältige Auswahl des Zeitpunktes, des Gesprächsortes und des Gesprächsrahmens ist dabei entscheidend für die Annahme dieses Angebots durch die

Eltern. Für viele Eltern ist die Rückkehr an den Ort, an dem ihr Kind bis zu seinem Tod behandelt wurde, sehr schwierig oder unmöglich. (Tadmor et al. 2003, Zuc et al, 2000). Oftmals kommen Mütter und Väter auch mit unterschiedlichen Motivationen zum Nachgespräch oder zeigen völlig verschiedene Arten der Verarbeitung ihrer Trauer (Kochendörfer, 2002).

Auch die Betreuung der Geschwister darf nicht vernachlässigt werden. Sie fühlen sich unter Umständen vernachlässigt und sind wütend oder eifersüchtig auf die besondere Aufmerksamkeit, die dem kranken Kind zukommt; gleichzeitig leiden sie jedoch unter Schuldgefühlen aufgrund dieser Empfindungen. Auch können Sie unter dem Eindruck stehen, Schuld an der Erkrankung des Geschwisterkindes zu sein oder befürchten, ebenfalls zu erkranken (Friedrichsdorf et al, 2005). Durch den Tod des Bruders bzw. der Schwester erleben sie nicht nur den Verlust eines engen Vertrauten sondern auch massive Veränderungen im Familienklima: Während sie in der Erkrankungsphase des Geschwisterkindes meist zurückstehen müssen, rücken sie nach dessen Tod plötzlich von der zweiten Stelle in den Mittelpunkt. Je nach Alter erfassen und verarbeiten sie den Tod und die veränderte familiäre Situation während und nach der Erkrankung des Geschwisterkindes unterschiedlich (siehe Kap. 2.4.5). Psychologische Hilfe in Form von psychologischen Gruppen- oder Einzelgesprächen sollten angeboten werden, um darauf speziell eingehen zu können. (Kochendörfer, 2002).

Nach einer Studie von Friedrichsdorf et al (2005) über den Status Quo der pädiatrischen Palliativmedizin aus dem Jahr 2000 bieten fast drei Viertel der Kinderkrebstationen in Deutschland eine psychosoziale Betreuung für Eltern nach dem Tod des Kindes an, 51% der Stationen ermöglichen auch eine Begleitung der Geschwisterkinder in Form von Trauergruppen, Selbsthilfegruppen oder individuellen Gesprächen.

2.5 Aktuelle Situation an der WWU Münster

2.5.1 Struktur der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Münster

Die Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie wurde 1973 als selbständige Klinik des Zentrums für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Münster eingerichtet, Direktor ist seit 1991 Prof. Dr. Heribert Jürgens.

Nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters von 2004 ist die Klinik das größte Zentrum zur Behandlung maligner Systemerkrankungen und bösartiger solider Tumoren im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. Die Klinik beteiligt sich an den von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) strukturierten bundesweiten Therapiestudien und trägt bei einigen Studien die Koordinationsverantwortung.

Der Klinik stehen aktuell (2006) eine Bettenstation mit 18 Betten, eine Ambulanz und Tagesklinik mit 12 Betten sowie 4 Räume auf der Infektionsstation der Kinderklinik zur Verfügung. Zusätzlich können ein Drittel der Kapazitäten des gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik geführten Zentrums für Knochenmarktransplantation (insgesamt 10 Betten) genutzt werden.

2.5.2. Palliativmedizinische Versorgungsangebote

Die palliativmedizinische Betreuung von Kindern mit lebenslimitierenden Erkrankungen und deren Familien erfolgt am Universitätsklinikum Münster durch das interdisziplinäre Brückenteam. Dieses Team besteht aus Kinderkrankenschwestern, Kinderärzten sowie psychosozialen Mitarbeitern, die die betroffenen Kinder und ihre Familien ambulant und stationär begleiten. Ziel der Betreuung ist es dabei, eine möglichst hohe Lebensqualität der jungen Patienten zu erreichen, Krankenhausaufenthalte zu verkürzen bzw. zu vermeiden und die Betreuung im häuslichen Umfeld zu optimieren. Hierzu hilft das Brückenteam den Eltern bei der Organisation der Pflege und der Koordinationen der beteiligten Helfer und Therapeuten vor Ort und in der Klinik, führt ärztliche Untersuchungen durch, Kontrollen der Medikamenteneinstellungen und pflegerische Beratungen. Bei Bedarf erfolgen regelmäßige Hausbesuche und ein 24-Stunden-Notruf-Dienst ermöglicht den Patienten und ihren Familien die Kontaktaufnahme bei jeglichen Fragen und Problemen.

Seinen Ursprung nimmt das Brückenteam mit der Einrichtung einer halben Kinderkrankenschwesterstelle zur ambulanten palliativmedizinischen Versorgung in der Kinderonkologie durch den Förderverein für krebskranke Kinder im Jahr 1995. In den Jahren 2003/2004 können durch Fördermittel zwei weitere Kinderkrankenschwestern eingestellt und somit das „Brückenteam“ gegründet werden. Konsiliarisch wird es von ärztlicher Seite seit 2002 durch Dr. Boris Zernikow betreut. Seitdem wird das Team stetig vergrößert, das palliativmedizinische Versorgungsangebot optimiert und für die gesamte Kinderklinik geöffnet. Aktuell (2007) gehören zu dem interdisziplinären Team zwei Ärzte,

eine Diplom-Pädagogin sowie fünf Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerinnen. Einige Mitglieder des Teams besitzen eine Zusatzweiterbildung in der Palliativpflege von Kindern und Jugendlichen. Das Team betreut Kinder mit den verschiedensten lebenslimitierenden Erkrankungen und deren Familien, onkologische Patienten in der palliativen Phase machen dabei mit über 90% jedoch weiterhin die größte Gruppe aus. Das Projekt wird hauptsächlich aus Zuwendungen von Stiftungen wie der Deutschen Kinderkrebshilfe und Spenden von Privatpersonen finanziert.

2.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, weitere Erkenntnisse über die speziellen medizinischen und psychosozialen Bedürfnisse von Palliativpatienten und ihren Familien in der Kinderonkologie zu gewinnen. Hierzu wurden die durchgeführten Therapien, die Lebensqualität hierunter sowie die präfinalen Belastungen dieser Patientengruppe und ihrer Familien evaluiert. Grundlage für die Analyse stellen die retrospektiv gewonnenen Daten von verstorbenen Patienten aus den Jahren 1995 bis 2004 aus der Klinik- und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des UKM dar.

Ein wichtiger Aspekt stellen die erfolgten kurativen und palliativen Therapien dar, die außerhalb von standardisierten Studienprotokollen der GPOH erfolgten. Hierbei geht es insbesondere um die Frage, welche Angebote an individuellen Heilversuchen bzw. palliativmedizinischen Behandlungen im Zeitraum von 1995 bis 2004 an der Kinderklinik der Universitätsklinikums Münster bestanden und wie diese von den Patienten und ihren Familien angenommen wurden. Die zentrale Frage hierbei ist der „Nutzen“ dieser Therapien für die Patienten und ihre Familien. Dabei spielt nicht nur die erzielte zytostatische Wirkung auf den Tumor und die evtl. daraus resultierende Lebensverlängerung eine Rolle, sondern auch die medizinischen und psychosozialen Belastungen der Therapien und die Lebensqualität während dieser Behandlungsphasen.

Auch die psychosoziale Betreuung und Symptomkontrolle in der Palliativphase bzw. Lebensendphase machen einen wichtigen Bestandteil der Fragestellung dieser Arbeit aus: Konnte auch in der präfinalen Krankheitsphase eine ausreichende Lebensqualität für die Patienten und ihre Familien erreicht werden und welche Mängel und somit Verbesserungsbedarf bestehen hier noch? Welche ambulanten und stationären Versorgungsmöglichkeiten bestanden im Zeitraum von 1995 bis 2004 und wie wurden diese von den Familien angenommen?

Durch die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit soll die Betreuung onkologischer Patienten insbesondere in der Palliativphase bzw. Lebensendphase optimiert werden. Sie sollen Hilfestellung bei Therapieentscheidungen bieten und hierdurch evtl. die ambulante und stationäre medizinische und psychosoziale Versorgung verbessern und damit letztendlich die Lebensqualität in der Lebensendphase steigern.

3 Methodik

3.1 Grundlagen der Datenerhebung

3.1.1 Übersicht über die erhobenen Daten

Bei der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten aus dem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Münster erhoben.

Grundlage der Datenerfassung bildete das Patientenregister der Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Voraussetzungen für die Aufnahme von Patienten in die vorliegende Analyse waren folgende Bedingungen:

1. Die gesicherte Diagnose einer malignen Erkrankung.
2. Eine zumindest zeitweise Betreuung durch die Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie der WWU
3. Ein Todeszeitpunkt zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2004

Ausschlusskriterium für die Analyse war das komplette Fehlen von Krankenakten zur Einsichtnahme. Patienten mit nur teilweise einsichtbaren Krankenakten wurden in die Analyse mit eingeschlossen, sofern oben stehende Einschlusskriterien anhand der vorliegenden Akten bestätigt werden konnten.

Insgesamt wurden 100 Patienten identifiziert, welche die oben stehenden Einschlusskriterien erfüllten. Dies ergibt über den gesamten Erfassungszeitraum von 10 Jahren eine Rate von durchschnittlich 10 verstorbenen Patienten pro Jahr. Von 99 dieser insgesamt 100 Patienten konnten die Patientenakten eingesehen werden. Ein Patient musste aus der Analyse ausgeschlossen werden, da keinerlei Krankenakten zur Einsichtnahme vorlagen.

Bei den in die Analyse aufgenommenen Patienten erfolgte die systematische Durchsicht der ambulanten und stationären Krankenakten; dabei wurden folgende Daten erfasst:

- Allgemeine Charakteristika
 - Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnose, Diagnosedatum, Datum von Rezidiven/Progress des Malignoms
- Therapie der maligne Erkrankung
 - Datum, Zeitraum und Art der Therapien nach den Studienprotokollen der GPOH

- Datum, Zeitraum und Art der individuellen Heilversuche, verabreichte Zytostatika, stationärer Aufenthalt und Besuche in der Tagesklinik während des individuellen Heilversuches, Ansprechen des Tumors auf die Therapie, Nebenwirkungen und Komplikationen unter der Therapie, Anzahl und Art der Therapiewechsel innerhalb des individuellen Heilversuches
- Zeitraum und Art der palliativen Therapien, verabreichte Zytostatika, stationärer Aufenthalt und Besuche in der Tagesklinik während der palliativen Phase, Ansprechen des Tumors auf die Therapie, Nebenwirkungen und Komplikationen unter der Therapie; Anzahl und Art der Wechsel Therapiewechsel innerhalb der palliativen Behandlung
- Psychosoziale Betreuung bei Therapieentscheidungen:
 - Datum von Aktennotizen in der Krankenakte über Gespräche zwischen Ärzten und der Familie des Patienten über ausschließlich palliative Therapieoptionen und eine infauste Prognose, Art des Kontaktes in der palliativen Phase (Stationäre Aufenthalte/Besuche in der Tagesklinik/Hausbesuche/Telefonkontakte)
- Betreuung in der Lebensendphase
 - Aufenthaltsorte in der Lebensendphase (Zuhause/Stationär/Tagesklinik), Zeitpunkt und Dauer der letzten stationären Behandlung, Datum von Patientenverfügungen, erfolgte lebensrettende/lebensverlängernde Maßnahmen bis 48h vor dem Tod (Reanimation/Intubation), in den Akten vermerkte Symptome in der Lebensendphase
- Todesumstände
 - Todesdatum, zugrunde liegende Todesursache (Progressive Erkrankung/ therapie-assoziierte Todesursache/ Andere), Sterbeort (Zuhause/ Stationär/ Hospiz), Therapiephase zum Todeszeitpunkt (Therapie nach Studienprotokollen der GPOH/ Individueller Heilversuch/ Palliativ/ Keine)

Lagen bei den Patienten mehr als eine maligne Erkrankung vor, so wurden lediglich die Daten des zuletzt diagnostizierten Malignoms (Zweitmalignom) erfasst.

Da die Behandlungsdokumentation und die Befundberichte in den Patientenakten teilweise unvollständig waren oder Teile von Patientenakten fehlten, konnten nicht bei allen Parametern die Gesamtzahl der Fälle ausgewertet werden.

3.1.2 Definition der erhobenen Daten:

Diagnosezeitpunkt: Als Zeitpunkt der Diagnose wurde das auf den Datenerhebungsprotokollen der GPOH angegebene Diagnosedatum definiert, lag ein solches Protokoll nicht vor, so wurde der Tag gewählt, an dem laut Krankenakte die Diagnose einer malignen Erkrankung gesichert war.

Rezidivzeitpunkt: Als Zeitpunkt des Rezidives wurde das auf den Datenerhebungsprotokollen der GPOH angegebene Rezidivdatum definiert, lag ein solches Protokoll nicht vor, so wurde der Tag gewählt, an dem laut Krankenakte das Rezidiv einer malignen Erkrankung gesichert war.

Ein Progress der malignen Grunderkrankung wurde mit in die Definition „Rezidiv“ eingeschlossen, wenn es sich um ein Fortschreiten der bekannten malignen Erkrankung im Anschluss an einen in der Akte dokumentierten gesicherten Tumorstillstand (stable disease) oder Tumorrückgang (Partial Response) handelte.

Kurative Therapien: Als kurativ wurden alle diejenigen Therapien eingeordnet, die laut Aktenlage mit der Intention einer Heilung für das Kind durchgeführt wurden. Ausschlusskriterien waren ein Aktenvermerk „palliative Situation“ oder „infauste Prognose“.

- Kurative Therapien nach Protokoll: Alle Behandlungen, die nach einem kurativen Studienprotokoll der GPOH durchgeführt wurden.
- Individuelle Heilversuche: Einschluss aller Therapien, die die Definition „kurative Therapien“ wie oben beschrieben erfüllen, jedoch keine Therapien nach den Protokollen der GPOH darstellen.
- Dauer des individuellen Heilversuches: Als Beginn des jeweiligen individuellen Heilversuches ist der individuelle Therapiebeginn ab Diagnose-/Rezidivdatum bzw. das Datum des Wechsels aus einem anderen Therapieschema (Kurativ nach Protokoll/palliativ) definiert; als Endpunkt ist der Wechsel in ein anderes Therapieschema (kurativ nach Protokoll/palliativ), das Rezidivdatum, oder – folgt dem individuellen Heilversuch ein therapiefreies Intervall vor der Rezidivdiagnose – der letzte Tag der Verabreichung der individuellen Therapie festgelegt. D.h. innerhalb eines Heilversuches können somit verschiedene Therapieformen Anwendung finden; wird im Anschluss an einen individuellen Heilversuch jedoch ein Rezidiv der Grunderkrankung

diagnostiziert und der Patient erneut individuell in kurativer Intention therapiert, so wird diese Behandlung als neuer (zweiter) individueller Heilversuch gewertet.

Palliative Phase: Zeitraum des erstmaligen Aktenvermerkes „palliative Situation“ oder „infauste Prognose“ bis zum Tod des Patienten bzw. den Wechsel in ein anderes Therapie-regime (kurative Therapie nach Protokoll der GPOH / individueller Heilversuch).

- Supportive palliative Behandlung: ausschließliche Gabe von Medikamenten zur Symptomkontrolle ohne antineoplastische Wirkung (Analgetika, Antiemetika etc.).
- Antineoplastische palliative Therapie: Durchführung von gegen den Tumor gerichteten Therapien mit der Intention der Lebensverlängerung und/oder Symptomlinderung (Chemotherapeutika, Strahlentherapie, alternative Therapien, etc.)
- Alternative Therapien: Gegen das Malignom gerichtete Behandlungsmethoden ohne allgemeingültige wissenschaftliche Anerkennung der antineoplastischen Wirkung (homöopathische Mittel, Vitamintherapien, religiöse Zeremonien etc.) sowie Therapien, die zwar teilweise wissenschaftliche Anerkennung besitzen, jedoch nicht von den Krankenkassen anerkannt sind und mittels privater Kostenübernahme durchgeführt wurden (z.B. Hyperthermie).
- Der Ausdruck „Individueller Heilversuch“ bedingt in der vorliegenden Analyse eine kurative Intention der Therapie, er wird nicht für palliative Behandlungen verwendet.

Lebensendphase:

Als Lebensendphase wurden die letzten 60 Tage vor dem Tod der Patienten definiert.

3.2 Statistische Methoden

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit den Statistik-Programmen SPSS 10.0 sowie Excel 2000.

Die deskriptive Statistik umfasste die Ermittlung von Minimal- und Maximalwerten, dem Median sowie des arithmetischen Mittelwertes und der Standardabweichung anhand der Absolutzahlen. Des Weiteren wurde der prozentuale Anteil der jeweiligen Kategorien an der Grundgesamtheit berechnet.

Unterschiede zwischen den dargestellten Gruppen wurden mithilfe des Chi²-Tests oder des t-tests für unabhängige Variablen auf ihre Signifikanz untersucht. Bei Werten von $p < 0.05$ wurden die Unterschiede als statistisch signifikant, bei Werten von $p < 0.001$ als statistisch sehr signifikant gewertet.

Überlebensanalysen wurden mit der Darstellung nach Kaplan-Meier durchgeführt.

Es erfolgte in der vorliegenden Arbeit keine Korrektur der Daten für multiple Testungen, die Ergebnisse sind somit als rein deskriptiv anzusehen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung aller Patienten

4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Von den 99 Patienten der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Münster, dessen Akten im Rahmen dieser Analyse aufgearbeitet wurden, waren 59 Kinder (60%) männlich und 40 Kinder (40%) weiblich. Der Altersmedian bei Diagnosestellung betrug 9,2 Jahre, das jüngste Kind war 6 Tage alt, das älteste Kind 21 Jahre. Die männlichen Patienten waren bei einem Median von 9,9 Jahre etwas älter als die weiblichen Patientinnen mit 8,6 Jahren.

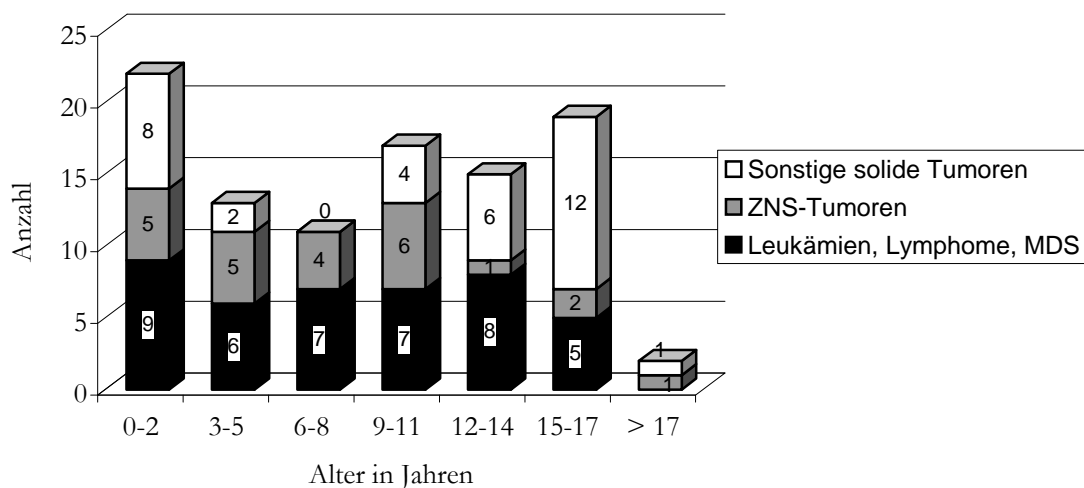


Abb. 4.1 Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt (n=99)

Erstmals an einem Malignom erkrankt waren 91 Kinder (92% aller Kinder), davon waren 55 Jungen (93% aller Jungen) und 36 Mädchen (90% aller Mädchen). Die restlichen 8 Kinder (8% aller Kinder), darunter 4 Jungen (7% aller Jungen) und 4 Mädchen (10% aller Mädchen), litten an einem Zweitmalignom. Die mediane Erkrankungsdauer betrug 1,7 Jahre, dabei ließ sich bei den männlichen Kindern mit einem Median von 1,8 Jahren eine etwas längere Erkrankungsdauer feststellen als bei den weiblichen Kindern mit 1,5 Jahren. Die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose lag dabei insgesamt zwischen einem Tag und 10,8 Jahre. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder Diagnosegruppen.

4.1.2 Diagnosen aller Patienten

Von den insgesamt 99 Kindern der Studie wurde bei 42 Kindern (42%) eine Leukämie, ein Lymphom oder ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) diagnostiziert, 24 Kinder (24%) litten an einem ZNS-Tumor und 33 Kinder (33%) litten an sonstigen soliden Tumoren. Eine genaue Aufstellung der gestellten Diagnosen und deren Einteilung in die Diagnosegruppen finden sich in der Tabelle 4.1.

Diagnose	Anzahl (%)	Gesamt %
Leukämien, Lymphome, MDS	42 (42,4 %)	
• <i>ALL</i>	• 23 (55 %)	23 %
• <i>AML</i>	• 12 (29 %)	12 %
• <i>Hybridleukämie</i>	• 2 (5 %)	2 %
• <i>Lymphom</i>	• 3 (7 %)	3 %
• <i>Myelodysplastisches Syndrom</i>	• 2 (5 %)	2 %
ZNS-Tumoren	24 (24,2 %)	
• <i>Astrozytom</i>	• 4 (17 %)	4,0 %
• <i>Ependymom</i>	• 1 (4 %)	1 %
• <i>Glioblastom</i>	• 6 (25 %)	6 %
• <i>Gliofibrom</i>	• 1 (4 %)	1 %
• <i>Gliom</i>	• 6 (25 %)	6 %
• <i>Medulloblastom</i>	• 5 (21 %)	5 %
• <i>PNET supratentoriell</i>	• 1 (4 %)	1 %
Solide Tumoren	33 (33,3 %)	
• <i>Desmoplastischer Rundzelltumor</i>	• 1 (3 %)	1 %
• <i>Ewing-Sarkom</i>	• 6 (18 %)	6 %
• <i>Hoden-Tumor</i>	• 1 (3 %)	1 %
• <i>Neuroblastom</i>	• 7 (21 %)	7 %
• <i>Osteosarkom</i>	• 5 (15 %)	5 %
• <i>Rhabdoidtumor</i>	• 3 (9 %)	2 %
• <i>Rhabdomyosarkom</i>	• 8 (24 %)	8 %
• <i>Undifferenziertes Sarkom</i>	• 2 (6 %)	2 %
Gesamt	99 (100 %)	100 %

Tabelle 4.1 Übersicht über die gestellten Diagnosen und deren Zuordnung in Diagnosegruppen (n=99)

Die der Diagnosegruppe „Leukämien, Lymphome, MDS“ zugeordneten Kinder zeigten bei Diagnosestellung einen Altersmedian von 8,6 Jahre (min. 266 Tage, max. 17,7 Jahre) und wiesen eine mediane Erkrankungsdauer von 1,9 Jahre auf (min. 1 Tag, max. 9,2 Jahre) auf. In der Diagnosegruppe „ZNS-Tumoren“ betrug das mediane Alter 6,5 Jahre, (min. 53 Tage, max. 19,2 Jahre) bei einer medianen Erkrankungsdauer von 1,4 Jahren (min. 9 Tage, max. 10,8 Jahre), in der Diagnosegruppe „Sonstige solide Tumoren“ betrug der

Altersmedian 13,8 Jahre (min. 6 Tage, max. 19 Jahre) bei einer medianen Erkrankungsdauer von 1,6 Jahren (min. 20 Tage, max. 5,3 Jahre).

4.2 Erfolgte Therapien

4.2.1 Allgemeine Charakteristika

Von den insgesamt 99 Kindern erhielten 98 Kinder (99%) nach Diagnosestellung eine auf das Malignom abgestimmte antineoplastische und / oder palliative Behandlung, lediglich ein Kind (1%) konnte keiner derartigen Therapie mehr zugeführt werden, da es unmittelbar nach der Diagnosestellung verstarb.

Während 14 Kinder (14%) während oder im Anschluss an die durchgeführte Ersttherapie verstarben, wurden bei 84 Kindern (85%) nach zunächst erfolgreicher Ersttherapie Rezidive diagnostiziert. Insgesamt erlitten 32 Kinder (32% aller Kinder) ein Rezidiv, 28 Kinder (28% aller Kinder) zwei Rezidive und jeweils 4 Kinder (4% aller Kinder) erlitten drei Rezidive bzw. vier Rezidive.

Nach Erstdiagnose der malignen Erkrankung wurden 92% der Kinder zunächst nach den Studienprotokollen der GPOH behandelt, nach dem 1. Rezidiv sank diese Zahl auf 36% und nach dem 2. Rezidiv auf 18% der betroffenen Kinder. Gleichzeitig stieg der Anteil der Kinder, die sich individuellen Heilversuchen unterzogen von 8% nach Diagnosestellung auf 29% nach der 1. Rezidivdiagnose und nach dem 2. Rezidiv führten bereits 36% der betroffenen Kinder einen individuellen Heilversuch durch. Insgesamt unterzogen sich 41% aller Kinder einem individuellen Heilversuch.

Auch der Anteil der Kinder in palliativer Behandlung stieg mit der Anzahl der diagnostizierten Rezidive kontinuierlich an: während nach Diagnosestellung nur 6% der Kinder primär oder aber nach erfolgloser kurativ ausgerichteter Therapie palliativ behandelt wurden, wechselten nach dem ersten Rezidiv 47% und nach dem 2. Rezidiv 72% der betroffenen Kinder primär bzw. sekundär nach kurative ausgerichteter Therapie in ein palliatives Behandlungskonzept. Insgesamt erhielten 80% aller Kinder eine palliative Behandlung. Für den überwiegenden Teil dieser Kinder (99%) stellte die palliative Behandlung die letzte Behandlungsphase bis zum Tod dar, lediglich ein Kind wagte bei gutem Ansprechen auf die palliative antineoplastische Chemotherapie einen erneuten individuellen Heilversuch (zweite allogene KMT unter der Diagnose eines MDS).

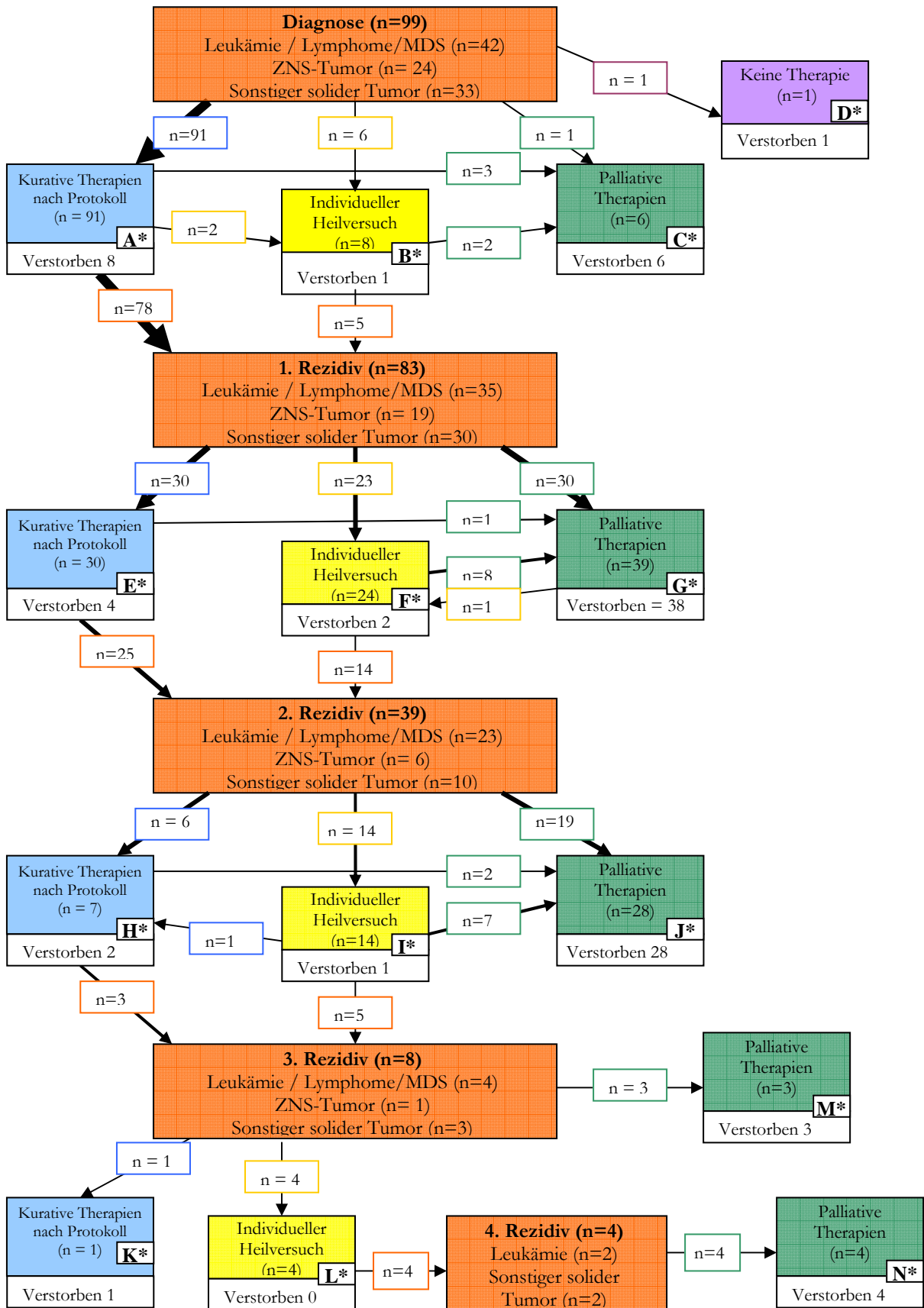


Abb. 4.2 Grafische Darstellung des Therapieverlaufs (n=99)
 *A-N: Detaillierte Informationen zu den Therapien siehe Anhang

4.2.2 Stammzelltransplantationen

Im Rahmen der durchgeführten Therapien erhielten 24 Kinder (24% aller Kinder) unter der Diagnose einer Leukämie oder eines MDS allogene Knochenmarktransplantationen (KMT). Von diesen Kindern unterzogen sich 22 (92%) einer einmaligen allogenen KMT, in zwei Fällen erfolgte die zweimalige Gabe von Knochenmark des gleichen Spenders. Die KMT war in 89% der Fälle Bestandteil eines Studienprotokolls der GPOH, in 12% der Fälle erfolgte die KMT im Rahmen eines individuellen Heilversuches. Der Median von der primär erfolgreichen allogenen KMT bis zu einem Rezidiv betrug 145 Tage (Min. 77 Tage, Max 3,5 Jahre), 7 Kinder (29% der Kinder mit allogener KMT) verstarben unter der Therapie an KMT-assoziierten Komplikationen nach einem Median von 45 Tagen¹ (Min 22 Tage, Max 139 Tage), ein weiteres Kind verstarb 16 Monate nach der allogenen KMT an einer therapieassoziierten Folgeerkrankung (pulmonale Fibrose bei chronischer GvHD).

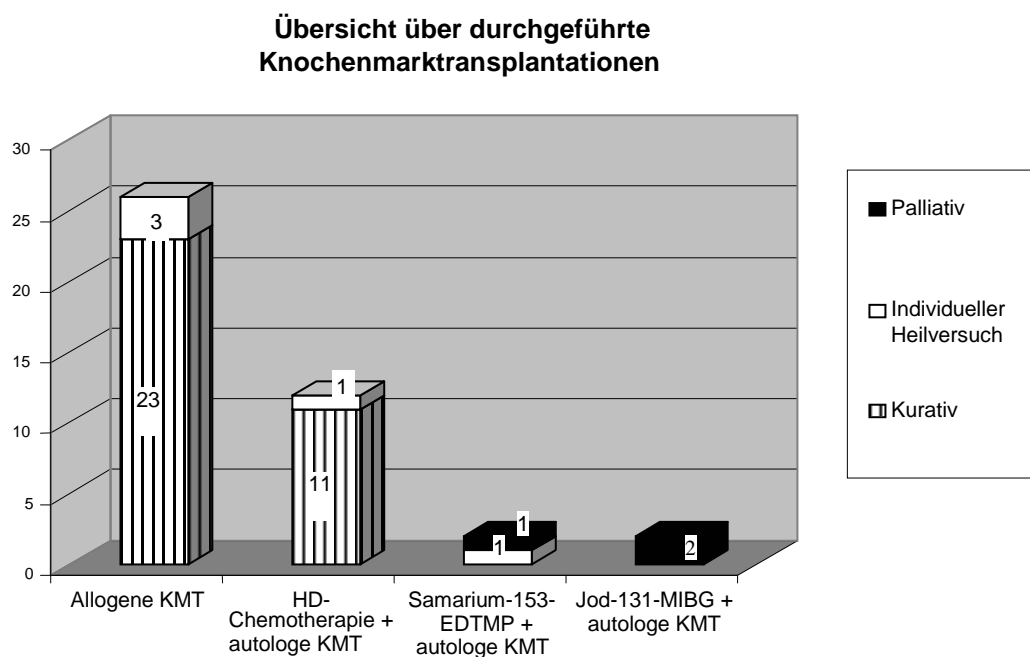


Abb. 4.3 Therapien mit anschließender Stammzelltransplantation von 1995 bis einschließlich 2004; bezogen auf alle Kinder der Studie (n=99)

Bei 16 Kindern (16% aller Kinder) erfolgte die Retransfusion peripherer Stammzellen, dieser Maßnahme war bei 12 Kindern eine Hochdosis-Chemotherapie vorausgegangen und

¹ Daten von 6 der 7 an KMT-assoziierten Komplikationen verstorbenen Kindern lagen vor.

4 Kinder hatten sich im Vorfeld nuklearmedizinischen Verfahren (Samarium-153-EDTMP-Szintigraphie bzw. Jod-131-MIBG) unterzogen. Diese Behandlungen erfolgten in 69% der Fälle innerhalb eines Studienprotokolles der GPOH, in 13% der Fälle erfolgten sie im Rahmen eines individuellen Heilversuches und in 19% der Fälle im Rahmen einer palliativen antineoplastischen Therapie.

4.2.3 Individuelle Heilversuche

Von den 99 Kindern der Studie unterzogen sich 41 Kinder (41% aller Kinder) insgesamt 50 individuellen Heilversuchen. Dabei war diese kurativ ausgerichtete Therapie in der Hälfte der Fälle (25 Heilversuche) gegen einen Tumor aus der Gruppe „Sonstigen soliden Tumoren“ gerichtet, 38% (19 Heilversuche) erfolgten bei Kindern mit Leukämien, Lymphomen oder MDS und 12% (6 Heilversuche) erfolgten bei Kindern mit einem Hirntumor. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich deutlich mehr Kinder aus der Diagnosegruppe „Sonstige solide Tumoren“ (64%) einem individuellen Heilversuch als aus den Diagnosegruppen „Leukämie, Lymphome, MDS“ (38%) und „ZNS-Tumoren“ (21%) unterzogen.

	Leukämien, Lymphome, MDS (n=42)	ZNS-Tumoren (n=24)	Sonstige solide Tumoren (n=33)
Individueller Heilversuch	16 (38%)	5 (21%)	21 (64%)
Kein individueller Heilversuch	26 (62%)	19 (79%)	12 (36%)

Tabelle 4.2 Anteil individueller Heilversuche in den versch. Diagnosegruppen (n=99)

Im Rahmen der 50 individuellen Heilversuche wurden 42 mal (84% aller Heilversuche) antineoplastische Chemotherapeutika verabreicht, dreimal erfolgte im Anschluss daran eine allogene KMT. In 3 Fällen (6% aller Heilversuche) wurden zusätzlich zur Chemotherapie nuklearmedizinische Verfahren angewandt² und einmal (2% aller Heilversuche) wurden parallel zur Chemotherapie Donorlymphozyten bei vorausgegangener KMT infundiert. Des Weiteren beinhalteten 14 individuelle Heilversuche (28% aller Heilversuche) eine Bestrahlung des Tumors oder seiner Metastasen, diese Bestrahlung wurde in der

² Jeweils ein Kind erhielt eine Jod 131-MIBG-Therapie bzw. intrakavitäre Radionuklid-Therapie mit Yttrium-Silikat bzw. Hochdosis-Samarium-153-ECTMP-Szintigraphie mit anschließender Stammzellretransfusion

überwiegenden Anzahl der Fälle (93%) mit anderen Therapien kombiniert. Ebenfalls Bestandteil von 14 individuellen Heilversuchen (28% aller Heilversuche) war die operative Entfernung des Tumors oder seiner Metastasen.

Ein Viertel der Kinder, die sich im Rahmen des individuellen Heilversuchs einer Chemotherapie unterzogen, wechselte aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen und Komplikationen oder bei mangelndem Ansprechen des Tumors das ursprüngliche Therapieschema: 24% der Kinder (10 Kinder) stellten einmalig die zytostatische Behandlung um und 2% der Kinder (1 Kind) wechselten zweimal das begonnene chemotherapeutische Therapieregime.

Individueller Heilversuch	Anzahl	Gesamt%
Chemotherapie	18	36%
Chemotherapie mit anschließender allogener KMT ¹	3	6%
Bestrahlung	1	2%
Chemotherapie und Bestrahlung	9	18%
Operation	3	6%
Chemotherapie und Operation	5	10%
Chemotherapie, Operation und Bestrahlung	3	6%
Chemotherapie und nuklearmedizinische Verfahren	2	4%
Chemotherapie, Operation, Bestrahlung und nuklearmedizinische Verfahren	1	2%
Donorlymphozyten	2	4%
Chemotherapie und Donorlymphozyten	1	2%
Gemtuzumab-Ozogamicin (Mylotarg®)	1	2%
Sonstige ³	1	2%
Gesamt	50	100%

Tabelle 4.3 Therapien im Rahmen der individuellen Heilversuche (n=50)

Nebenwirkungen oder therapieassoziierte Komplikationen waren bei 17 Heilversuchen (34% aller Heilversuche) in der Akte vermerkt⁴, bei 5 Heilversuchen (10% aller Heilversuche) nahmen diese Komplikationen einen tödlichen Ausgang: 2 Kinder verstarben direkt unter der individuellen, kurativ ausgerichteten Behandlung an therapieassoziierten Komplikationen; weitere 3 Kinder erlitten den tödlichen Komplikationen ihres individuellen Heilversuches in der sich daran anschließenden palliativen Behandlung. Zusätzlich verstarb ein Kind unter der individuellen, kurativ ausgerichteten Therapie an

³ Absetzten der immunsuppressiven Therapie nach vorausgegangener KMT, keine weiteren Therapien

⁴ Keine Nebenwirkungen / Komplikationen: 17 Heilversuche (36%), Unbekannt: 16 Heilversuche (32%).

seiner progressiven Tumorerkrankung, bei einem weiteren während des individuellen Heilversuches verstorbenen Kind war die Todesursache in den Akten nicht erkennbar (siehe Anlage, Block O). Insgesamt kam es bei 56% der Heilversuche unter der Therapie oder im Anschluss zu einem Rezidiv der malignen Erkrankung, weitere 36% der Heilversuche wurden zugunsten eines palliativen Behandlungskonzeptes beendet und bei 8% der Heilversuche verstarb der Patient unter der Therapie. Dieses Ergebnis lässt jedoch keinen Rückschluss auf den Erfolg von individuellen Heilerfolgen im Allgemeinen zu, da aufgrund der negativen Selektion (nur verstorbene Kinder wurden erfasst) nur ein Teil der mit individuellen Heilversuchen behandelten Patienten erfasst wurde.

Die mittlere Therapiedauer⁵ des individuellen Heilversuches betrug 122 Tage (Median 88 Tage, min. 1 Tag, max. 308 Tage). Während dieser Zeit verbrachten die Kinder im Mittel 13 Tage in stationärer Behandlung⁶ (min. 0 Tage, max. 80 Tage), dies entspricht im Durchschnitt 11% der Therapiedauer des jeweiligen Heilversuches. Zusätzlich erfolgten unter der Therapie durchschnittlich 22 Besuche in der Tagesklinik³ (min. 0 Besuche, max. 78 Besuche) der Kinderklinik des UKM, was im Mittel einem Besuch alle 5 bis 6 Tage entspricht. Ein therapiefreies Intervall im Anschluss an den individuellen Heilversuch konnte 10 Kindern ermöglicht werden, die mittlere Dauer lag hier bei 162 Tagen (Median 106 Tage, min. 2 Tage, max. 680 Tage) bis zum Auftreten eines Rezidives der malignen Erkrankung.

4.2.4 Palliative Therapien

Im Laufe ihrer malignen Erkrankung entschieden sich 80 Patienten der Studie für ein palliatives Therapiekonzept. Dabei stellte diese Behandlung für 79 Kinder (99%) die letzte Therapiephase vor dem Tod dar; eine Patientin entschied sich nach unerwartet gutem Ansprechen auf die palliative Therapie für eine erneut kurativ ausgerichtete Behandlung.

Von den 80 Palliativpatienten waren 46 (57,5%) männlich und 34 (42,5%) weiblich. Der Altersmedian zu Beginn der Palliativphase lag bei 10,7 Jahren, der jüngste Patient war 334 Tage alt, der älteste Patient 21 Jahre. Die männlichen Patienten wiesen hierbei einen Altersmedian von 12,2 Jahren und die weiblichen Patienten von 9,5 Jahren auf. Eingeteilt nach Diagnosegruppen litten 27 Kinder (34%) an einer Leukämie, einem Lymphom oder

⁵ Daten von 47 der insgesamt 50 individuellen Heilversuchen konnten ausgewertet werden.

⁶ Daten von 32 Kindern mit insgesamt 36 durchgeführten Heilversuchen konnten ausgewertet werden (Gesamtanzahl von 41 Kinder mit 50 Heilversuche).

einem MDS, 21 Kinder (26%) an einem ZNS-Tumor und 32 Kinder (40%) an einem sonstigen soliden Tumor. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Palliativphase 67 Tage⁷ (min 1 Tag, max 844 Tage), sie lag bei den männlichen Kindern bei 68 Tagen und bei den weiblichen Kindern bei 62 Tagen. Gemessen an der Gesamterkrankungsdauer mit einem Mittelwert von 2,13 Jahren betrug der in palliativer Behandlung verbrachte Zeitanteil mit einem Mittelwert von 151 Tagen insgesamt 18,5%.

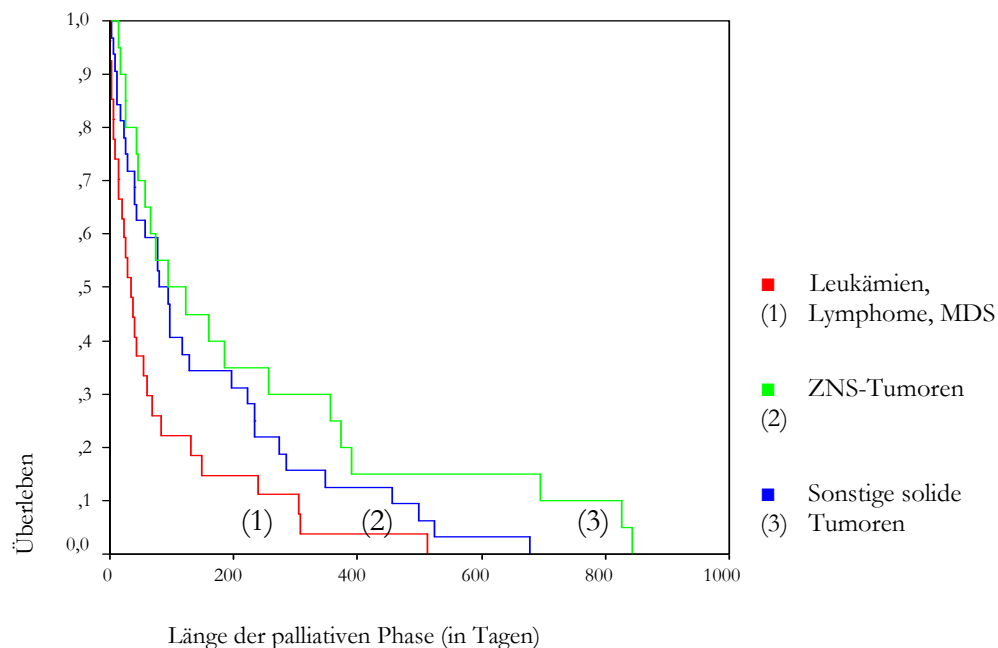


Abb 4.4 Länge der palliativen Phase für die verschiedenen Diagnosegruppen (n=79), Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Dabei zeigte sich für Patienten der Diagnosegruppe „Leukämien, Lymphome, MDS“ mit einem Median von 35 Tagen (min 1 Tag, max 333 Tage, Mittelwert 82 Tage = 9% der Gesamterkrankungsdauer von 933 Tagen) eine deutlich niedrigere Dauer der palliativen Phase als für Patienten der anderen Diagnosegruppen. So lag bei der Palliativdauer in der Gruppe „ZNS-Tumoren“ der Median bei 109 Tage (min 13 Tage, max 217 Tage, Mittelwert 234 Tage = 30% der Gesamterkrankungsdauer von 798 Tagen) und in der Gruppe „Sonstigen solide Tumoren“ bei 88 Tagen (min 5 Tage, max 660 Tage, Mittelwert 157 Tage = 21,5% der Gesamterkrankungsdauer von 729 Tagen). Patienten aus der

⁷ Daten von 79 Kindern konnten ausgewertet werden.

Gruppe der „ZNS-Tumoren“ und „Sonstigen soliden Tumoren“ verbringen somit deutlich mehr Zeit in palliativer Behandlung.

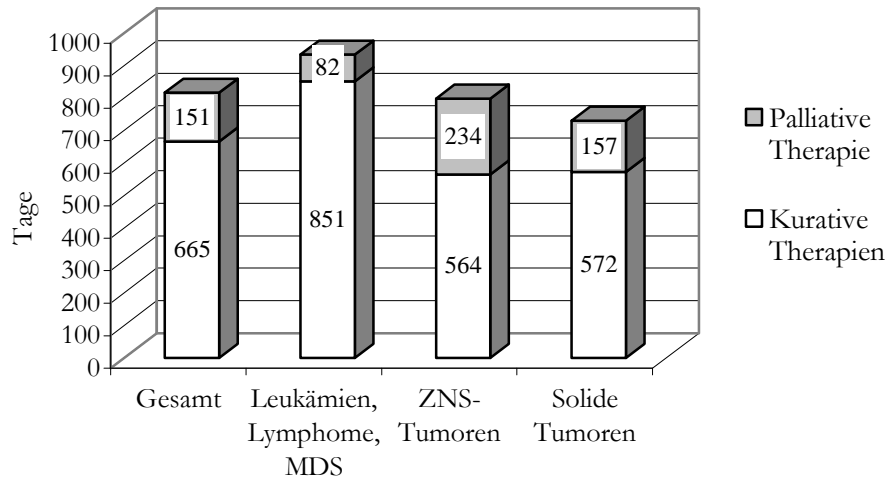


Abb. 4.5 Mittlere Erkrankungsdauer und Dauer der palliativen / kurativen Behandlungsphasen (in Tagen) für alle Palliativpatienten (n = 79)

Palliative Therapien	Anzahl	Gesamt%
Ausschließlich supportive Behandlung	25	31%
Chemotherapie ohne weitere Therapien	25	31%
Bestrahlung ohne weitere Therapien	1	1%
Chemotherapie und Bestrahlung	11	14%
Chemotherapie, Bestrahlung und Donorlymphozyten	1	1%
Ausschließlich „alternative“ Therapien	5	6%
Chemotherapie und „alternative“ Therapie	3	4%
Chemotherapie, Bestrahlung und „alternative“ Therapie	2	3%
Chemotherapie, Operation und „alternative“ Therapie	1	1%
Nuklearmedizinische Verfahren	3	4%
Chemotherapie und nuklearmedizinische Verfahren	2	3%
Chemotherapie, Gemtuzumab-Ozogamicin (Mylotarg®) und „alternative“ Therapie	1	1%
Gesamt	80	100 %

Tabelle 4.4 Übersicht über die erfolgten palliativen Behandlungen bezogen auf alle Kinder mit einer palliativen Behandlung (n=80).

Aus den verschiedenen Behandlungsoptionen in der palliativen Phase wählten knapp ein Drittel der Patienten (31%) eine rein supportive Therapie, zwei Drittel der Patienten (69%) entschieden sich für eine zusätzliche antineoplastische Therapie. Hierbei wurden 46mal

(58% aller Palliativpatienten, 84% der antineoplastischen Therapien) Chemotherapeutika verabreicht, diese wurden in fast der Hälfte der Fälle (21mal) mit weiteren, gegen den Tumor gerichteten palliativen Therapien kombiniert. 15 Patienten (19% der Palliativpatienten) erhielten eine Bestrahlung, 12 Patienten (15% der Palliativpatienten) entschieden sich für alternative Therapiemethoden. Eine Übersicht über die am häufigsten verwandten Chemotherapeutika in dieser Behandlungsphase gibt Abbildung 4.7.

Insgesamt wandten laut Aktenlage ein Viertel der Patienten in der palliativen Behandlungsphase so genannte „alternative Therapien“ an, hierbei handelte es sich um ein breites Angebot zusätzlicher Therapien, über homöopathischen Mittel, Boswelvia- (H15-Ayurmedica®) und Mistelpräparate, Hyperthermie-Behandlungen bis zu Besuchen bei Heilern inklusive der Einnahme der von diesen Heilern empfohlenen Pillen („Vitamin-tabletten“ von Dr. Rath).

Von den 55 Patienten, die eine antineoplastischen Therapie in der palliativen Phase wählten, wechselten 10 Patienten (18%) im weiteren Verlauf aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen und Komplikationen oder bei mangelndem Ansprechen des Tumors das begonnene Therapieregime: Bei 6 Patienten wurde einmal und bei jeweils 2 Patienten zwei- bzw. dreimal die antineoplastische Therapie umgestellt.

Bei 21 Patienten (38%) kam es unter der antineoplastischen palliativen Therapie zu therapieassoziierten Nebenwirkungen oder Komplikationen, die teilweise zu einem vorzeitigen Therapieabbruch oder Therapiewechsel führten. Demgegenüber gaben laut Aktenlage nur 9 Patienten (16%) eine subjektive Verbesserung des Wohlbefindens oder einen Symptomrückgang unter der antineoplastischen Therapie an. Insgesamt beendeten 29 Patienten (53%) die antineoplastische palliative Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelndem Tumoransprechen nach im Mittel 124 ± 111 Tagen; die sich daran anschließende Lebensspanne unter rein supportiver Behandlung betrug im Mittel 65 ± 59 Tage. Demgegenüber unterzogen sich 24 Patienten (44%) bis zu ihrem Tod einer antineoplastischen palliativen Therapie, die Therapiedauer betrug in diesen Fällen im Mittel 207 ± 172 Tage. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit ab Therapiebeginn bei den beiden Patientengruppen aufzeigen ($p=0,7$). Eine Patientin entschied sich nach 333 Tagen unter palliativer Chemotherapie für einen erneuten

individuellen Heilversuch (zweite allogene KMT), Daten von einer weiteren, im Ausland verstorbenen Patientin fehlten.

	Alleinige supportive Therapie (n=23)	Antineoplastische palliative Therapie (n=50)	Signifikanz
Gesamt	30 ± 52 Tage (100%)	202 ± 242 Tage	p < 0.001
• <i>Zuhause</i>	• 23 ± 41 Tage (77%)	• 164 ± 105 Tage (81%)	
• <i>stationäre Behandlung</i>	• 6 ± 9 Tag (20%)	• 11 ± 13 Tage (6%)	
• <i>Behandlung in der Tagesklinik</i>	• 1 ± 2 Tage (3%)	• 25 ± 24 Tage (12%)	

Tabelle 4.5 Länge der palliativen Phase sowie Anzahl der stationären und ambulanten Behandlungstage für Patienten mit supportiver und antineoplastischer palliativer Therapie im Vergleich; Signifikanz nach T-test für unabhängige Variablen.

Ein sehr signifikanter Unterschied lässt sich in der Länge der palliativen Behandlung in Abhängigkeit von der gewählten palliativen Therapie erkennen: Bei alleiniger supportiver Therapie betrug die Dauer der palliativen Behandlungsphase im Mittel 30 ± 52 Tage⁸, wurde eine zusätzliche antineoplastische Therapie durchgeführt, so lag die Dauer der palliativen Phase bei 202 ± 242 Tage⁹.

In der palliativen Behandlungsphase verbrachten die betroffenen Patienten im Durchschnitt 9 ± 12 Tage in stationärer Behandlung¹⁰, hieraus ergibt sich ein rechnerischer Anteil von 6% an der Gesamtdauer der Palliativtherapie. An weiteren 18 ± 32 Tagen (12% der Tage in palliativer Behandlung) erfolgten Besuche in der Tagesklinik der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des UKM. Bei vermehrten ambulanten Vorstellungen in der Tagesklinik war bei Patienten mit einer antineoplastischen Therapie gegenüber Patienten mit einer rein supportiven Therapie die Anzahl der stationären Behandlungstage deutlich geringer.

⁸ Daten von 23 der 25 Kinder mit supportiven palliativen Therapien konnten ausgewertet werden.

⁹ Daten von 50 der 55 Kinder mit antineoplastischen palliativen Therapien konnten ausgewertet werden.

¹⁰ Daten von 73 der 80 Patienten in der palliativen Phase konnten ausgewertet werden.

4.2.5 Vergleich individueller Heilversuche und palliativer Behandlung

Länge der Therapiephasen und Aufenthaltsorte

Insgesamt wurden bei 41 Kinder (41% aller Kinder) individuelle Heilversuche durchgeführt. Die Erkrankungsdauer von der Diagnosestellung bis zum Tod betrug bei diesen Kindern¹¹ im Durchschnitt 915 ± 424 Tage (Median 695 Tage, min 147 Tage, max 8 Jahre), Demgegenüber erhielten 42 Kinder (42%) keinerlei individuellen Heilversuche und wurden, zumeist im Anschluss an eine Behandlung nach den Therapieprotokollen der GPOH, palliativ versorgt. Die Erkrankungsdauer von der Diagnosestellung bis zum Tod betrug bei diesen Kindern¹² im Durchschnitt 701 ± 495 Tage (Median 451 Tage, min 86 Tage, max 9,2 Jahre) und war somit signifikant niedriger ($p=0,041$) als bei den Kindern mit einem durchgeführten individuellen Heilversuch.

	Individueller Heilversuch	Antineoplastische palliative Therapien (n=50)	Signifikanz
Dauer der Therapie	122 ± 82 Tage (n=47)	202 ± 242 Tage	0.034
• stationäre Behandlung	• 13 ± 12 Tage (n=36) (11%)	• 11 ± 13 Tage (6%)	
• Behandlung in der Tagesklinik	• 20 ± 22 Tage (n=36) (16%)	• 25 ± 24 Tage (12%)	

Tabelle 4.6 Länge der Therapie sowie Anzahl der stationären und ambulanten Behandlungstage für individuelle Heilversuche und antineoplastische palliativer Therapien im Vergleich; Signifikanz nach Fisher t-test für unabhängige Variablen

Deutliche Unterschiede fanden sich auch im Vergleich der Anzahl der stationären und tagesklinischen Behandlungstage bei den beiden Behandlungsgruppen. So verbrachten die Patienten in der palliativen Therapiephase bei einer signifikant längeren Therapiedauer prozentual gesehen nur halb so viele Tage in stationärer Behandlung und besuchten auch seltener die Tagesklinik der Kinderklinik des UKM wie Patienten, die einen individuellen Heilversuch durchführten.

¹¹ Daten von 39 der 41 Kindern mit individuellen Heilversuchen konnten ausgewertet werden.

¹² Daten von 41 der 42 Kinder mit ausschließlich palliativer Therapie konnten ausgewertet werden.

Gesamtübersicht aller verabreichten Wirkstoffe laut Aktenlage (alphabetisch sortiert)	Individuelle Heilversuche (n=42)	Palliative Therapien (n=46)
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
• Actinomycin D	1 (2%)	0
• Adriamycin	1 (2%)	0
• Arabinosyl-Cytosin (Ara-C)	8 (19%)	4 (9%)
• Carboplatin	8 (19%)	0
• Cisplatin	2 (5%)	0
• Cyclophosphamid	12 (29%)	6 (13%)
• Daunorubicin, liposomal	5 (12%)	2 (4%)
• Dexamethason	1 (2%)	0
• Doxorubicin	4 (10%)	0
• Epirubicin	0	1 (2%)
• Etoposid	11 (26%)	10 (22%)
• Gemcitabine	2 (5%)	11 (24%)
• GM-CSF inhalativ	0	1 (2%)
• H-15 Ayurmedica	0	9 (20%)
• Idarubicin	0	2 (4%)
• Ifosfamid	5 (12%)	0
• Interferon	3 (7%)	2 (4%)
• Ixoten	0	1 (2%)
• Hydroxycarbamid (Litalir)	2 (5%)	0
• Mitoxantrone	0	1 (2%)
• MTX	3 (7%)	1 (2%)
• Paclitaxel	1 (2%)	0
• PEG-Asparaginase	2 (5%)	0
• Procarbazin	2 (4%)	2 (4%)
• Prednison	6 (14%)	4 (9%)
• Temozolomid (Temodal)	5 (12%)	13 (28%)
• Thalidomid	1 (2%)	10 (22%)
• Thioguanin	2 (5%)	9 (20%)
• Thiopeta	0	2 (4%)
• Topotecan	11 (26%)	6 (13%)
• Trofosfamid	1 (2%)	9 (20%)
• Vincristin	11 (26%)	7 (15%)
• Vinblastin	1 (2%)	0
• Vindesin	1 (2%)	1 (2%)
• Vinorelbin	1 (2%)	1 (2%)
• Vitamine Dr. Rath	0	2 (4%)

Tabelle 4.7 Übersicht und Häufigkeit der in individuellen Heilversuchen und palliativen Therapien verabreichten Wirkstoffe, Mehrfachnennungen einzelner Wirkstoffe pro Patient bei mehreren Therapien möglich.

4.3 Übergang von kurativen zu palliativen Therapien

4.3.1 Zeitpunkt des Therapie-Wechsels

Ein Vermerk über das Fehlen weiterer kurativer Therapieoptionen und die somit infauste Prognose des betroffenen Patienten fand sich in 80 Krankenblättern. Diese Notiz durch den Arzt erfolgte mit einem Median von 65 Tagen (min 1 Tag, max 827 Tage) vor dem Tod des Patienten. Dabei wurde das Fehlen weiterer kurativer Therapieoptionen bei Patienten mit Leukämien, Lymphomen oder MDS deutlich kürzer vor dem Tod vermerkt (Aktennotiz im Median 34 Tage, min 1 Tag, max 514 Tage) als bei an ZNS-Tumoren (Aktennotiz im Median 95 Tage, min 15 Tage, max 827 Tage vor dem Tod) oder an sonstigen soliden Tumoren erkrankten Kindern (Aktennotiz im Median 97 Tage, min 5 Tage, max 678 Tage vor dem Tod). Insgesamt verstarben 33% der Kinder (26 Kinder) innerhalb von 30 Tagen und weitere 26% (21 Kinder) 31-90 Tage nach Feststellung des Fehlens weiterer kurativer Therapieoptionen durch den Arzt. Immerhin 40% der Palliativpatienten hatten eine Überlebensspanne von über 90 Tagen ab dem Zeitpunkt des Aktenvermerks der infausten Prognose.

4.3.2 Arzt-Patienten-Kommunikation

Der Aktenvermerk der behandelnden Ärzte, dass keine kurativen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung ständen, wurde in 80% der Fälle (64 Palliativpatienten) innerhalb der nächsten 10 Tage mit dem Patienten und der Familie besprochen, in weiteren 10% der Fälle (8 Palliativpatienten) erfolgte dieses Gespräch 11 – 90 Tage nach der Aktennotiz durch den Arzt. Bei 8% der Patienten (6 Palliativpatienten) waren sich die Ärzte zum Zeitpunkt des in der Akte erstmalig notierten Gespräches mit den Eltern bereits mehr als 3 Monate der infausten Prognose der Erkrankung bewusst und bei 2% der Patienten (2 Palliativpatienten) fand sich in den Akten keinerlei Notiz bezüglich eines Gespräches mit den Kindern und / oder der Familie über die bestehende palliative Situation.

4.3.3 Organisation der Betreuung in der palliativen Phase

Von den 80 Kindern der Studie, die aufgrund ihrer Tumorerkrankung eine palliative Behandlung erhielten, befanden sich 70 Kinder (88% aller Palliativpatienten) auch während dieser Phase in ständiger ambulanter und stationärer Behandlung der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des UKM. Neben der Vorstellung der Kinder

in der Tagesklinik bestand zu den Familien ein konstanter Telefonkontakt durch die Mitarbeiter der Kinderklinik. Bei 35 Kindern (50% der vom UKM betreuten Kinder) erfolgten zusätzlich Hausbesuche durch eine ambulante Kinderkrankenschwester oder Ärzte der Kinderklinik des UKM (Brückenteam).

Von den insgesamt 10 Kindern, deren palliative Behandlung nicht in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik des UKM erfolgte, wurden 8 Kinder (10% aller Palliativpatienten) ausschließlich von anderen Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten im In- und Ausland betreut. Daten von 2 Kindern (3% der Palliativpatienten) über die Betreuung in der palliativen Behandlungsphase fehlten.

4.4 Lebensendphase und Tod

4.4.1 Hauptsymptome in der Lebensendphase

Eine ausreichende Datenlage zur Erfassung der Symptome in den letzten 60 Lebenstagen anhand der Krankenakten fand sich bei 74 Kindern (75%). Die Aktenlage der verbleibenden 25 Patienten lässt keine ausreichende Rückschlüsse zu, ob es sich hierbei um symptomfreie Patienten handelt oder ob diese nicht dokumentiert wurden.

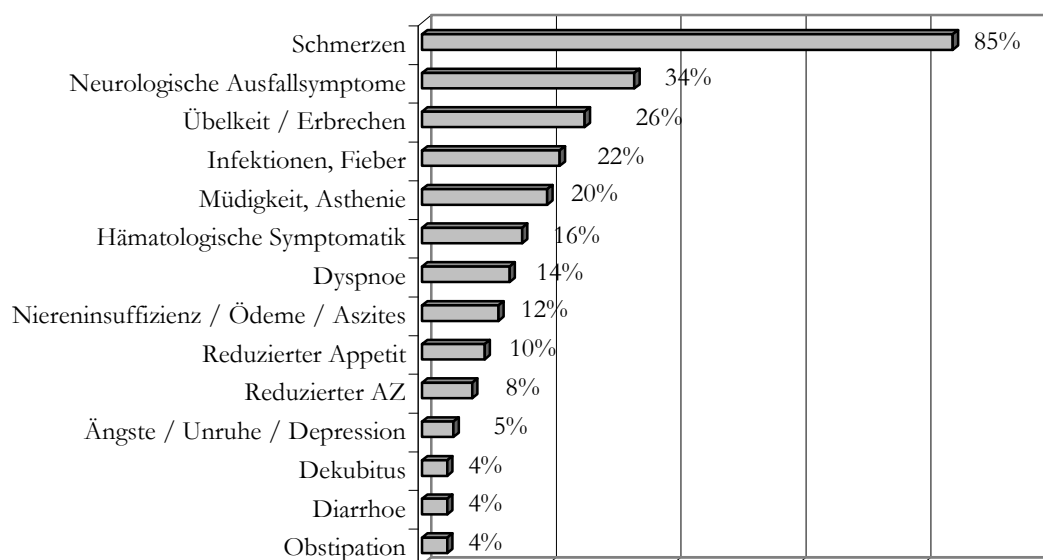


Abb. 4.6 Am häufigsten geschilderte Symptome in der Lebensendphase; Mehrfachnennungen pro Patient möglich (n=74).

Die drei am häufigsten in der Akte vermerkten Symptome waren Schmerzen (63 Kinder), neurologische Ausfälle (25 Kinder) und Übelkeit und / oder Erbrechen (19 Kinder).

4.4.2 Aufenthaltsorte in der Lebensendphase

Daten zur Lebensendphase wurden von allen Kindern der Studie erhoben. In den letzten 60 Lebenstage verbrachten die Patienten im Mittel 15 Tage¹³ (Median 9 Tage, min. 0 Tage, max. 60 Tage) in stationärer Behandlung, zusätzlich erfolgten an durchschnittlich 8 Tagen¹⁴ (Median 6 Tage, min. 0 Tage, max. 29 Tage) ambulante Vorstellungen in der Tagesklinik. Kinder aus der Diagnosegruppe Leukämien/Lymphome/MDS verbrachten dabei deutlich mehr Zeit in stationärer Behandlung als Kinder anderer Diagnosegruppen.

Charakteristika der letzten 60 Lebenstage	Leukämien, Lymphome, MDS	ZNS-Tumoren	Sonstige solide Tumoren	Gesamt
Stationäre Behandlung (n=88)	22 ± 20 Tage	6 ± 10 Tage	13 ± 14 Tage	15 ± 17 Tage
Besuche in Tagesklinik (n=86)	11 ± 9 Tage	2 ± 3 Tage	9 ± 7 Tage	8 ± 8 Tage

Tabelle 4.8 Charakteristika der letzten 60 Lebenstagen

Der letzte stationäre Krankenhausaufenthalt betrug im Mittel 13 Tage¹⁴ (Median 7 Tage, min. 1 Tag, max. 80 Tage). Die Entlassung aus dieser letzten stationären Behandlung lag zum Todeszeitpunkt im Mittel 31 Tage¹⁵ zurück, wobei mehr als die Hälfte der Patienten in stationärer Behandlung verstarb (Median 0 Tage, max 2 Jahre).

Charakteristika des letzten Krankenhausaufenthaltes	Leukämien, Lymphome, MDS	ZNS-Tumoren	Sonstige solide Tumoren	Gesamt
Dauer letzter stationärer Aufenthalt (n=82)	18 ± 21 Tage	8 ± 10 Tage	9 ± 10 Tage	13 ± 17 Tage
Entlassungszeitpunkt vor dem Tod (n=82)	14 ± 34 Tage	41 ± 84 Tage	48 ± 103 Tage	31 ± 75 Tage

Tabelle 4.9 Charakteristika des letzten Krankenhausaufenthaltes

¹³ Daten von 88 Kindern konnten erfasst werden.

¹⁴ Daten von 86 Kindern konnten erfasst werden.

¹⁵ Daten von 82 Kindern konnten erfasst werden.

4.4.3 Patientenverfügungen

In den Akten von 68 Kindern (69% aller Kinder) fand sich eine von den behandelnden Ärzten und / oder der Familie erlassene Verfügung, die in lebensbedrohlichen Situationen den Verzicht auf Reanimations- und Intensivmaßnahmen festlegte. Diese Verfügung wurde mit einem Median von 30 Tagen (min. 1 Tag, max. 695 Tage) vor dem Tod des Patienten erlassen. Keines dieser Kinder wurde im weiteren Verlauf entgegen den Bestimmungen der Verfügung reanimiert oder intensivtherapeutisch behandelt.

Von den 31 Patienten (31% aller Patienten), bei denen eine derartige Verfügung nicht vorlag, wurden 9 Kinder (9% aller Kinder) in den letzten 48 Stunden vor dem Tod reanimiert, weitere 5 Kinder (5% aller Kinder) wurden intubiert und beatmet. Patienten in der kurativen Behandlungsphase wurden dabei in den letzten 48 Lebensstunden signifikant häufiger reanimiert oder intubiert und beatmet als Patienten in der palliativen Behandlungsphase ($p < 0,001$). Daten von 10 Kindern (10% aller Kinder) über die Behandlung in den letzten 48 Lebensstunden fehlten.

Reanimation / Intubation in den letzten 48h vor dem Tod	Kurative Behandlungsphase (n=19)	Palliative Behandlungsphase (n=79)	Signifikanz
Keine Maßnahmen	6 (32 %)	68 (85 %)	$p < 0.001$
Reanimation	7 (37%)	2 (3%)	
Intubation + Beatmung	3 (16%)	2 (3%)	
Unbekannt	3 (16 %)	7 (9 %)	

Tabelle 4.10 Reanimation bzw. Intubation in den letzten 48 Stunden vor dem Tod, unterteilt in die kurative bzw. palliative Behandlungsphase (n=99), Signifikanz nach χ^2 -Test.

4.4.4 Todesumstände

Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt betrug 11,3 Jahre. Der jüngste Patient wurde 60 Tage alt, der älteste Patient 21,8 Jahre. Der Altersmedian bei den männlichen Patienten lag bei 12,1 Jahren, bei den weiblichen Patienten bei 10,1 Jahren.

Bei den an einer Leukämie, einem Lymphom oder einem MDS erkrankten Kindern lag der Altersmedian zum Todeszeitpunkt bei 10,2 Jahren (min 2 Jahre, max 18,6 Jahre), bei an ZNS-Tumoren erkrankten Kindern bei 8,5 Jahren (min 60 Tage, max 20,6 Jahre) und die erkrankten Kinder mit sonstigen soliden Tumoren wiesen einen Altersmedian von 15,6 Jahren (min 1,1 Jahre, max 21,8 Jahre) auf. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder Diagnosegruppen.

Von den insgesamt 99 Kindern der Studie verstarben 79 Kinder (80%) an ihrer progressiven malignen Erkrankung. Weitere 17 Kinder (17%) verstarben an therapieassoziierten Komplikationen, von diesen Kindern erhielten zum Todeszeitpunkt 15 Kinder (88%) eine kurativ ausgerichtete Therapie, 2 Kinder (13%) befanden sich in einer palliativen Behandlung. Insgesamt waren 14 der 17 (82%) an therapieassoziierten Komplikationen verstorbenen Kinder der Diagnosegruppe „Leukämien, Lymphome, MDS“ zugeordnet, 2 Kinder (12%) litten an einem ZNS-Tumor und ein Patient an einem sonstigen soliden Tumor (6%). Ein Patient (1%) verstarb an einer von der Erkrankung primär unabhängigen Todesursache (Behandlungsfehler: Medikamentenverwechslung). Von zwei im Ausland verstorbenen Kindern (2%) in der palliativen Behandlungsphase konnten keine Daten zur Todesursache ermittelt werden.

Todesursache	Leukämien, Lymphome, MDS (n=42)	ZNS-Tumoren (n=24)	Sonstige solide Tumoren (n=33)	Signifikanz
therapieassoziierte Komplikationen	14 (33%)	2 (8%)	1 (3%)	p < 0.001
Progressive Erkrankung	26 (62%)	22 (92%)	31 (94%)	
Sonstige	1 (2%)	0	0	
Unbekannt	1 (2%)	0	1 (3%)	

Tabelle 4.11 Todesursache in den verschiedenen Diagnosegruppen; Signifikanz nach χ^2 -Test

Zum Todeszeitpunkt befanden sich 79 Kinder (80%) in palliativer Behandlung, 19 Kinder (19%) unterzogen sich einer kurativ ausgerichteten Therapie und bei einem Kind (1%) wurde zum Todeszeitpunkt keinerlei Therapie durchgeführt.

Therapiephase zum Todeszeitpunkt	Leukämien, Lymphome, MDS (n=42)	ZNS-Tumoren (n=24)	Sonstige solide Tumoren (n=33)	Signifikanz
Kurative Therapie	15 (36%)	3 (13%)	1 (3%)	p < 0.001
Palliative Therapie	27 (64%)	21 (88%)	32 (97%)	

Tabelle 4.12 Therapiephase zum Todeszeitpunkt in den verschiedenen Diagnosegruppen; Signifikanz nach χ^2 -Test

Von den 19 während der kurativen Therapiephase verstorbenen Kindern erhielten 15 (79%) zum Todeszeitpunkt eine Therapie nach den Protokollen der GPOH und bei 4 Kindern (21%) wurde ein individueller Heilversuch durchgeführt. Insgesamt stammten 15 Kinder (79%) aus der Diagnosegruppe „Leukämien, Lymphome, ZNS“, 3 Kinder (16%) aus der Gruppe „ZNS-Tumore“ und ein Kind (5%) aus der Gruppe „Sonstige solide Tumore“.

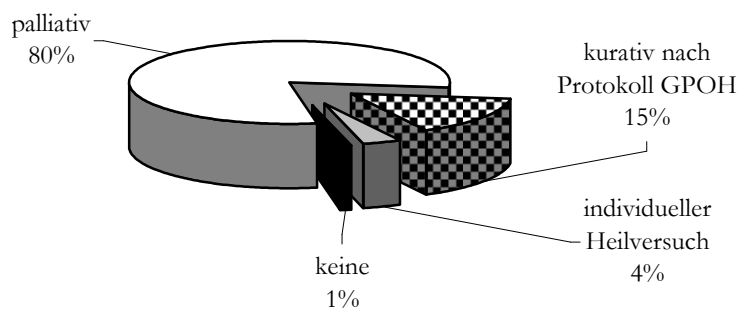


Abb. 4.7 Therapiephase zum Todeszeitpunkt (n=99)

4.4.5 Aufenthaltsort zum Todeszeitpunkt

Der Aufenthaltsort zum Todeszeitpunkt konnte bei 93 der 99 Patienten der Studie (94%) anhand der Krankenakten ermittelt werden, bei 6 ausländischen Patienten (5%) lagen aufgrund einer Rückkehr ins Heimatland in der palliativen Phase keine Daten zum Sterbeort vor. Der während der kurativen Therapiephase an einer von der Erkrankung primär unabhängigen Todesursache auf der Intensivstation verstorbene Patient ist aus der Analyse ausgenommen. Die im Folgenden gemachten Werte und Berechnungen beziehen sich – soweit nicht anders vermerkt – in ihrer Gesamtzahl auf die 92 Patienten, bei denen Informationen zum Sterbeort vorlagen.

Alle Patienten:

Die Hälfte der Patienten (46 Patienten, 50%) verstarb in einem Krankenhaus, weitere 45 Patienten (49%) verstarben in der häuslichen Umgebung und ein Patient (1%) befand sich zum Todeszeitpunkt in einem Kinderhospiz. Von den 46 Kinder, die im Krankenhaus verstarben, befanden sich zum Todeszeitpunkt 22 Kinder (24% aller Patienten mit

bekanntem Todesort) auf der pädiatrisch-onkologischen Station des UKM, 10 Kinder (11% aller Patienten wie oben) verstarben auf der Kinderintensivstation des UKM und 14 Kinder (15% aller Patienten wie oben) verstarben in peripheren Krankenhäusern.

Palliativpatienten:

Insgesamt verstarben 59% der Kinder (43 der 73 Patienten in palliativer Behandlung mit bekanntem Sterbeort) in der häuslichen Umgebung, ein weiteres Kind (1%) erlag seiner progressiven Erkrankung in einem Hospiz für Kinder. In stationärer Behandlung befanden sich zum Todeszeitpunkt 29 Kinder (40% der 73 Palliativpatienten), hiervon verstarben mehr als zwei Drittel (20 Kinder, 27% der 73 Palliativpatienten) auf der pädiatrisch-onkologischen Station des UKM, ein Kind (1% der 73 Palliativpatienten) verstarb auf der pädiatrischen Intensivstation des UKM und 8 Kinder (11% der 73 Palliativpatienten) verstarben in peripheren Krankenhäusern.

Aufenthaltsort zum Todeszeitpunkt	Kurative Behandlung (n=19)	Palliative Behandlung (n=73)	Gesamt (n=92)
Zuhause	2 (10%)	43 (59%)	45 (49%)
Hospiz	0	1 (1%)	1 (1%)
Krankenhaus	17 (90%)	29 (40%)	46 (50%)
- Intensivstation UKM	- 9 (53%)	- 1 (3%)	
- Onkolog. Station UKM	- 2 (12%)	- 20 (69%)	
- Peripheres Krankenhaus	- 6 (35%)	- 8 (28%)	
Gesamt	19 (100%)	73 (100%)	92 (100%)

Tabella 4.13 *Aufenthaltsort zum Todeszeitpunkt (n=93), unterteilt in Patienten in kurativer bzw. palliativer Behandlung*

Im untersuchten 10-Jahres-Zeitraum von 1995 bis einschließlich 2004 ließ sich bei den 73 Palliativpatienten, bei denen der letztendliche Sterbeort ermittelt werden konnte, ein positiver Trend der Sterbefälle in häuslicher Umgebung verzeichnen: So stieg der Anteil der in der häuslichen Umgebung verstorbenen Kinder von 50% (1995 bis 1998) auf 63% (2002 bis 2004) an. Gleichzeitig sank der Prozentsatz der Kinder, die zum Todeszeitpunkt stationär behandelt wurden von 50% (1995 – 1998) auf 35% (2002 – 2004) ab. Dabei kam es insbesondere zu einer geringeren Einbeziehung peripherer Krankenhäuser (1995 – 1998: 21%; 2002 – 2004: 8%) während der Anteil der Kinder, die auf der pädiatrisch-onkologischen Station des UKM verstarben, mit Werten zwischen 32% (1999 – 2001) und 25% (2002 – 2004) relativ konstant blieb.

Lediglich geringfügige, nicht signifikante Unterschiede bei der Wahl des Sterbeortes in der palliativen Phase ($p=0,764$) ließen sich dabei in den verschiedenen Diagnosegruppen verzeichnen: Waren die Patienten an einem ZNS-Tumor erkrankt, so verstarben sie in 62% der Fälle (13 von 21 Kindern) in der häuslichen Umgebung, litten die Kinder an Leukämie, einem Lymphom oder einem MDS betrug der Anteil in häuslicher Umgebung verstorbenen Kinder 56% (15 von 27 Kindern und an sonstigen soliden Tumoren erkrankte Kinder verstarben in 52% der Fälle (16 von 31 Kindern) Zuhause.

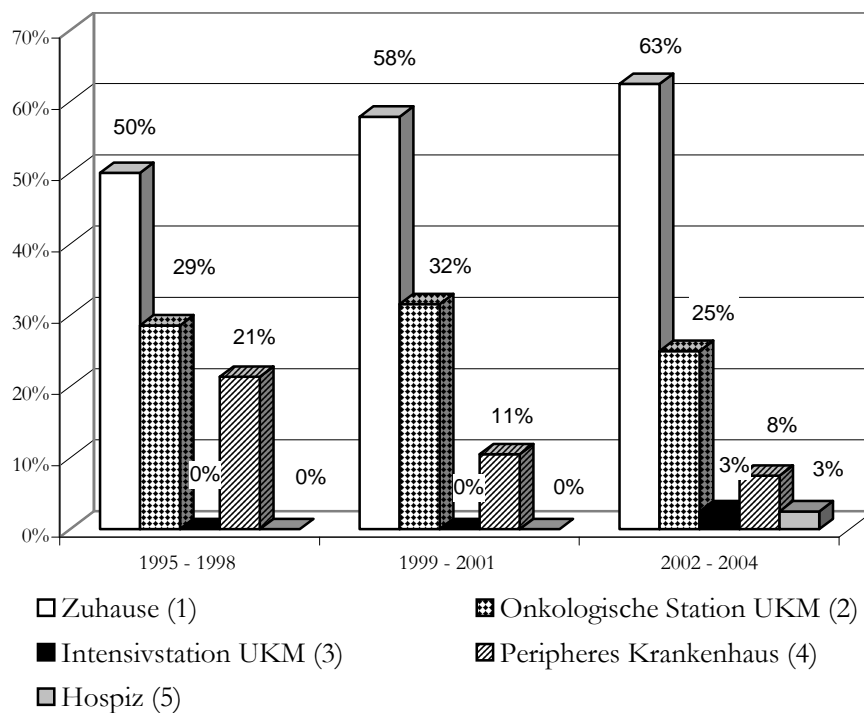


Abb.4.8 Aufenthaltsort der Palliativpatienten zum Todeszeitpunkt ($n=73$)

5. Diskussion

5.1. Charakteristika aller Patienten

Basis der vorliegenden retrospektiven Studie bildete das Patientenregister der Klinik und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Münster. Das Register verzeichnet im Gesamtzeitraum von 01/1995 bis 12/2004 insgesamt 100 an einem Malignom verstorbene Patienten der Klinik. Hiervon war eine Analyse der Krankenakten bei 99 Patienten möglich. Es erfolgte die komplette Analyse sowohl der ambulanten als auch der stationären Patientenakten. Trotzdem ist eine Selektionsbias möglich: Im Münsteraner Patientenregister sind unter Umständen nur die Patienten als verstorben aufgeführt sind, dessen Tod der Klinik auch gemeldet wurde; Patienten, die im Anschluss an eine Behandlung an der Klinik und Poliklinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie in anderen Kliniken oder im häuslichen Umfeld weiter betreut wurden und deren weiteres Schicksal nicht durch die Eltern oder behandelnden Ärzte der GPOH bzw. dem UKM Münster gemeldet wurden, könnten somit im Falle eines Todes nicht erfasst sein.

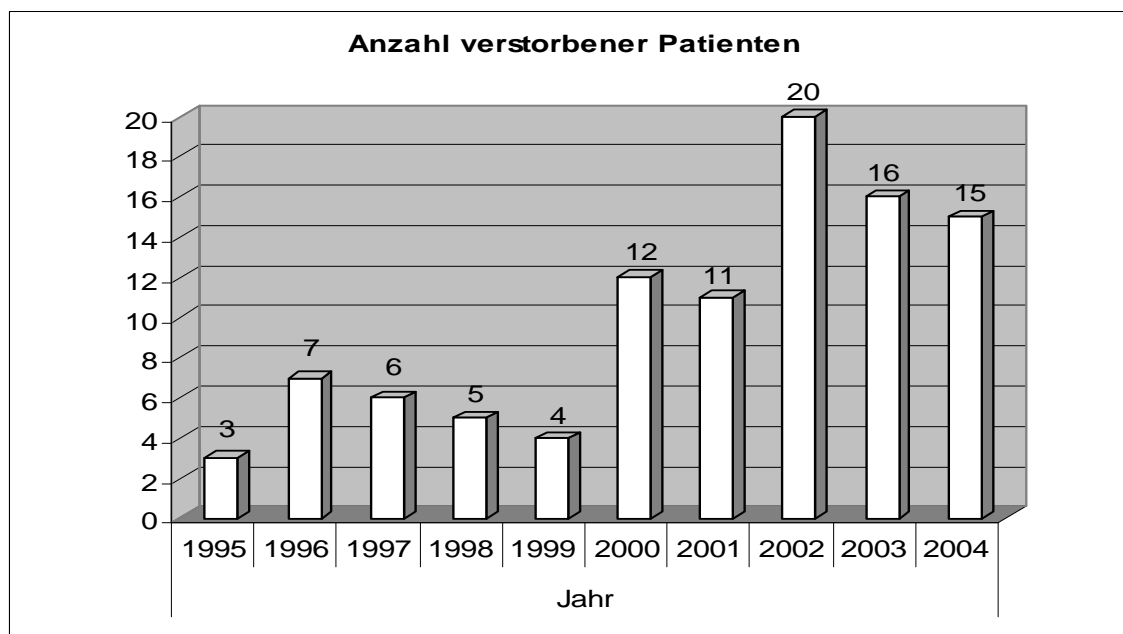


Abb. 5.1: Anzahl der laut Patientenregister der Kinderklinik an einem Malignom verstorbenen Patienten, nach Jahren aufgeschlüsselt (Jahre 1995 – 2004)

So werden am Universitätsklinikum Münster im Jahr ca. 120 maligne Neuerkrankungen bei pädiatrischen Patienten gemeldet, eine auf den aktuellen Mortalitätsraten (siehe Kap. 2.1) beruhende Hochrechnung würde somit für den Zeitraum von 1995 bis 2004 über 200 Todesfällen ergeben. Schlüsselt man die Anzahl verstorbener Patienten nach Jahren auf, so zeigt sich insbesondere in den Jahren 1995 bis 1999 eine deutlich geringere Anzahl verstorbener Patienten als in den Jahren 2000 – 2004. Dies mag einerseits an geringeren Patientenzahlen in den früheren Jahren insgesamt liegen, andererseits an einer schlechteren Erfassung und Meldung verstorbener Patienten in den Jahren 1995 - 1999.

Die vorliegende Auswertung der Jahre 1995 bis 2004 ergibt, dass 42% der verstorbenen Patienten an einer Leukämie, einem Lymphom oder einem MDS erkrankt waren, 24% litten an einem ZNS-Tumor und 33% an einem sonstigen soliden Tumor. Verglichen mit den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters (P. Kaatsch, Jahresbericht 2006, gemeldete Todesfälle bis zu 5 Jahre nach Diagnosestellung, untersuchter Zeitraum 1991-2000) zeigen sich somit nur geringe Unterschiede zwischen der Patientengruppe in Münster und den bundesweit verstorbenen Patienten ($p > 0.001$).

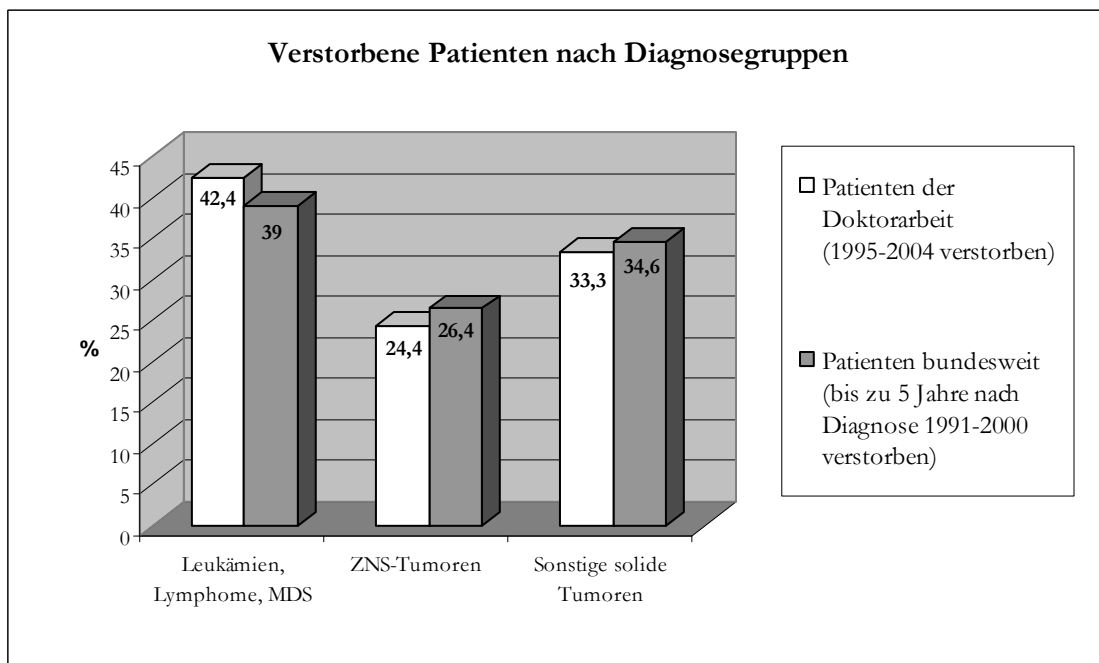


Abb. 5.2 : Vergleich der verstorbenen Patienten der vorliegenden Arbeit mit den bundesweiten Daten, bezogen auf jeweiligen Diagnosegruppen, Angaben in Prozent

Trotz einiger elementarer Unterschiede (bundesweite Daten schließen nur Kinder bis 15 Jahre ein, MDS wurde nicht mitgezählt, es wurden nur verstorbene Patienten bis 5 Jahre nach Diagnosestellung erfasst) sind beide Patientengruppen somit in groben Zügen vergleichbar.

5.2 Therapien

5.2.1 Allgemeine Charakteristika und individuelle Heilversuche

Die vorliegende Analyse zeigt, dass ein Großteil der verstorbenen Patienten ein oder mehrere Rezidive der malignen Grunderkrankung erlitt, nur 14% der untersuchten Patienten verstarben während oder im Anschluss an die Ersttherapie. Dieses Ergebnis ist konform mit der aktuellen Datenlage, nach der Patienten bei Rezidivdiagnose wesentlich schlechtere Überlebensprognosen aufweisen als bei Erstdiagnose (Ceschel et al, 2006; Barker et al, 2005; Morris et al, 2003; Shankar et al, 2003; s. Kap. 2.1).

Insgesamt unterzogen sich 92% der untersuchten Patienten bei Erstdiagnose einer Behandlung nach den Studienprotokollen der GPOH. Nach dem ersten Rezidiv sank dieser Anteil jedoch auf 36%, nach dem zweiten Rezidiv auf 18% ab. Gleichzeitig stieg der Anteil der individuellen Heilversuche auf 29% (1. Rezidiv) bzw. 36% (2. Rezidiv) an. Hierin spiegeln sich das Fehlen einheitlicher kurativer Rezidivprotokolle sowie fehlende Leitlinien für den Zeitpunkt des Überganges in ein palliatives Behandlungskonzept wider. Gerade bei dieser sehr divergenten Patientengruppe mit rezidivierenden Tumorerkrankungen sind klinischen Studienprotokolle jedoch dringend notwendig um einen Wirksamkeitsnachweis der in individuellen Heilversuchen verwendeten Medikamenten und Therapiekombinationen zu erhalten. Im Gegensatz zu einer Behandlung im Rahmen klinischer Studienprotokolle können individuelle Heilversuche – unabhängig von der individuellen Effektivität – weniger zum Erkenntnisgewinn beitragen und somit für Ärzte und andere Patienten bei der Therapiewahl kaum relevante Hilfestellung bieten (Thiele, 2003).

Ein besonderer Bedarf an der Entwicklung effektiver Studienprotokolle für die kurative oder palliative Behandlung von Rezidiven und therapierefraktärer Tumoren findet sich in der Diagnosegruppe der sonstigen soliden Tumoren: Obwohl in der vorliegenden Analyse der Anteil dieser Patienten am Gesamtkollektiv nur 33% betrug, war die Hälfte aller

individuellen Heilversuche auf diese Patientengruppe ausgerichtet. Insgesamt unterzogen sich mit 64% aller Patienten mit sonstigen soliden Tumoren ein signifikant höherer Anteil einem individuellen Heilversuch als in den anderen Diagnosegruppen ($p=0.004$).

5.2.2 Palliative Therapien

Mit Eintritt in die palliative Behandlungsphase ergeben sich für den Patienten und dessen Familie verschiedene Behandlungsoptionen: Sie müssen zwischen einer ausschließlich symptomorientierten supportiven Therapie oder einer zusätzlichen antineoplastischen Therapie, meist mittels Chemotherapeutika, wählen. Wenig ist bekannt über die Erfahrungen, die Eltern mit dieser Entscheidung machen und welche Faktoren bei der Entscheidungsfindung als wichtig erachtet werden. Mit diesem Thema beschäftigte sich Tomlinson et al (2006) in einer aktuellen Studie: Im Rahmen eines Vortests zur Vorbereitung dieser Studie wurden sieben Elternteile bereits an Krebs verstorbener Kinder zu ihren Erfahrungen interviewt. Gründe für die Wahl einer palliativen Chemotherapie waren demnach die Aufrechterhaltung der Hoffnung, der Gewinn von Zeit, die Berücksichtigung der Wünsche des Kindes, die Auswirkungen einer Therapie auf die Familienmitglieder und Familiendynamik sowie Ratschläge und Druck von anderen betroffenen Familien. Einflussfaktoren, die bei der Wahl einer rein supportiven Therapie eine Rolle spielten, waren die Lebensqualität der ganzen Familie, insbesondere der Geschwisterkinder, geringere eheliche, familiäre und finanzielle Belastungen bei einer Pflege im häuslichen Umfeld, die Beeinflussung der Familiendynamik und Ratschläge von Mitarbeitern im Gesundheitssystem. Durch eine gute Kenntnis dieser Beweggründe kann das medizinische Personal den Familien bei der Entscheidung zwischen einer supportiven oder antineoplastischen palliativen Therapie besser beistehen und die Wahl somit vielleicht erleichtern (Tomlinson, 2006). Bei der Nutzen-Lasten-Abwägung einer antineoplastischen Therapie und der Auswahl der hierfür geeigneten Therapieverfahren sollte unter Berücksichtigung der Wünsche des Patienten und seiner Familie insbesondere auf die Erhaltung der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit Wert gelegt werden. Therapien, die mit starken Nebenwirkungen einhergehen oder zusätzliche Krankenhausaufenthalte erfordern, sind zu vermeiden (Wolfe et al, 2002).

Von den 80 Palliativpatienten der vorliegenden Arbeit entschieden sich zwei Drittel bei Eintritt in die palliative Behandlungsphase für eine antineoplastische Therapie. Bei einem Großteil der Fälle (83%) kamen dabei Chemotherapeutika zum Einsatz, in der Hälfte der

Fälle kombiniert mit weiteren gegen den Tumor gerichteten Therapien wie nuklearmedizinische Therapien oder alternative Behandlungsmethoden. Dieses Ergebnis verdeutlicht das große Interesse an antineoplastischen Therapien auch während der palliativen Phase.

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich durch eine solche antineoplastische Therapie in der Palliativphase jedoch keine Unterschiede in der Dauer der Überlebenszeit. Verbesserungen in der Lebensqualität konnten nur bei einem Teil der Patienten erreicht werden, während andere Patienten durch die erfolgten Therapien Lebensqualität einbüßen mussten. Bei ungefähr jedem fünften Patienten (18%) wurde die ursprünglich begonnene Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, Komplikationen oder bei mangelndem Erfolg auf andere Medikamente bzw. Therapieverfahren umgestellt. Insgesamt berichteten 38,2% der Palliativpatienten von Nebenwirkungen oder Komplikationen unter der palliativen gegen den Tumor gerichteten Therapie. Bei weiteren 45% der Palliativpatienten waren zwar keine Nebenwirkungen in der Akte verzeichnet, der Tumor zeigte jedoch Progress unter Therapie. Demgegenüber war bei 16% der Patienten eine subjektive Verbesserung des Wohlbefindens oder einen Symptomrückgang in der Akte verzeichnet.

Bei über der Hälfte der Patienten (53%) wurde die individuelle antineoplastische Behandlung bei Nebenwirkungen oder mangelndem Tumoransprechen vor dem Tod beendet. Die Therapiedauer bei diesen Patienten betrug im Mittel 124 Tage, die sich daran anschließende Lebensspanne unter rein supportiver Behandlung im Mittel 65 Tage. Demgegenüber unterzogen sich 44% der Patienten einer antineoplastischen palliativen Therapie bis zu ihrem Tod, die Überlebensdauer betrug in diesen Fällen im Mittel 207 Tage. Es ließ sich somit keine signifikante längere Überlebenszeit bei Patienten unter fortgeführter palliativer antineoplastischer Therapie gegenüber denjenigen Patienten erkennen, bei denen eine vorzeitige Therapiebeendigung erfolgte ($p=0,7$). Diese Ergebnisse stellen die Effektivität der aktuellen antineoplastischen Therapie in der Palliativphase in Frage und zeigen den Bedarf von weiterer Forschung auf diesem Gebiet auf. Hierfür ist es notwendig, durch eine detaillierte und standardisierte Evaluation diejenigen Therapiekonzepte zu identifizieren, die eine Lebensverlängerung ohne Einschränkung der Lebensqualität bzw. eine Steigerung der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit ermöglichen.

Ein seit einigen Jahren neu propagiertes Therapiekonzept für Patienten in der palliativen Phase ist die so genannte „Low-Dose-Chemotherapy“ oder „Metronomic Therapy“. Anstelle der kurzzeitigen Intervall-Gabe von hochdosierten Chemotherapeutika intravenös, wie sie bei kurativen Therapien die Regel ist, werden hierbei Medikamente über einen längeren Zeitraum täglich in niedrigen Dosen oral verabreicht. Angriffspunkt dieser Therapie sind die Mechanismen der Angiogenese, hierdurch soll ein Stillstand des Tumorwachstums bzw. eine Rückbildung des Tumors durch Hemmung der Neubildung der für den Tumor notwendigen Gefäße bewirkt werden. Dadurch hofft man - zumindest über einen kurzen Zeitraum - eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreichen zu können (Kamen, 2005; Kieran et al, 2005). Auch bei den Palliativpatienten der vorliegenden Analyse fand seit Ende der 90er Jahre die Therapie solider Tumoren inkl. ZNS-Tumoren mittels Medikamenten wie Thalidomid, Etoposid, Trofosamid und Temodal nach dem oben beschriebenen „Low-Dose-Chemotherapy“-Konzept Anwendung (siehe S. 47). Eine valide Auswertung möglicher Therapieerfolge mittels dieses Therapiekonzeptes anhand der retrospektiven Auswertung der Patientenakten war bei dieser Arbeit nicht möglich. Dies würde sich eventuell im Rahmen einer prospektiven Studie über palliative pädiatrisch-onkologische Therapien an dem UKM anbieten.

5.2.3 Vergleich verschiedener Therapieansätze

Vergleicht man bei der vorliegenden Studie individuelle Heilversuche und palliative Therapien miteinander, so zeigt sich, dass eine Vielzahl von Medikamenten in beiden Therapiegruppen Anwendung fand. So waren in der Diagnosegruppe „Leukämien, Lymphome, MDS“ unabhängig vom Behandlungskonzept die am häufigsten verwendeten Medikamente Vincristin und Cytarabin. Bei den ZNS-Tumoren und sonstigen soliden Tumoren kamen sowohl bei individuell kurativ als auch palliativ die Medikamente Temodal und Etoposid (VP-16) am häufigsten zum Einsatz. Hierin spiegelt sich die Schwierigkeit wider, eine individuelle Therapie mit einem bestimmten Medikament bereits im Vorfeld als kurativ oder palliativ zu klassifizieren. So kann das gleiche Medikament bei einem Teil der Patienten eine Tumorremission bewirken, bei anderen Patienten lediglich zu einem zeitweiligen Stillstand des Tumorwachstums führen und in manchen Fällen überhaupt keinen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben. Auch mögliche Nebenwirkungen und die Beeinflussung der individuellen Lebensqualität durch die Therapie sind nicht sicher vorhersehbar. Vor Beginn einer Therapie sind deshalb intensive Gespräche mit dem

Patienten und seiner Familie über die individuelle Zielsetzung der Therapie unter Berücksichtigung der Wünsche und Hoffnungen der Patienten notwendig. Der Arzt sollte dabei auch das Kind selbst altersgerecht ausführlich über die möglichen Therapien und die sich daraus ergebenden Risiken und Chancen informieren und in die anstehenden Entscheidungen mit einbeziehen. So können unrealistische Hoffnungen des Patienten oder seiner Familie vermieden und die Lebensqualität während der Behandlungsphase optimiert werden (Freyer, 1992).

Trotz der teilweisen Verwendung identischer Medikamente bei individuellen Heilversuchen und palliativen Therapien unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit diese beiden Behandlungsmodelle deutlich in Bezug auf die erreichte Überlebenszeit und die ermöglichte Lebensqualität unter der Therapie. Insgesamt lag die Überlebenszeit ab Diagnose bei Patienten mit einem individuellen Heilversuch bei im Mittel 915 Tagen und bei Palliativpatienten ohne vorherigen individuellen Heilversuch bei 701 Tage ($p=0.041$, siehe Kap. 4.2.4). Bei 20% der Patienten konnte an den individuellen Heilversuch ein therapiefreies Intervall in kompletter Remission von durchschnittlich 162 Tagen angeschlossen werden. Bei den restlichen Patienten zeigte sich - teils trotz Umstellung der Therapie auf andere Medikamente / Verfahren innerhalb des individuellen Heilversuches – kein langfristiges Ansprechen des Tumors auf die Behandlung oder aber die Therapie musste bei Nebenwirkungen und Komplikationen abgebrochen werden. Somit lässt sich feststellen, dass bei den Patienten der vorliegenden Arbeit durch den individuellen Heilversuch eine signifikante absolute Lebensverlängerung erreicht werden konnte, in 80% der Fälle kam es dabei jedoch zu keiner Verlängerung der therapiefreien Lebenszeit.

Während des individuellen Heilversuches verbrachten die Patienten doppelt soviel Zeit in stationärer Behandlung (11% vs. 6% der Gesamtzeit in Tagen) und mussten auch häufiger in der Tagesklinik vorstellig werden als Patienten in palliativer Behandlung (ein Besuch alle 6 Tage vs. alle 8 Tage). Dies mag an dem oftmals intensiveren Therapiekonzept eines individuellen Heilversuches als auch an einem höheren Sicherheitsbedürfnis in der noch kurativen Behandlungssituation liegen. Nebenwirkungen und Komplikationen traten mit über 30% in beiden Behandlungsgruppen ungefähr gleich häufig auf, mit mindestens fünf therapieassoziierten Todesfällen (siehe Anlage O) waren die Auswirkungen in der Gruppe der individuellen Heilversuche jedoch wesentlich schwerer.

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass Nebenwirkungen und Komplikationen durch die verabreichte Therapie sowie häufige stationäre und tagesklinische

Krankenhausaufenthalte zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Kinder führen (AAP, 2000; Freyer, 1992; Tadmor et al, 2003). Aufgrund diesen Aspektes lässt sich folgern, dass es bei den Patienten in der vorliegenden Analyse durch einen individuellen Heilversuches zwar statistisch gesehen zu einer signifikanten Verlängerung der absoluten Lebenszeit kam, die Lebensqualität könnte dabei jedoch aufgrund häufigerer Krankenhausaufenthalte und schwerwiegenderer Nebenwirkungen bzw. Komplikationen bis hin zu therapieassoziierten Toden stärker reduziert sein als in der palliativen Behandlungsphase.

5.3 Übergang von kurativen zu palliativen Therapien

5.3.1 Zeitpunkt des Therapiewechsels und Arzt-Patienten-Kommunikation

Als ein wichtiger Qualitätsindikator der psychosozialen Betreuung wurde bei der vorliegenden Arbeit die Arzt-Patienten-Kommunikation während des Überganges von der kurativen zur palliativen Phase untersucht. Bei den Patienten der Kinderklinik Münster wurde die palliative Behandlungssituation je nach Diagnosegruppe mit einem Median zwischen 34 und 95 Tagen vor dem Tod von den behandelnden Ärzten erkannt. Bei insgesamt 68% aller Patienten war die infauste Prognose mehr als 30 Tage vor dem Tod, bei 40% mehr als 90 Tage vor dem Tod in der Patientenakte vermerkt (siehe Kap. 4.3.1). Ein Gespräch mit den Eltern über die nun palliative Behandlungssituation erfolgte in einem Großteil der Fälle (80%) ohne Verzögerung (<10 Tage). 10% der Eltern wurden laut Aktenlage jedoch erst nach mehr als 3 Monaten bzw. überhaupt nicht über die infauste Prognose ihres Kindes aufgeklärt. Hier scheinen somit trotz der insgesamt guten Ergebnisse weitere Verbesserungen in der Absprache zwischen Ärzten und Familien oder aber in der Aktendokumentation wichtiger Gespräche notwendig zu sein. Ein offener und ehrlicher Umgang zwischen Arzt, Patienten und deren Familien sowie die frühe Miteinbeziehung von Eltern und Kindern in Therapieentscheidungen kann die Lebensqualität in der Palliativphase deutlich steigern. So zeigte eine Studie von Mack et al aus dem Jahr 2005, dass Eltern die häusliche Pflege ihres Kindes durch das Palliativteam signifikant besser bewerten, wenn das Bewusstsein über die palliative Situation des Kindes bereits mehr als 50 Tage vor dem Tod vorhanden ist; ebenso war in diesen Fällen die Anzahl der gegen den Krebs gerichteten Therapien im letzten Lebensmonat signifikant

niedriger. Des Weiteren wurde die Linderung von Symptomen als primäres Therapieziel in der Lebensendphase signifikant häufiger angegeben und eine Verfügung über den Verzicht von Intensiv- und Reanimationsmaßnahmen signifikant früher erlassen. Zusätzlich wurde die von den Onkologen geleistete Betreuung in dieser Studie von Mack et al von den Eltern als deutlich besser bewertet, wenn Informationen sensibel und einfühlsam übermittelt wurden und auch die Patienten selbst - soweit erwünscht - direkt miteinbezogen wurden.

Eine Beurteilung der Qualität der erfolgten Gespräche anhand der Einschätzung der Eltern konnte bei der vorliegenden Arbeit aufgrund der retrospektiven Analyse der Patientenakten nicht ermittelt werden und würde sich eventuell als einen möglichen Schwerpunkt einer zukünftigen prospektiven Studie anbieten. In einer von Sirkiä et al. 1997 veröffentlichten Studie zur Palliativpflege von krebskranken Kinder in der häuslichen Umgebung in Finnland gaben drei von insgesamt 60 interviewten Familien an, sich an keinerlei Gespräch mit den Ärzten über den Eintritt ihres Kindes in ein nur noch palliativ ausgerichtetes Behandlungskonzept zu erinnern. Weitere sechs Mütter und acht Väter berichteten, dass ein derartiges Gespräch zwar stattgefunden habe, sie die Konsequenzen dieser Entscheidung jedoch nicht verstanden hätten. Zudem lehnten einige Familien die Art und Weise ab, mit der Ihnen diese Entscheidung von den Ärzten mitgeteilt wurde. Wolfe et al. (2000) fanden heraus, dass 90% der Eltern die erfolgten Gespräche über den Eintritt ihrer Kinder in eine palliative Phase für notwendig erachteten, jedoch nur 38% mit der Art und Weise, mit der diese Gespräche erfolgten, zufrieden waren. Während die Ärzte im Durchschnitt 206 Tage vor dem Tod des Patienten die infauste Prognose erkannten und in der Krankenakte notierten, realisierten Eltern erst 101 Tage später (106 Tage vor dem Tod ihrer Kinder) diese Situation. Obwohl fast alle Eltern von Gesprächen mit dem medizinischen Personal über die palliative Situation des Kindes berichteten, gaben nur 49% an, anhand dieser Gespräche sich der infausten Prognose ihres Kindes bewusst geworden zu sein.

Demgegenüber stuften in einer Umfrage der American Society of Oncology über 90% der Kinderonkologen die eigenen Kommunikationsfähigkeit in den Punkten „Kommunikation mit sterbenden Patienten und deren Familien“ sowie „explizite Besprechung des Therapiewechsels von einem antineoplastischen zu einem palliativen Behandlungskonzept“ als gut bzw. sehr gut ein. Gleichzeitig schilderten 83,2% der befragten Ärzte jedoch Ängste vor einem Gespräch mit Eltern über die Möglichkeit des baldigen Todes des Kindes (Hilden et

al, 2001). Eine Umfrage aus dem Jahre 2002 in Deutschland ergab, dass die Mehrzahl des medizinischen Personals (77% der Ärzte und 60% der Krankenschwestern) der Meinung war, den richtigen Zeitpunkt für die Überbringung der infausten Prognose und der Besprechung über einen Therapiewechsel zu einem palliativen Konzept hin gewählt zu haben. Nur 23% der Ärzte und 40% der Schwestern gaben an, die Themen Palliativpflege und den drohenden Tod des Kindes zu spät erwähnt zu haben (Friedrichsdorf et al, 2005).

5.3.2 Betreuung der Palliativpatienten

Die vorliegende Arbeit ergab, dass 88% der pädiatrisch-onkologischen Patienten auch in der Palliativphase weiterhin ambulant und stationär durch das medizinische Personal der Universitätsklinik Münster betreut wurden (siehe Kap. 4.3.3). Zu allen Familien bestanden regelmäßige telefonische Kontakte; war die Vorstellung in der Tagesklinik den Kindern nicht mehr zumutbar, erfolgten zudem Hausbesuche. Für diese Aufgaben wurde in den letzten Jahren an der Kinderklinik Münster ein eigenes Überleitungsteam gegründet, bestehend aus Ärzten, Krankenschwestern und psychosozialen Mitarbeitern. Mit diesem Angebot der kontinuierlichen qualifizierten palliativmedizinischen Betreuung pädiatrischer Patienten im häuslichen Umfeld nimmt die Kinderklinik des Universitätsklinikums Münster im deutschlandweiten Vergleich eine Vorreiterrolle ein. Zwar wird ein Großteil der an Krebs erkrankten Kinder in Deutschland auch in der palliativen Phase ambulant von der ursprünglich behandelnden Kinderkrebsstation betreut, oftmals jedoch ohne die notwendigen strukturellen Voraussetzungen, wie sie in Münster durch das Brückenteam vorhanden sind. Eine Befragung von Friedrichsdorf et al unter 71 von 73 deutschen Kinderkrebsstationen aus dem Jahr 2002 ergab, dass 70% der Stationen ihre Patienten auch in der palliativen Phase ambulant betreuen, lediglich 39% bieten jedoch eine umfassende häusliche Versorgung mit regelmäßigen Hausbesuchen an und nur 14% besitzen ein etabliertes ambulantes Palliativteam. Die meisten Hausbesuche erfolgten bei Patienten, die in einem Radius von unter 50km vom Krankenhaus entfernt wohnten (73%), vereinzelt wurden aber auch deutlich größere Distanzen zurückgelegt. Dabei musste von den aufsuchenden Mitarbeitern meist das eigene Auto verwendet werden (60%) und die Betreuung erfolgte in der Mehrzahl der Fälle ehrenamtlich (38%) oder konnte nur als Überstunden (26%) abgerechnet werden. Zudem waren in 41% der Fälle die Hausbesuche über keinerlei Versicherung abgedeckt bzw. der Versicherungsstatus unklar (Friedrichsdorf et al, 2005).

Auch in der Schulung von Ärzten und medizinischem Pflegepersonal über die physischen und psychischen Bedürfnisse von Kindern in der palliativen Phase bestehen laut aktuellen Publikationen noch deutliche Mängel. In einer 1998 von J. Hilden im Namen der American Society of Clinical Oncology durchgeführten Studie berichteten 91.9% der befragten Kinderonkologen, dass sie sich das benötigte Wissen über die pädiatrische Palliativmedizin durch „Trial and Error“ in der täglichen Praxis angeeignet hätten. Nur 10% der Kinderonkologen gaben an, an der Universität Kurse zu diesem Thema besucht zu haben und lediglich 2,2 % hatten im Rahmen ihrer Facharztausbildung auf einer Palliativstation oder in einem Hospiz gearbeitet. Nach der hilfreichsten Art des Wissenserwerbes befragt, gaben die Ärzte „Trail and Error“ in der täglichen Praxis als effektivste Möglichkeit der Erfahrungszuwachses an, an zweiter Stelle stand ein Vorbild während der Facharztausbildung und an dritter Stelle der Erfahrungsaustausch mit Kollegen. Nur 26,8% bzw. 21,4% der befragten Kinderonkologen stufte die Teilnahme an einem Kurs über den Umgang mit Palliativpatienten bzw. über die Koordination der Versorgung von Palliativpatienten als hilfreich ein (Hilden et al, 2001).

5.4 Lebensendphase und Tod

5.4.1 Symptomkontrolle in der Lebensendphase

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv aus der Krankenakte die vermerkten Symptome in der Lebensendphase (letzte 60 Lebenstage) sämtlicher Patienten erfasst. Dabei wurde mit Abstand als häufigstes Symptom „Schmerzen“ angegeben (85%), gefolgt von neurologischen Ausfallsymptomen (33%) sowie Übelkeit und Erbrechen (26%). Psychische Symptome wie Angst oder Unruhe wurden mit 4% nur sehr selten in den Akten erwähnt.

Um Kindern ein Sterben in Würde und ohne Schmerzen und andere belastende Symptome zu ermöglichen ist eine effektive Symptomkontrolle, sowohl physisch als auch psychisch, in der Lebensendphase unverzichtbar. Studien der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass gerade auf diesem Gebiet noch erhebliche Mängel bestehen. Um die Prävalenz von Symptomen und deren Auswirkungen auf Kinder erfassen zu können, entwickelten Collins et al (2000 / 2002) Fragebögen zur Messung von Symptomen speziell für an Krebs erkrankte Kinder in verschiedenen Alterstufen (MSAS10-18, 30 Symptome / MSAS 7-12, 8

Symptome). Die fünf am häufigsten benannten Symptome in der Altersgruppe 10-18 Jahre waren Schwäche (49,7%), Schmerzen (49,1%), Benommenheit (48,4%), Übelkeit (44,7%) und Husten (40,9%). Als sie stark beeinträchtigend beurteilten die Kinder am häufigsten Schluckstörungen (76,1% der betroffenen Kinder) sowie Schlafstörungen (58,7% der betroffenen Kinder), Schmerzen und Schwäche wurde dagegen deutlich seltener (39,1% bzw. 20,4% der betroffenen Kinder) als stark beeinträchtigend beschrieben. In der Altersgruppe 7-12 Jahre waren die drei am meisten genannten Symptome Müdigkeit (35,6%), Schmerzen (32,4%) sowie Schlaflosigkeit (31,3%). Die am häufigsten als sehr stark beeinträchtigend geschilderten Symptome waren Übelkeit (65% der betroffenen Kinder) und Traurigkeit (50% der betroffenen Kinder); Schmerzen wurden von den betroffenen Kindern in 37% der Fälle ebenfalls als sehr stark beeinträchtigend erlebt. Sirkiä et al (1998) untersuchten retrospektiv die Versorgung von 70 krebskranken Kindern während der Lebensendphase in Finnland. Konform mit den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten war das am häufigsten benannte Symptom Schmerzen. Insgesamt erhielten 89% der Kinder (62/70) für eine mittlere Dauer von 17 Tagen (Leukämie), 58 Tagen (Solide Tumoren) bzw. 66 Tagen (Hirntumoren) Schmerzmedikamente; bei 19% der Patienten wurde retrospektiv diese analgetische Therapie jedoch als nicht ausreichend eingestuft.

Wolfe et al (2000) interviewten in den USA 107 Eltern, deren Kind an Krebs verstorben war. 89% der befragten Eltern gaben an, dass ihr Kind im letzten Lebensmonat „stark“ oder „sehr stark“ unter mindestens einem Symptom gelitten hätte, die am häufigsten benannte Beeinträchtigung war dabei Schmerzen, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit. Des Weiteren wurden häufig Müdigkeit, Luftnot und mangelnder Appetit angegeben. Kinder, die an einer therapieassoziierten Komplikation verstarben, litten dabei an mehr Symptomen als Kinder, die ihrer fortschreitenden Krankheit erlagen (3.4 vs. 2.5 Symptome, $p=0.03$). Nach der Symptomkontrolle befragt, stuften nur 27% der Eltern eine erfolgte analgetische Therapie als ausreichend ein und lediglich 16% berichteten, dass das Symptom Luftnot erfolgreich behoben werden konnte. Multivariate Analysen ergaben hierbei, dass diejenigen Kinder am meisten unter Schmerzen litten, bei denen kein Kinderonkologe an der Therapie in der Lebensendphase beteiligt war (Odds ratio 2.6). Hinsichtlich der psychischen Beeinträchtigung befragt, berichteten 53% der Eltern, dass ihr Kind im letzten Lebensmonat wenig oder gar keinen Spaß gehabt hätte, 61% stuften die Stimmungslage als „mehr als ein bisschen traurig“ ein und 21% berichteten, dass ihr Kind oftmals Angst gehabt hätte. Zudem verneinten 63% der Eltern, dass ihr Kind in der Lebensendphase

hauptsächlich ruhig und friedlich gewesen sei. Die Lebensqualität – gemessen an den Punkten „Spaß“, „Traurigkeit“ und „Stimmung“ wie oben beschrieben – war dabei bei den Kindern, die an therapieassoziierten Komplikationen verstarben, deutlich geringer als bei den Kindern, die an ihrer progressiven Erkrankung verstarben ($p \leq 0.03$).

In einer 1998 von J. Hilden im Namen der American Society of Clinical Oncology durchgeführten Studie gaben zwar 91,9% der befragten Kinderonkologen an, sich bei der Kontrolle von Schmerzen in der Lebensendphase als kompetent bzw. sehr kompetent einzustufen, 58% fühlten sich jedoch nicht in der Lage, eine Depression bei Kindern adäquat zu behandeln. Zusätzlich gaben 47,7% der Ärzte an, Angst vor der Behandlung „schwieriger Symptome“ bei Kindern in der Lebensendphase zu haben, 13,7% stufen diese Angst als sehr stark ein (Hilden et al, 2001).

Auch für die psychische Verarbeitung der Eltern ist eine effektive Symptomkontrolle und einfühlsame Betreuung durch das Pflegepersonal von hoher Bedeutung. Kreicbergs et al (2005) befragte im Jahr 2001 per Fragebogen 561 Eltern, deren Kinder zwischen 1992 und 1997 in Schweden an Krebs verstorben waren (80% aller Eltern mit an Krebs verstorbenen Kindern in Schweden). Die zwei häufigsten als belastend empfundenen Erfahrungen waren dabei „Mein Kind hatte Schmerzen, die nicht gelindert werden konnten“ (45%) und „Vernachlässigung der Pflege meines Kindes“ (46%). Zudem empfanden 32% der Eltern die Sterbephase als sehr schwierig für ihr Kind, knapp ein Drittel dieser Eltern litten auch 4 bis 9 Jahre später noch stark unter den damals erlebten Eindrücken.

Die Erfassung des Symptoms Schmerzen als die am häufigsten auftretende Beeinträchtigung in der Lebensendphase in der vorliegenden Arbeit ist somit konform mit der aktuellen Literatur. Zusätzlich zu den in der Literatur als häufig geschilderten Symptomen spielten bei der vorliegenden Analyse zudem neurologische Ausfallsymptome wie z.B. eine tumorbedingte Querschnittslähmung oder epileptische Anfälle eine große Rolle. Die fehlende Erfassung derartiger Symptome in vorherigen Studien kann durch eine andere Verteilung der Tumordiagnosen der Studienpatienten bedingt sein, so treten neurologische Symptome insbesondere bei ZNS-Tumoren auf. Bei der Einordnung der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse in den aktuellen Kontext muss beachtet werden, dass die Symptome in der Lebensendphase ausschließlich retrospektiv anhand der Krankenakte erfasst wurden. Es besteht die Möglichkeit, dass bestimmte Symptome zwar zusätzlich vorhanden waren, von den Eltern jedoch nicht thematisiert und / oder von den Ärzten oder dem Pflegepersonal nicht erfasst wurden. Auch besteht die Möglichkeit, dass die

Symptome zwar erfasst und evtl. auch behandelt, diese jedoch nicht vollständig in den Akten nicht vermerkt wurden. So beschreibt J. Wolff (2000), dass insgesamt bei der Symptomschilderung eine deutliche Diskrepanz zwischen den Berichten der Eltern und den Einträgen in die Krankenakte zutage trat: Von sieben erfragten Symptomen (Müdigkeit, Schmerzen, Luftnot, fehlender Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe) fanden nur vier Symptome (Schmerzen, Luftnot, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhoe) regelmäßig Eingang in die Krankenakte. Die drei Symptome Müdigkeit, fehlender Appetit und Obstipation wurden zwar von den Eltern häufig angegeben, von dem medizinischen Team jedoch meist nicht erfasst ($p < 0.001$). Die genaue Evaluation der vorherrschenden Symptome in der Lebensendphase sowie der Symptomkontrolle an der Kinderklinik Münster würde sich somit im Rahmen einer zukünftigen prospektiven Studie mit Elternbefragung bzw. Patientenbefragung anbieten.

5.4.2 Aufenthaltsorte in der Lebensendphase

Um dem Kind auch in der Lebensendphase ein Maximum an Lebensqualität zu ermöglichen, sind stationäre Behandlungen zu vermeiden oder so kurz wie möglich zu gestalten. In der vorliegenden Arbeit betrug die durchschnittliche Länge des letzten Krankenhausaufenthaltes 13 Tage und lag zum Todeszeitpunkt 31 Tage zurück. (siehe Kap. 4.4.2). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten im Krankenhaus verstarb (Median 0 Tage). Diese Ergebnisse korrelieren mit den Daten einer vorherigen Studie zu diesem Thema (Klopfenstein et al, 2001).

Je nach Art der Erkrankung fanden sich in der jetzigen Arbeit signifikant unterschiedliche Charakteristika bezüglich der Art und Dauer des letzten Krankenhausaufenthaltes: Kinder aus der Diagnosegruppe „Leukämien, Lymphome, MDS“ verbrachten in den letzten 60 Lebenstagen deutlich mehr Zeit in stationärer Behandlung ($p < 0.01$ bzw. $p = 0.031$). Zudem hatte der letzte Krankenhausaufenthalt eine längere Dauer ($p = 0.32$ bzw. $p = 0.026$) und lag kürzer vor dem Todeszeitpunkt ($p = 0.07$ bzw. $p = 0.048$) als bei Kindern der Diagnosegruppe „ZNS-Tumoren“ bzw. „sonstigen soliden Tumoren“ (siehe Kap. 4.4.2). Dies kann zum einen darauf zurückgeführt werden, dass an Leukämien, Lymphomen oder einem MDS erkrankte Kinder signifikant länger in kurativer Intention behandelt wurden und der Übergang in eine palliative Behandlungsphase wesentlich später erfolgte. Zudem wiesen sie ein signifikant höheres Risiko auf, in der kurativen Therapiephase bzw. an therapieassoziierten Komplikationen zu versterben (siehe Kap. 4.4.4). An einer Leukämie,

einem Lymphom oder einem MDS erkrankte Kinder erhielten somit in der Lebensendphase häufiger und über einen wesentlich längeren Zeitraum aggressive Therapien, welche Grund für die häufigeren stationären Behandlungen sein könnten und Lebensqualität möglicherweise stark beeinträchtigten. Alternativ lassen sich die vermehrten in dieser Diagnosegruppe dadurch erklären, dass hämatologischen Beeinträchtigungen wie Anämien, Neutropenien und Thrombopenien häufiger auftreten. Das Risiko von Erkrankungen und Blutungen erhöht sich somit und kann häufigere stationäre Behandlungen, z.B. zur Transfusion von Blutprodukten und Gabe von Antibiotika intravenös, notwendig machen.

5.4.3 Patientenverfügungen

Die Verwendung von Patientenverfügungen hat sich in den letzten 30 Jahren stark verändert. Während derartige Verfügungen früher erst kurz vor dem Tod erlassen wurden finden sie sich heutzutage oftmals bereits zu Beginn der palliativen Phase (Klopfenstein et al, 2001). In der vorliegenden Arbeit verzichteten mehr als zwei Drittel der Patienten auf Reanimations- bzw. Intensivmaßnahmen, diese Verfügung wurde mit einem Median von 30 Tagen (Durchschnitt 78 Tage) vor dem Tod erlassen. Entsprechend der Verfügung wurde keiner dieser Patienten Intensivmaßnahmen zugeführt oder reanimiert. Demgegenüber wurden 14% der Patienten – allesamt ohne eine derartige Verfügung – in den letzten 48h vor ihrem Tod reanimiert bzw. intubiert und beatmet. Diese Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant häufiger in kurativer als in palliativer Behandlung ($p < 0.001$). Verstarben Patienten während einer kurativ ausgerichteten Therapie, so wurden sie in über der Hälfte der Fälle in den letzten 48h vor dem Tod reanimiert bzw. intubiert und beatmet. Aus der Gruppe der Palliativpatienten war mit 5% der Kinder nur ein sehr geringer Prozentsatz von derartigen Maßnahmen betroffen (siehe Kap. 4.4.3). Gegenüber vergleichbaren Studien (Wolfe et al, 2000; Fujii et al, 2003) zeigt sich bei den jetzt erhobenen Daten somit, dass bei gleich hohem oder höherem Prozentsatz von Kindern mit einer Patientenverfügung, der Verzicht auf Reanimations- und Intensivmaßnahmen mittels eines Aktenvermerkes der Ärzte wesentlich früher vor dem Tod vermerkt wurde.

5.4.4 Aufenthaltsort zum Todeszeitpunkt und Todesumstände

Verschiedene Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass der bevorzugte Sterbeort Erwachsener die häusliche Umgebung oder das Hospiz ist (Thomas, C., 2004; Townsend, J. et al, 1990). Auch Kinder und ihre Eltern bevorzugen in der Lebensendphase bei entsprechendem Angebot ein Sterben in der häuslichen, vertrauten Umgebung.

Demgegenüber steht jedoch immer noch eine hohe Anzahl von Kindern, die im Krankenhaus versterben. Eine Studie über die Epidemiologie und den Sterbeort von an Krebs erkrankten Kindern in England von 1995 bis 1999 ergab, dass 43% der Kinder unter 16 Jahren sowie 58% der 16 bis 24-jährigen Patienten im Krankenhaus verstarben; 52% (<15 Jahre) bzw. 30% (16-24 Jahre) befanden sich zum Todeszeitpunkt Zuhause, während nur 3% (<15 Jahre) bzw. 9% (16-24 Jahre) in einem Hospiz verstarben (Higginson et Thompson, 2003). Laut Wolfe et al (2000) verstarben 49% der in der amerikanischen Studie erfassten Kinder im Krankenhaus, davon 45% auf der Intensivstation. Friedrichsdorf et al (2005) untersuchte den Sterbeort von insgesamt 488 Kindern, die im Jahre 2000 in Deutschland an Krebs verstarben, hierbei verstarben 60% im Krankenhaus und nur 40% Zuhause. Deutliche Unterschiede demgegenüber zeigten sich nach Ausbau der pädiatrischen palliativmedizinischen Versorgung an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Hier verstarben laut Janssen et al (2004) von 1998-2003 aus dem pädiatrisch-onkologischen Patientenkollektiv 78 Palliativpatienten, davon befanden sich 26 Kinder (33%) zum Zeitpunkt des Todes in stationärer Behandlung, 46 Kinder (59%) in häuslicher Umgebung und 6 Kinder (8%) verstarben in einem Hospiz.

Die durch die vorliegende Arbeit ermittelten Daten über den Sterbeort an Krebs erkrankter Kinder im Zeitraum von 1995 –2004 ergaben einen prozentualen Anteil von 51% im Krankenhaus verstorbener Kinder. Bei den Palliativpatienten lag der Anteil Zuhause verstorbener Kinder etwas höher: es starben lediglich 40% in stationärer Behandlung, 59% verstarben in der häuslichen Umgebung und ein Patient (1%) befand sich zum Todeszeitpunkt in einem Hospiz für Kinder.

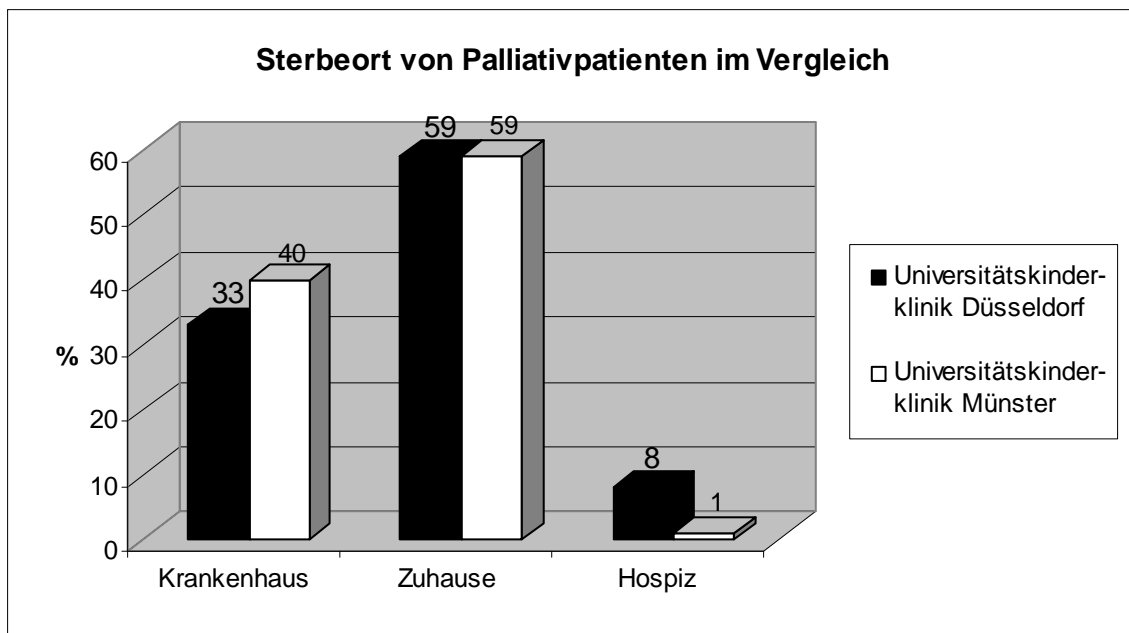


Abb 5.3: Vergleich des Sterbeortes von onkologischen Palliativpatienten der Universitätskinderklinik in Düsseldorf (Janssen, 1998 – 2003) und der Universitätskinderklinik in Münster (1995 – 2004)

Durch den Ausbau und die Verbesserung der ambulanten palliativen Versorgung an der Kinderklinik des UKM (Brückenteam) konnte in den letzten Jahren ein Anstieg bezüglich des Sterbens in der häuslichen Umgebung aufgezeichnet werden. So fiel der Anteil stationär verstorbenen Kinder in palliativer Betreuung von 50% (1995 – 1998) auf 35% (2002 – 2004) ab. Dabei fand sich bei den stationär verstorbenen Kindern insbesondere eine geringere Beteiligung peripherer Krankenhäuser, der Anteil dort verstorbenen Kinder sank von 21,4% (1995-1998) auf 7,5% (2002-2004).

Die verminderte Einbeziehung nicht pädiatrisch-onkologisch spezialisierter Krankenhäuser an der palliativen Versorgung dieser Kinder wird durch neuste Forschungsergebnisse unterstützt. Kreichbergs et al (2005) befragte im Jahr 2001 per Fragebogen 561 Eltern, deren Kinder zwischen 1992 und 1997 in Schweden an Krebs verstorben waren (80% aller Eltern mit an Krebs verstorbenen Kindern in Schweden). Wurden diese Kinder im letzten Lebensmonat von einer auf pädiatrische Hämatologie und Onkologie spezialisierten Klinik stationär oder ambulant betreut, so waren die Eltern mit dieser Behandlung zufriedener als Eltern, deren Kinder in einem anderen Krankenhaus ohne onkologische Spezialabteilung behandelt wurden (75–79% vs. 64%). Hieraus lässt sich folgern, dass bei der Therapieplanung der Behandlung in spezialisierten Zentren Vorzug gegeben werden und

auch eine ambulante Betreuung über diese Kliniken erfolgen sollte (Kreicbergs et al, 2005). Goodenough et al (2004) konnten zudem aufzeigen, dass eine ambulante Betreuung und ein Versterben im häuslichen Umfeld sich positiv auf die Krankheitsverarbeitung der Hinterbliebenen auswirken. Eltern, deren an Krebs erkranktes Kind in einem Krankenhaus verstarb, wiesen im Anschluss signifikant höhere Depressionsraten auf als Eltern, deren Kind Zuhause verstarb. Auch litten diese Eltern deutlich häufiger unter „Traumatic distress“ und „Separation distress“ (20% bzw. 30% bei im Krankenhaus verstorbenen Kindern vs. 7% bzw. 15% bei zu Hause verstorbenen Kindern).

Abschließend ist somit zu sagen, dass bei einer ausreichenden und qualifizierten Betreuung das Angebot einer ambulanten Versorgung und ein Versterben im häuslichen Umfeld von den Eltern gerne angenommen werden und sich positiv auf die Lebensqualität während der Lebensendphase sowie auf die Krankheitsverarbeitung der Hinterbliebenen auswirkt.

6. Zusammenfassung

Noch wenig ist bekannt über die letzten Lebensmonate unheilbar an Krebs erkrankter Kinder in Deutschland. Bei aktuellen Heilungsraten von über 80% (Kaatsch, 2004) liegt ein Hauptaugenmerk der pädiatrisch-onkologischen Forschung bei den Überlebenden. Zunehmend rückt nun auch die palliativmedizinische Versorgung von Kindern in den Blickpunkt des Interesses. Die vorliegende Arbeit versucht die Erlebnisse und Erfahrungen dieser Patientengruppe näher zu beleuchten.

Grundlage der Arbeit bildet die retrospektive Analyse der Krankenakten von 99 der insgesamt 100 laut Patientenregister im Zeitraum von 1995 bis 2004 verstorbenen Patienten der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der WWU Münster. Hierzu wurden die durchgeführten Therapien sowie die Charakteristika und Lebensumstände in der Palliativphase und zum Todeszeitpunkt untersucht. Die Patienten wurden in 3 Diagnosegruppen eingeteilt: 42% Leukämien, Lymphome, MDS, 24% ZNS-Tumoren, 33% sonstige soliden Tumoren. Die mediane Erkrankungsdauer lag bei 1,7 Jahren. 19 Patienten verstarben in kurativer Therapie, 80 Patienten in palliativer Behandlung. 41% der Patienten führten individuelle kurative Heilversuche durch, bei 80% kam es dabei jedoch nicht zu einer Verlängerung der therapiefreien Überlebenszeit.

Insgesamt erhielten 80% der Patienten eine palliativ ausgerichtete Therapie. Ein hoher Anteil zytostatischer Therapien (69%) spiegelt den großen Bedarf auch in dieser Therapiephase wider. Die palliative Betreuung wurde in 88% der Fälle durch das UKM geleistet: es erfolgten Telefonkontakte sowie Ambulanzbesuche, bei 50% fanden zusätzlich Hausbesuche statt. Bei allen 99 Patienten der vorliegenden Arbeit wurden anhand der Aktenlage die Symptome in der Lebensendphase erfasst. Am häufigsten bestanden „Schmerzen“ (85%), neurologische Ausfallsymptome (33%) sowie Übelkeit und Erbrechen (25,7%). Eine valide Erfassung der Symptomkontrolle war hierbei retrospektiv nicht möglich. Zum Todeszeitpunkt waren 40% der Palliativpatienten in stationärer Behandlung, 60% Zuhause, 1% im Hospiz. Der Anteil Zuhause verstorbener Kinder stieg zeitgleich mit Verbesserung der ambulanten Versorgungsmöglichkeiten (Brückenteam) von 50% (1995-1998) auf 63% (2002-2004) an. Einem Großteil der Kinder konnte also bei ausreichender Betreuung und Hilfestellung für die Familie ein Versterben Zuhause ermöglicht werden.

7.0 Literaturverzeichnis

- (1) **American Academy of Pediatrics (2000)**, Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative Care for Children. *Pediatrics* 106:351-357
- (2) **American Academy of Pediatrics (2000)**, Committee on Psychosocial Aspects of Child and family health. The paediatrician and childhood bereavement. *Pediatrics* 2000; 105:445-7)
- (3) **Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS (2005)**: Survival after recurrence of Ewing's Sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 23(19):4354-4362
- (4) **Beale E, Baile WF, Aaron J (2005)**: Silence is not golden: Communicating with children dying from cancer. *J Clin Oncol* 23(15):3629-3631
- (5) **Bergsträsser E (2004)**: Palliative care in der Pädiatrie, *Paediatrica* 15(5): 54-56
- (6) **C. Wamsler, S. Friedrichsdorf, A. Menke, S. Brun, D. van Üühm, B. Zernikow**: Ziele und Ergebnisse des PATE-Projektes. Institut für Kinderschmerztherapie und pädiatrische Palliativmedizin. *Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln - Universität Witten/Herdecke*. <http://www.kinderklinik-datteln.de/pate.htm>
- (7) **Ceschel S, Casotto V, Valsecchi MG, Tamaro P, Jankovic M, Hanau G, Fossati F, Pillon M, Rondelli R, Sandri A, Silvestri D, Haupt R, Cuttini M (2006)**: Survival after relapse in children with solid tumors: A follow-up study from the Italian Off-Therapy-Registry. *Pediatr Blood Cancer* 47(5):560-566
- (8) **Collins JJ (2001)**: Cancer pain management in children. *Eur J Pain* 5A:37-41
- (9) **Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, Polyak T, Rapkin B, Portenoy RK (2000)**: The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 19(5):363-377
- (10) **Collins JJ, Devine TD, Dick GS, Johnson EA, Stevens MM, Thaler HT, Portenoy RK (2002)**: The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12. *J Pain Symptom Manage* 23(1):10-16
- (11) **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)**: Grundlagen der Palliativmedizin: Gegenstandskatalog und Lernziele für Studierende der Medizin. <http://www.dgpalliativmedizin.de>
- (12) **Enquete-Kommission Ethik und Recht der Modernen Medizin, Deutscher Bundestag, 15. Wahlperiode.**: Zwischenbericht Verbesserung der Versorgung

Schwerstkranker und Sterbender in Deutschland durch Palliativmedizin und Hospizarbeit. *Drucksache 15/5858*, 22.06.2005

- (13) **Entwistle VA, Watt IS, Bradbury R, Pehl LJ (1996):** Media coverage of the child B case. *BMJ* 312:1587-1591
- (14) **Estlin EJ, Cotterill S, Pratt CB, Pearson ADJ, Bernstein M (2000):** Phase I trials in pediatric oncology: Perceptions from pediatricians from the United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 18(9):1900-1905
- (15) **Freud A.** Die Rolle der körperlichen Krankheit im Seelenleben des Kindes. In: Biermann G. (Hrsg). *Handbuch der Kinderpsychotherapie, Bd1, 4. Auflage; Reinhardt, München/Basel 1976: 827-837*
- (16) **Freyer DR. (1992):** Children with Cancer: Special Considerations in the Discontinuation of Life-Sustaining Treatment. *Med Pediatr Oncol* 20:136-142
- (17) **Friedrichsdorf SJ, Menke A, Brun S, Wamsler CH, Zernikow B (2005):** Status Quo of Palliative Care in Pediatric Oncology – A Nationwide Survey in Germany. *J Pain Symptom Manage* 29:156-164
- (18) **Fujii Y, Watanabe CH, Okada S, Inoue N, Endoh A, Yajima S, Hongo T, Ohzeki T, Suzuki E (2003):** Analysis of the circumstances at the end of life in children with cancer: A single institution's experience in Japan. *Pediatr Int* 45:54-59
- (19) **Goodenough B, Drew D, Higgins S, Trethewie S (2004):** Bereavement outcomes for parents who lose a child to cancer: Are place of death and sex of parent associated with differences in psychological functioning? *Psycho-Oncology* 13:779-791
- (20) **Goodman NW (1995):** Child B is revealed. *BMJ* 311:1235
- (21) **Gunnars B, Nygren P, Glimelius B, for the SBU-Group (2001):** Assessment of quality of life during chemotherapy. *Acta oncologica Vol. 40, No 2/3:175-184*
- (22) **Ham C (1999):** The role of doctors, patients and managers in priority setting decisions: lessons from the 'Child B' case. *Health Expect* 1999; 2:61-68
- (23) **Higginson I, Thompson M (2003):** Children and young people who die from cancer: epidemiology and place of death in England (1995-9). *BMJ* 327:478-479
- (24) **Hilden JM, Emanuel EJ, Fairclough DL, Link MP, Foley K, Clarridge BC, Schnipper LE, Mayer RJ (2001):** Attitudes and practices among pediatric oncologists regarding end-of-life care: Results of the 1998 American Society of Clinical Oncology Survey. *J Clin Oncol* 19(1):205-212

- (25) **Hinds PS, Drew D, Oakes LL, Fouladi M, Spunt SL, Church C, Furman WL (2005):** End-of-life care preferences of pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 23(36):9146-54
- (26) **Hongo T, Watanabe C, Okada S, Inoue N, Yajima S, Fujii Y, Takehiko O (2003):** Analysis of the circumstances at the end of life in children with cancer: Symptoms, suffering and acceptance. *Pediatrics International* 45:60-64
- (27) **Janssen G, Friedland C, Richter U, Leonhardt H, Göbel U (2004):** Ambulante palliativmedizinische Versorgung krebskranker Kinder und ihrer Familien. *Klin. Pädiatr* 216:183-188
- (28) **Kaatsch P (2000):** Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2000. *Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz*.
<http://www.kinderkrebsregister.de>
- (29) **Kaatsch P (2004):** Deutsches Kinderkrebsregister Jahresbericht 2004 – Ergebnisse der Routine-Auswertung 1980 – 2003 für Gesamtdeutschland. *Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz*.
<http://www.kinderkrebsregister.de>
- (30) **Kaatsch P (2006):** Epidemiologie, Ätiologie, Prävention. In: *Gadner, Gaedicke, Niemeyer, Ritter (Hrsg): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 421*
- (31) **Kaatsch P (2007):** Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2006. *Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz*.
<http://www.kinderkrebsregister.de>
- (32) **Kamen BA (2005):** Metronomic therapy. It makes sense and is patient friendly. *J Pediatr Hematol Oncol* 27(11):571-572
- (33) **Kang TI, Brophy P, Hickeson M, Heyman S, Evans AE, Charron M, Maris JM (2003):** Targeted radiotherapy with submyeloablative doses of ¹³¹I-MIBG is effective for disease palliation in highly refractory neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:769–773
- (34) **Kieran MW, Turner C, Rubin JB, Chi, SN, Zimmerman MA, Chardas C, Klement G, Laforme A, Gordon A, Thomas A, Neuberg D, Browder T, Folkman J (2005):** A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 27(11):573-581

- (35) **Klaschik E (2000):** Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin.
In: Klaschik, E. Palliativmedizin, Springer Verlag, 2. überarbeitete Auflage S.167-262
- (36) **Klopfenstein JK, Hutchison C, Clark C, Young D, Ruymann FB (2001):**
Variables influencing end-of-life care in children and adolescents with cancer. *J
Pediatr Hematol Oncol 23(8):481-486*
- (37) **Kochendörfer S (2002):** Bericht aus der Kinderklinik Tübingen: Nachgespräche –
Eltern und KlinikmitarbeiterInnen nach dem Tod eines Kindes. *Klin Pädiatr
214:247-251*
- (38) **Kreichbergs U, Valdimarsdottir U, Onelöv E, Björk O, Steineck G, Henter JI
(2005):** Care-related distress: a nationwide study of parents who lost their child to
cancer. *J Clin Oncol 23(36):9162-71*
- (39) **Mack JW, Hilden JM, Watterson J, Moore C, Turner B, Grier HE, Weeks JC,
Wolfe J (2005):** Parent and physician perspectives on quality of care at the end of
life in children with cancer. *J Clin Oncol 23(36):9155-61*
- (40) **Masera G, Spinetta JJ, Jankovic M, Ablin A., D'Angio G, Van Dongen-
Melman J, Eden T, Martins AG, Mulhern RK, Oppenheim D, Topf R,
Chesler MA (1999):** Guidelines for Assistance to Terminally Ill Children With
Cancer: A Report o the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in
Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol 32:44-48*
- (41) **McGrath PJ, Frager G (1996):** Psychological barriers to optimal pain management
in infants and children. *Clin J Pain 12(2):135-41*
- (42) **Morris EC, Harrison G, Bailey C, Hann IM, Hill FG, Gibson BES, Richards S,
Webb DKH (2003):** Prognostic factors and outcome for children after second
central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol
120:787-789*
- (43) **Niethammer D (2003):** Sterbehilfe und Sterbebegleitung in der Pädiatrischen
Onkologie. *Klin Pädiatr 215:166-170*
- (44) **Ostgathe C, Nauck F, Klaschik E (2003):** Schmerztherapie heute – Stand der
Schmerztherapie in Deutschland. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzmed
38:312-320*
- (45) **Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, Darbyshire PJ,
Lancaster D, Hann I, Eden T, Saha V (2005):** Outcome after first relapse in

- childhood acute lymphoblastic leukaemia – lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 130:67-75
- (46) **Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A (2002):** Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. *J Pain Symptom Manage* 24:91-96
- (47) **Shankar AF, Ashley S, Craft AW, Pinkerton CR (2003):** Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing Sarkoma. *Med Pediatr Oncol* 40:141-147
- (48) **Sirkiä K, Hovi L, Pouttu J, Saarinen-Pihkala UM (1998):** Pain medication during terminal care of children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 15(4):220-226
- (49) **Sirkiä K, Saarinen UM, Ahlgren B, Hovi L (1997):** Terminal care of the child with cancer at home. *Acta Paediatr* 86(10):1125-30
- (50) **Suc A, Bertozzi AI, Rubie H, Merel C, Izard P, Galinier P, Rober A (2000):** Soins palliatifs dans une unité d'oncohématologie pédiatrique. *Arch Pédiatr* 7:58-65
- (51) **Tadmor CS, Postovsky S, Elhasid R, Ben Barak A, Weyl Ben Arush M (2003) :** Policies designed to enhance the quality of life of children with cancer at the end-of-life. *J Pediatr Hematol Oncol* 20:43-54
- (52) **Thiele KP, Rheinberger P (2003):** Klinische Studien. „Unmöglich“ gibt es nicht. *Dt. Ärzteblatt* 100(16):A1044-1046
- (53) **Thomas C, Morris SM, Clark (2004):** Place of death: preferences among cancer patients and their carers. *Soc Sci Med* 58:2431-2444
- (54) **Tomlinson D, Capra M, Gammon J, Volpe J, Barrera M, Hinds PS, Bouffet E., Geenberg ML, Baruchel S, Llewellyn-Thomas HA, Sung, L (2006):** Parental decision making in pediatric cancer end-of-life care: Using focus group methodology as a prophase to seek participant design input. *European Journal of Oncology Nursing*: 10(3): 198-206
- (55) **Townsend J, Frank AO, Fermont D, Dyer S, Karran O, Walgrove A, Piper M (1990):** Terminal cancer care and patients' preference for place of death: a prospective study. *BMJ* 301(6749):415-7.
- (56) **Wolfe J, Friebert S, Hilden J (2002):** Caring for children with advanced cancer integrating palliative care. *Pediatr Clin N Am* 49:1043-1062
- (57) **Wolfe J, Holcombe EG, Klar N, Levin SB, Ellenbogen JM, Salem-Schatz S, Ezekiel JE, Weeks JC (2000):** Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 342:326-333

- (58) **Wolfe J, Klar N, Holcombe EG, Duncan J, Salem-Schatz S, Emanuel EJ, Weeks JC (2000):** Understanding of prognosis among parents of children who died of cancer. *JAMA* 284(19):2469-2475
- (59) **World Health Organization (1990):** Cancer pain relief and palliative care. *WHO Technical Report Series 804, Geneva*
- (60) **World Health Organization (1998):** Cancer pain relief and palliative care in children. *published by WHO, Geneva, 1998*

I

I Anhang

I.I Ergänzungen zu Kapitel 4.2.1, Abb. 4.2

Block A: Ersttherapie nach den Studienprotokollen der GPOH (n = 91)

Patient	Diagnose	Therapie	Therapiebeginn	Ereignis	Zeit bis Ereignis	Todesursache
1 – 9	ALL	ALL-BFM-90	1991 - 1995	Rezidiv	1086 ± 530 Tage	
10 – 15	ALL	ALL-BFM-95	1995 – 1997	Rezidiv	953 ± 567 Tage	
16	ALL (Zweitmalignom nach NB Stadium I)	Interfant-Pilot-98 + allogene KMT	2000	Therapiewechsel ¹	365 Tage	
17	ALL	ALL-BFM-99	2000	Rezidiv	627 Tage	
18	NHL	ALL-BFM-99	2000	Rezidiv	112 Tage	
19 – 21	ALL	ALL-BFM-2000 (20: + allogene KMT)	2000 - 2002	Rezidiv	588 ± 70 Tage	
22	ALL	ALL-BFM-2000	2004	Verstorben	56 Tage	Therapieassoziiert
23	B-ALL	NHL-BFM-90	1996	Rezidiv	100 Tage	
24	B-ALL	NHL-BFM-95	1996	Verstorben	2 Tage	Progressive Erkrankung
25	Burkitt-Lymphom	NHL-BFM-90	1995	Verstorben	68 Tage	Behandlungsfehler (Medikamentenverwechslung)
26	AML (Zweitmalignom nach NHL)	AML-BFM-93	1998	Rezidiv	54 Tage	
27 – 32	AML	AML-BFM-1998 (27: + allogene KMT)	1999 - 2001	Rezidiv	301 ± 83 Tage	
33 – 34	AML	AML-BFM-1998 (34: + allogene KMT)	2000 - 2001	Verstorben	344 ± 296 Tage	Therapieassoziiert
35	AML	AML-BFM-2002-P	2002	Rezidiv	348 Tage	
36	AML	AML-BFM-2002	2002	Rezidiv	354 Tage	
37	AML (Zweitmalignom nach Osteosarkom)	AML-REZ-BFM-2001 + allogene KMT	2002	Rezidiv	437 Tage	
38	Hybridleukämie	ALL-BFM-99-P / Interfant-99/ AML-BFM-98 + allogene KMT	1999	Rezidiv	343 Tage	
39	Hybridleukämie	ALL-BFM-95 / AML-BFM-98	1999	Rezidiv	161 Tage	
40	MDS (Zweitmalignom nach Ewing-Sarkom)	EWOG-MDS-98 + allogene KMT	2001	Rezidiv	410 Tage	
41	MDS (Zweitmalignom nach NB Stadium IV)	EWOG-MDS-98 + 2x allogene KMT (bei Versagen der 1. KMT)	2002	Verstorben	136 Tage	Therapieassoziiert (2. KMT)
42 – 44	Medulloblastom Grad IV	HIT-91	1994 - 1996	Rezidiv	948 ± 342 Tage	

II

Patient	Diagnose	Therapie	Therapiebeginn	Ereignis	Zeit bis Ereignis	Todesursache
45	Gliofibrom	HIT-91	1992	Rezidiv	252 Tage	
46	Glioblastom	HIT-SKK	1999	Rezidiv	349 Tage	
47	Medulloblastom Grad IV	HIT-2000	2001	Rezidiv	516 Tage	
48	Medulloblastom Grad IV	HIT-2000	2000	Verstorben	39 Tage	Therapieassoziiert (Sepsis)
49	PNET supratentoriell	HIT-2000	2001	Rezidiv	743 Tage	
50	Ependymom Grad III	HIT-2000	2002	Therapiewechsel ¹	47 Tage	
51	Astrozytom Grad IV	HIT-GBM-A	1996	Rezidiv	176 Tage	
52 – 54	Pons-Gliom	HIT-GBM-A	1997 - 1999	Rezidiv	395 ± 140 Tage	
55	Glioblastom	HIT-GBM-B	1999	Therapiewechsel ²	40 Tage	
56	Glioblastom	HIT-GBM-C	2000	Therapiewechsel ²	175 Tage	
57	Pons-Gliom	HIT-GBM-C	2000	Therapiewechsel ²	193 Tage	
58 – 59	Astrozytom	HIT-GBM-C	2000 – 2002	Rezidiv	274 ± 177 Tage	
60	Glioblastom Grad IV	HIT-GBM-C	2000	Verstorben	9 Tage	Therapieassoziiert
61	Pons-Gliom	HIT-GBM-D	2002	Rezidiv	146 Tage	
62	Glioblastom Grad IV	HIT-GBM-D	2002	Rezidiv	167 Tage	
63	Astrozytom Grad II	HIT-LGG-2003	2002	Rezidiv	182 Tage	
64	Neuroblastom	NB-90	1994	Rezidiv	339 Tage	
65 – 70	Neuroblastom	NB-97 (65, 67, 70: HD-Chemo + autologe KMT)	1999 – 2001	Rezidiv	546 ± 244 Tage	
71	Rhabdomyosarkom	EICESS-92, HD-Chemo + autologe KMT	1997	Rezidiv	482 Tage	
72 – 78	Rhabdomyosarkom	CWS-96 (72, 75: HD-Chemo + autologe KMT)	1996 – 2000	Rezidiv	340 ± 128 Tage	
79	Undifferenziertes Weichteilsarkom	CWS-96	2001	Rezidiv	455 Tage	
80 – 84	Ewing-Sarkom	EURO-EWING-99 (80, 81, 83: HD-Chemo + autologe KMT)	2000 – 2002	Rezidiv	455 ± 171 Tage	
85	Ewing-Sarkom	CWS-96 (unter vorläufiger Diagnose Rhabdomyosarkom) / Euro-Ewing-99	2001	Rezidiv	222 Tage	
86 – 89	Osteosarkom	COSS-96	1998 – 2001	Rezidiv	696 ± 294 Tage	
90	Osteosarkom (nach ALL)	COSS-96	1998	Rezidiv	1048 Tage	
91	Rhabdoidtumor Niere	SIOP-2001 GPOH	2004	Rezidiv	260 Tage	

¹Therapiewechsel zu individuellem Heilversuch (Block B)

²Therapiewechsel zu palliativer Therapie (Block C)

III

Block B: Therapie als individueller Heilversuch (n=8)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Individueller Heilversuch	Therapiebeginn	Dauer der Therapiephase	Komplikationen	Ereignis	Dauer Therapieende bis Rezidiv
16	ALL (nach NB Stadium I)	Ersttherapie nach GPOH	Donorlymphozyten (einmalige Gabe)	2001	1 Tag	Keine therapieassoziierten Komplikationen vermerkt	Ende der Therapie	42 Tage
50	Ependymom Grad III	Ersttherapie nach GPOH	Temodal (212 Tage) → Carbo + VCR + VP 16 (52 Tage) → Carbo + VP 16 (44 Tage)	2002	308 Tage	Temodal: BB-Verschlechterung Carbo/VCR/VP16: rezidivierend Fieber, Thrombozytopenie mit TK-Substitution	Rezidiv	-----
92	Keimzelltumor Hoden	-----	Tumorexstirpation; CYC i.v. über 24h	2001	8 Tage	Akutes Nierenversagen bei bekanntem Alport-Syndrom	Verstorben (therapieassoziiert)	
93	Gliom Grad III-IV	-----	Tumorexstirpation; Radiatio 60Gy (52 Tage); → Temodal p.o. im Wechsel mit Block EII/ EIV nach HIT 2000 (285 Tage)	2002	354 Tage	Chemo-Blöcke E II/E IV: WHO-Tox: Übelkeit Grad I, Hämatologie Grad III-IV, Kopfschmerzen Grad II	Ende der Therapie	120 Tage
94	Glioblastom Grad IV	-----	Temodal p.o	2002	36 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt	Therapiewechsel ²	
95	Undifferenziertes Sarkom	-----	Tumorexstirpation; → 3 x VIDE – 1 Block CIS + IFO + VP 16	2002	109 Tage	Unter Therapie AZ mäßig, rezidivierend Fieber, teils schläfrig und desorientiert	Rezidiv	-----
96	Desmoplastischer Rundzelltumor	-----	6 x VIDE – 4 x VAI – 4 x Carbo + VP 16 → Dauertherapie CYC + Vinorelbin (Anlehnung CWS 96)	2002	525 Tage	Unbekannt	Rezidiv	-----
97	Intraspinaler Rhabdoidtumor (nach Histiozytosis X)	-----	2 Blöcke VP 16 + VCR + IFO – 2 Blöcke Carbo + VP 16 + IFO (Anlehnung SIOP-10SGCT-96) (96 Tage); parallel Radiatio: kranio-spinal 36Gy + Boost Tumorregion 18 Gy (44 Tage)	2002	127 Tage	Nach 1. Block: Leukopenie (Neupogentherapie über 3d); CRP-Anstieg, nach Radiatio + 4x Chemo: Kachexie, Beinschmerzen, Hämaturie; Obstipation unter Morphin, Konjunktivitis	Therapiewechsel ²	

² Therapiewechsel zu palliativer Therapie (Block C)

IV

Block C: Palliative Therapie (n=6)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie	Therapiebeginn	Dauer der Therapiephase	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
55	Glioblastom	Ersttherapie nach GPOH	3 Blöcke Temodal (77 Tage) → Thalidomid (47 Tage)	1999	159 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
56	Glioblastom	Ersttherapie nach GPOH	Temodal +Thalidomid p.o. (86 Tage, Therapieende 63 Tage vor Tod) H15-Ayurmedica Hyperthermie (ca. 10-14 Sitzungen bis zum Tod)	2001	187 Tage	Temodal + Thalidomid: keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt ; Therapieabbruch bei Tumorprogress Hyperthermie: während Sitzung verstorben	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
57	Pons-Gliom	Ersttherapie nach GPOH	Temodal +Thalidomid p.o. (156 Tage) → Tumorteilexstirpation → H15-Ayurmedika	2001	392 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt; Keine Symptomverbesserung durch Tumorteilexstirpation	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
94	Desmoplastischer Rundzelltumor	Individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	1999			Verstorben (Progressive Erkrankung)	Unbekannt (Ausland)
97	Intraspinaler Rhabdoidtumor (nach Histiozytosis X)	Individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	2002			Verstorben (Progressive Erkrankung)	234 Tage
98	Intraspinaler Tumor (bei neurokutaner Melanose)	-----	Temodal p.o. + Thalidomid p.o.	2002	78 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	

Block D: Keine Therapie (n=1)

Patient	Diagnose	Diagnosezeitpunkt	Therapie	Dauer von Diagnose bis Tod
99	NHL	1996	Keine – Patientin ist noch am Tag der Diagnosestellung verstorben	1 Tag

Block E: Therapie des 1. Rezidives nach den Studienprotokollen der GPOH (n=30)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Therapie 1. Rezidiv	Beginn Therapie	Ereignis	Zeit bis Ereignis	Todesursache
1	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-95 Pilot	1995	Verstorben	40 Tage	Therapieassoziiert
2, 6 – 7	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-90	1994 – 1995	Rezidiv	430 ± 126 Tage	
3 – 5, 8, 14	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-95	1995 - 1997	Rezidiv	291 ± 115 Tage	
9, 17	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-2002 Pilot +allogene KMT	2001 - 2003	Rezidiv	367 ± 176 Tage	
10	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-95 +allogene KMT	1997	Verstorben	187 Tage	Therapieassoziiert (KMT)
11 – 13	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-96 +allogene KMT	1998 – 1999	Rezidiv	460 ± 161 Tage	
15	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-96+ allogene KMT	1998	Rezidiv	1435 Tage	
18	NHL	Ersttherapie nach GPOH	NHL-BFM-95	2000	Therapie- wechsel ²	20 Tage	
19	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM-2002 Pilot +allogene KMT	2002	Verstorben	250 Tage	Therapieassoziiert (KMT)
21	ALL	Ersttherapie nach GPOH	ALL-REZ-BFM- 2002 Pilot	2003	Rezidiv	72 Tage	
28, 30, 35, 36	AML	Ersttherapie nach GPOH	AML-BFM-REZ-2001 (30, 35, 36: + allogene KMT)	2001 - 2003	Rezidiv	185 ± 50 Tage	
29	AML	Ersttherapie nach GPOH	AML-BFM-REZ	1999	Rezidiv	156 Tage	
31	AML	Ersttherapie nach GPOH	AML-BFM-REZ-2001 + allogene KMT	2001	Verstorben	210 Tage	Therapieassoziiert (KMT)
43 – 44	Medulloblastom	Ersttherapie nach GPOH	HIT-REZ-97 + HD-Chemo + autologer KMT	1997 – 1998	Rezidiv	830 ± 290 Tage	
45	Gliofibrom	Ersttherapie nach GPOH	HIT-91 S	1992	Rezidiv	1448 Tage	
63	Astrozytom Grad II	Ersttherapie nach GPOH	HIT-LGG-96	2003	Rezidiv	273 Tage	
73	Embryonales Rhabdomyosar- kom	Ersttherapie nach GPOH	CWS-96	1996	Rezidiv	417 Tage	

²Therapiewechsel zu palliativer Therapie (Block G)

Block F: Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch (n=24)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Individueller Heilversuch 1. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie- phase	Komplikationen	Ereignis	Dauer Thera- pieende bis Rezidiv
16	ALL	Ersttherapie nach GPOH und als individueller Heilversuch	Thioguanin + Vindesin + Decortin i.v.	2001	49 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen vermerkt	Rezidiv	-----
27	AML	Ersttherapie nach GPOH	Ara-C s.c. + Daunoxone + Litalir, parallel Donor-lymphozyten (2 Gaben)	2000	70 Tage	Schmerzen	Rezidiv	-----
32	AML	Ersttherapie nach GPOH	Unbekannt („milde kurative Chemotherapie“ laut Akte)	2001	31 Tage	Unbekannt, genaue Todesursache in der Akte nicht vermerkt	Verstorben (progressive Erkrankung)	
38	Hybridleukämie	Ersttherapie nach GPOH	Gemtuzumab-Ozogamicin (Mylotarg®, einmalige Gabe)	2000	12 Tag	Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen	Therapie- wechsel ²	
39	Hybridleukämie	Ersttherapie nach GPOH	CYC + TPT + Ara-C, im Anschluss allogene KMT	1999	94 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen vermerkt	Rezidiv	-----
40	MDS (Zweitmalig nach Ewing-Sarkom)	Ersttherapie nach GPOH	2. allogene KMT	2002	36 Tage	An therapieassoziierten Komplikationen verstorben (Sepsis)	Verstorben (therapie- assoziiert)	
42	Medulloblastom Grad IV	Ersttherapie nach GPOH	Stereotaktische Bestrahlung (einmalig)	2000	1 Tag	Keine therapieassoziierten Komplikationen vermerkt	Ende der Therapie	680 Tage
46	Glioblastom	Ersttherapie nach GPOH	Beobachtung (128 Tage) → Radiatio (54 Tage) → Temodal p.o. (183 Tage)	2000	365 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen vermerkt	Ende der Therapie	20 Tage
65	Neuroblastom	Ersttherapie nach GPOH	Tumorexstirpation, → 2 Blöcke TPT + Carbo + VP16 (35 Tage) → 1 Block Carbo + VP16 (4 Tage) → Radiatio 40Gy (26 Tage)	2003	185 Tage	Chemo + Radiatio: keine therapieassoziierten Komplikationen /NW vermerkt; Chemo: Therapieabbruch jeweils mangels Ansprechen,	Ende der Therapie	131 Tage
67	Neuroblastom	Ersttherapie nach GPOH	1 Block TPT + CYC (5 Tage) → 1 x J131-MIBG-Therapie (7 Tage)	2002	68 Tage	Chemo: Aplasie mit TK/EK-Substitution, Fieber; Radiatio: keine therapieassoziierten Komplikationen/ NW vermerkt	Therapie- wechsel ²	

VII

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Individueller Heilversuch 1. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer nach Therapieende bis Rezidiv
68	Neuroblastom	Ersttherapie nach GPOH	5 Blöcke TPT + CYC	2002	121 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW ver- merkt	Therapie- wechsel ²	
69	Neuroblastom	Ersttherapie nach GPOH	2 Blöcke TPT + CYC → 3 Blöcke TPT + VP16 parallel Radiatio 40Gy (30 Tage)	2002	131 Tage	TPT +CYC: WHO Toxizität: AZ Grad I, Emesis Grad II; TPT + VP16/Radiatio: keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Therapie- wechsel ²	
70	Neuroblastom	Ersttherapie nach GPOH	3 Blöcke TPT + Carbo	2002	103 Tage	Rezidivierende Infektionen	Therapie- wechsel ²	
75	Rhabdomyosar- kom	Ersttherapie nach GPOH	TPT + CYC → intrakavitäre Radionuklid- Therapie mit Yttrium-Silikat (4 Tage)	2000	125 Tage	Chemo: unbekannt Nuklearmed. Therapie: keine therapieassoziierten Komplika- tionen /NW vermerkt	Rezidiv	-----
76	Rhabdomyosar- kom	Ersttherapie nach GPOH	Trofo + VP16 (105 Tage), parallel Radiatio 50 Gy (39 Tage) → 1 Block TPT (7 Tage)	1998	175 Tage	Trofo +VP 16 /Radiatio: Übelkeit, Erbrechen TPT mono: keine therapieas- soziierten Komplikationen / NW vermerkt	Rezidiv	-----
77	Rhabdomyosar- kom	Ersttherapie nach GPOH	2 Blöcke Carbo + TPT + Paclitaxel	2000	58 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW ver- merkt	Therapie- wechsel ²	
79	Undifferenziertes Weichteilsarkom	Ersttherapie nach GPOH	Radikale Tumorsektionen (3 Operationen)	2002	26 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW ver- merkt	Ende der Therapie	93 Tage
80	Ewing-Sarkom	Ersttherapie nach GPOH	7 Blöcke TPT + CYC, im Anschluss Dauertherapie mit Vinblastin + CYC; parallel Radiatio	2003	317 Tage	Unbekannt	Rezidiv	-----
82	Ewing-Sarkom	Ersttherapie nach GPOH	5 Blöcke TPT + CYC → 1 Block CYC + VP 16	2002	173 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW ver- merkt	Therapie- wechsel ²	
85	Ewing-Sarkom	Ersttherapie nach GPOH	1 x VIDE → 1 Blöcke TPT + CYC → Radiatio	2002	95 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW ver- merkt; Chemo: Therapieab- bruch mangels Ansprechen	Rezidiv	2 Tage

VIII

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Individueller Heilversuch 1. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer nach Therapieende bis Rezidiv
86	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH	1 Block liposom. Doxorubicin → 4 Blöcke Carbo+VP16 → Metastasektomie → Radiatio 60Gy	2001	473 Tage	Unbekannt	Rezidiv	-----
87	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH	Gemcitabine (Phase-II-Studie) → Metastasektomie	2002	102 Tage	Unbekannt	Rezidiv	-----
88	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH	Carbo + VP 16 (61 Tage), → Metastasektomie → 1 Block HD Samarium-153- EDTMP-Szintigraphie + autologe KMT → Radiatio 60Gy (47 Tage) → Interferon alpha (71 Tage)	2000	211 Tage	Interferon alpha: Thrombo- penie mit TK-Substitution Restliche Therapien: keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Rezidiv	-----
90	Osteosarkom (Zweitmalignom nach ALL)	Ersttherapie nach GPOH	1 Block CIS + ADR	2001	27 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW ver- merkt	Therapie- wechsel ²	

²Therapiewechsel zu palliativer Therapie (Block G)

Block G: Palliative Therapie des 1. Rezidives (n=39)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 1. Rezidiv	Therapiebeginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
18	NHL	Ersttherapie und Rezidivtherapie nach GPOH	Radiatio	2000	2 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
20	ALL	Ersttherapie nach GPOH	Gemcitabine (149 Tage)	2003	149 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
23	ALL	Ersttherapie nach GPOH	Supportive Behandlung	1996			Verstorben (Progressive Erkrankung)	4 Tage
26	AML (nach NHL)	Ersttherapie nach GPOH	Supportive Behandlung	2002			Verstorben (Progressive Erkrankung)	9 Tage
37	AML (Zweitmalignom nach Osteosarkom)	Ersttherapie nach GPOH	Thioguanin + Ara-C (270 Tage), Gemtuzumab-Ozogamicin (1x); parallel Vitamine (Dr. Rath)	2004	306 Tage	Thioguanin+Ara-C: Blastenreduktion; Gemtuzumab-Ozogamicin: Lebervenenverschlusskrankheit mit Thrombozytopenie und Blutungen (subdurale Hämatome); Vitamine Dr. Rath: unbekannt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
38	Hybridleukämie	Ersttherapie nach GPOH; Rezidivtherapie als individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	2000			Verstorben (Progressive Erkrankung)	26 Tage
40	MDS (Zweitmalignom nach Ewing-Sarkom)	Ersttherapie nach GPOH	Thalidomid → 4 Blöcke Ara-C + Thioguanin	2002	333 Tage	Thalidomid: Therapieabbruch bei "schlechter Verträglichkeit" Ara-C + Thioguanin: keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapiewechsel ¹	
47	Medulloblastom	Ersttherapie nach GPOH	H15-Ayurmedica Hyperthermie Besuch bei „Heiler“ Vitamine (Dr. Rath)	2003	45 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
49	PNET supratentoriell	Ersttherapie nach GPOH	Temodal (153 Tage) parallel/im Anschluss H15-Ayurmedica (177 Tage)	2003	267 Tage	Temodal: Therapieabbruch bei „schlechter Verträglichkeit“ H15-Ayurmedica: keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 1. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
50	Ependymom Grad III	Ersttherapie nach GPOH und als individueller Heil- versuch	VCR (41 Tage) parallel Radiatio (44 Tage)	2003	44 Tage	Chemo: Besserung der neurologi- schen Symptomatik; rezidiv. Infekte	Therapieende, supportive Therapie	619 Tage
51	Astrozytom	Ersttherapie nach GPOH	H15-Ayurmedica	1997	97 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
52 ----- 61	Pons-Gliom	Ersttherapie nach GPOH	Supportive Behandlung	1997 ----- 2002			Verstorben (Progressive Erkrankung)	46 Tage ----- 123 Tage
53	Pons-Gliom	Ersttherapie nach GPOH	Thalidomid (87 Tage) parallel / im Anschluss H15-Ayurmedica und Misteltherapie	2000	374 Tage	Thalidomid: Therapieabbruch we- gen Müdigkeit H15-Ayurmedica, Misteltherapie: Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
54	Pons-Gliom	Ersttherapie nach GPOH	Misteltherapie H15-Ayurmedica	2000	28 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
58	Astrozytom	Ersttherapie nach GPOH	Supportive Behandlung	2000			Verstorben (Progressive Erkrankung)	27 Tage
59	Astrozytom	Ersttherapie nach GPOH	H15-Ayurmedica (9 Tage)	2003	13 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
62	Glioblastom Grad IV	Ersttherapie nach GPOH	H15-Ayurmedica (42 Tage)	2003	62 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
64 ----- 66	Neuroblastom	Ersttherapie nach GPOH	Supportive Behandlung	1995 ----- 1999			Verstorben (Progressive Erkrankung)	12 Tage ----- 11 Tage
67	Neuroblastom Stadium IV	Ersttherapie nach GPOH; Rezidivtherapie als individueller Heil- versuch	Supportive Behandlung	2002			Verstorben (Progressive Erkrankung)	6 Tage

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 1. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
68 ----- 69 ----- 70	Neuroblastom Stadium IV	Ersttherapie nach GPOH; Rezidivtherapie als individueller Heil- versuch	2 Blöcke J131-MIBG- Therapie ----- 2 Blöcke J131-MIBG- Therapie; im Anschluss autologe KMT ----- 2 Blöcke J131-MIBG- Therapie	2002	60 Tage ----- 428 Tage ----- 78 Tage	Übelkeit, Erbrechen ----- persistierende Thrombozytopenie (Therapieunterbrechung für 6 Mo- nate + TK-Bedarf erforderlich) ----- Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung ----- Verstorben (progressive Erkrankung)	39 Tage ----- 63 Tage -----
71	Rhabdomyo- sarkom	Ersttherapie nach GPOH	1 Block VP 16 + Trofo + Idarubicin	1998	7 Tage	Therapieabbruch bei deutlicher AZ- Verschlechterung, Thrombopenie und Anämie	Therapieende, supportive Behandlung	16 Tage
72 ----- 78	Rhabdomyo- sarkom	Ersttherapie nach GPOH	Supportive Behandlung	1997 ----- 1996			Verstorben (Progressive Erkrankung)	10 Tage ----- 6 Tage
74	Rhabdomyo- sarkom	Ersttherapie nach GPOH	Gemcitabine	2002	22 Tage	Unbekannt	Therapieende, supportive Behandlung	20 Tage
77	Rhabdomyo- sarkom	Ersttherapie nach GPOH; Rezidivthe- rapie als individuel- ler Heilversuch	Mitoxantrone lokal (1x) → Radiatio 10,8 Gy (11 Tage)	2000	76 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	2 Tage
81	Ewing-Sarkom	Ersttherapie nach GPOH	Gemcitabine (26 Tage); parallel Radiatio (17 Tage)	2004	28 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
82	Ewing-Sarkom	Ersttherapie nach GPOH; Rezidivthe- rapie als individuel- ler Heilversuch	Gemcitabine (17 Tage) → Radiatio	2000	100 Tage	Gemcitabine: Therapieabbruch auf Wunsch des Patienten bei NW Radiatio: Unbekannt	Verstorben (Progressive Behandlung)	
83	Ewing-Sarkom	Ersttherapie nach GPOH	Trofo + VP 16 (84 Tage); parallel Radiatio 16Gy (131 Tage)	2001	131 Tage	Chemo: Aplasie, Erbrechen, Appe- titmangel; Therapieabbruch mangels Ansprechen; Radiatio: Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	68 Tage

XII

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 1. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
84	Ewing-Sarkom	Ersttherapie nach GPOH	TPT + CYC (47 Tage) Parallel Radiatio 36 Gy (23 Tage)	2001	47 Tage	Chemo: Übelkeit, Patient lehnt Chemotherapie ab Radiatio: Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	79 Tage
89	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH	Gemcitabine (8 Tage) → Trofo + VP16 (6 Monate) → Trofo mono (8 Monate) → Ixoten + Temodal + Thalidomid p.o. (3 Monate); → Radiatio 16Gy (13 Tage)	2000	623 Tage	Gemcitabine: Therapieabbruch bei Exanthem und Schmerzen; Trofo, VP 16: Symptomrückgang, Schulbesuch möglich (Therapieab- bruch bei Tumorprogress im MRT); Thalidomid+Ixoten+Temodal: Therapieabbruch bei verstärkter Müdigkeit durch Therapie Radiatio: verbessertes Wohlbefin- den, geringere Schmerzmedikation	Therapieende, im Anschluss supportive Behandlung	56 Tage
90	Osteosarkom (nach ALL)	Ersttherapie nach GPOH; Rezidivthe- rapie als individuel- ler Heilversuch	Gemcitabine; später zusätzlich Trofo	2001	498 Tagen	Stable Disease, Symptomrückgang	Therapieende, supportive Behandlung	27 Tage
91	Rhabdoidtu- mor Niere	Ersttherapie nach GPOH	1 Block Epirubicin + Thiopeta	2004	8 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt, Therapie- abbruch mangels Ansprechen	Therapieende, supportive Behandlung	6 Tage
93	Gliom Grad III-IV	Ersttherapie als individueller Heil- versuch	Supportive Behandlung	2004			Verstorben (Progressive Erkrankung)	15 Tage
95	Undifferen- ziertes Sarkom	Ersttherapie als individueller Heil- versuch	Gemcitabine	2002	31 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	7 Tage
96	Desmoplasti- scher Rund- zelltumor	Ersttherapie als individueller Heil- versuch	CYC + Vinorelbin p.o. (144 Tage) → Gemcitabine (98 Tage) → Temodal (31 Tage)	2003	299 Tage	Keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt; Therapie- abbruch jeweils bei Tumorprogress	Therapieende, supportive Behandlung	157 Tage

¹ Therapiewechsel zu individuellem Heilversuch (Block F)

Block H: Therapie des 2. Rezidives nach den Studienprotokollen der GPOH (n=7)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Therapie 2. Rezidiv	Beginn Therapie	Ereignis	Zeit bis Ereignis	Todesursache
3	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	ALL-REZ-BFM-96	1998	Therapie- wechsel ²	71 Tage	
6 ----- 7	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	ALL-REZ-BFM-90 + allogene KMT	1995 ----- 1996	Verstorben	188 Tage ----- 206 Tage	Therapieassoziiert (KMT)
8	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	ALL-REZ-BFM-95	1996	Rezidiv	96 Tage	
13	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	ALL-REZ-BFM-96	2001	Rezidiv	638 Tage	
42	Medulloblastom Grad IV	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. + 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	HIT-97	2001	Therapie- wechsel ²	170 Tage	
45	Gliofibrom	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach Proto- koll GPOH	LGG-96	1996	Rezidiv	1545 Tage	

² Therapiewechsel zu palliativer Therapie (Block J)

Block I: Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch (n=14)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung (Ersttherapie)	Therapie 2. Rezidiv	Therapiebeginn	Dauer der Therapiephase	Komplikationen	Ereignis	Dauer nach Therapieende bis Rezidiv
2	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	VCR + Prednison + liposom. Daunorubicin	1996	142 Tage	Schwere Sepsis (im weiteren Verlauf daran verstorben)	Therapiewechsel ²	
4	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	VCR + Dexamethason + liposom. Daunorubicin + Ara-C; parallel MTX + AraC + Prednison i.th.; → 2 x COPP	1997	147 Tage	Rezidivierende Infekte + schwere Sepsis	Therapiewechsel ²	
5	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	VCR + Prednison + PEG-Asparaginase + liposom. Daunorubicin	1998	58 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapiewechsel ²	
11	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	VCR + Prednison + ARA-C + PEG-Asparaginase (83 Tage) → 1 x OPPA (25 Tage)	2000	109 Tage	Schwere Sepsis (im weiteren Verlauf daran verstorben)	Therapiewechsel ²	
12	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	CYC	1999	12 Tage	Unbekannt	Verstorben	
21	ALL (Zweitmalignom nach Craniopharyngeom)	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	1 x IDA (in Anlehnung an ALL-REZ-BFM-2002)	2003	16 Tage	Lebensbedrohliche Sepsis	Therapiewechsel ²	
28	AML	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Gemcitabine (14 Tagen) → 1 Block Ara-C (4 Tage) → allogene KMT	2002	124 Tage	Unbekannt	Rezidiv	-----
29	AML	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Ara-C + Thioguanin + Litalir	2000	4 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt; Therapieabbruch mangels Ansprechen	Therapiewechsel ²	
39	Hybridleukämie	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv individueller HV	Donorlymphozyten (2 Gaben)	1999	27 Tage	Komplette Remission Nach 2. Donorlymphozyten-Gabe akute GvHD Stadium IV, (Haut Grad III, Darm Gr. IV)	Therapieende	275 Tage

Patient	Diagnose	Vorbehandlung (Ersttherapie)	Therapie 2. Rezidiv	Therapiebeginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer nach Therapieende bis Rezidiv
42	Medulloblastom Grad IV	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Temodal i.v. + Thalidomid p.o. parallel MTX i.th.	2001	140 Tage	Unbekannt	Therapiewechsel ³	
73	Embryonales Rhabdomyosarkom	Ersttherapie und Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Therapie nach CWS-96 + 2 x HD-Chemo + autologe KMT; parallel Radiatio 36 Gy	1997	368 Tage	Unbekannt	Rezidiv	-----
79	Undifferenziertes Weichteilsarkom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Radikale Tumorresektionen (2 Operationen)	2002	88 Tage	deutliche kosmetische und funktionelle Einbußen: Sprachverlust, Tracheostoma	Therapiewechsel ²	
86	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Metasektomie → Interferon über PEG-Sonde (52 Tage)	2002	148 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Rezidiv	-----
----- 87			----- Metasektomie → Interferon		----- 275 Tage		----- Rezidiv	-----

² Therapiewechsel zu palliativer Therapie (Block J)

³ Therapiewechsel zu Therapie nach Protokoll GPOH (Block H)

Block J: Palliative Therapie des 2. Rezidives (n=28)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 2. Rezidiv	Therapiebeginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
2 11	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	1996 2000			Verstorben (therapieassoziierte Komplikation)	1 Tag 24 Tage
3	ALL	Ersttherapie, Therapie 1. + 2. Rezidiv nach GPOH	Supportive Behandlung	1998			Verstorben (Progressive Erkrankung)	16 Tage
4	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	VCR + liposom. Daunorubicin	1997	65 Tage	Schwere Stomatitis	Therapieende, supportive Therapie	19 Tage
5	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Idarubicin + Trofo p.o. + VCR + Prednison i.v.	1998	50 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Therapie	14 Tage
9 ----- 15 ----- 17	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Supportive Behandlung	2003 ----- 2002 ----- 2003			Verstorben (Progressive Erkrankung)	4 Tage ----- 6 Tage ----- 20 Tage
14	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Trofo + VP16 + Prednisolon (34 Tage), parallel ARA-C (250mg i.v. über 24 h); parallel Radiatio 24,8 Gy (31 Tage)	1995	34 Tage	Chemo: Kurzzeitig Symptomverbesserung; keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt Radiatio: keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Therapie	16 Tage
16	ALL (Zweitmalignom nach NB Stad. I)	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Thioguanin + Decortin	2001	62 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
21	ALL (nach Craniopharyngeom)	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	2003			Verstorben (Progressive Erkrankung)	16 Tage

XVII

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 2. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
27	AML	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	VCR + liposom. Daunorubicin + Procarbazine	2000	9 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt; Therapieabbruch mangels Ansprechens	Therapieende, supportive Behandlung	21 Tage
29	AML	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	2000			Verstorben (Progressive Erkrankung)	7 Tage
30	AML	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Ara-C + Thioguanin	2003	8 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt; Therapieabbruch mangels Ansprechens	Therapieende, supportive Behandlung	29 Tage
35	AML	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Thioguanin p.o.	2002	40 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (progressive Erkrankung)	
36	AML	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	5 Gaben Donorlymphozyten (78 Tage); parallel zwischen 4. und 5. Gabe Radiatio Hautherde 24Gy (10 Tage) → Gemcitabine (17 Tage)	2004	120 Tage	Donorlymphozyten: Stabiler AZ, keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt Radiatio: Regression der Infiltrate, Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt Gemcitabine: Gute Blastenreduktion, aber Therapieabbruch Infekt mit AZ-Verschlechterung (Bronchopneumonie)	Therapieende, supportive Therapie	11 Tage
42	Medulloblastom Grad IV	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch, Therapie 2. Rezidiv zuerst als individueller Heilversuch, im Anschluss nach GPOH	Temodal (365 Tage), parallel / im Anschluss Thalidomid p.o. (844 Tage)	2002	844 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt; Patient wünscht Therapie bei subjektiv verbessertem Wohlbefinden	Verstorben (Progressive Erkrankung)	

XVIII

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 2. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
43	Medulloblastom Stadium IV	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	5 Blöcke Trofo + VP 16 (185 Tage) → Temodal (502 Tage) → TPT (140 Tage) → 2 Blöcke Temodal (38 Tage) parallel Thalidomid p.o. (599 Tage)	1999	827 Tage	Trofo +VP 16: Keine therapieassozierten Komplikationen / NW vermerkt; Temodal + Thalidomid: Stable disease; keine therapieassozierten Komplikationen / NW vermerkt TPT: abdominelle Beschwerden bei Dosissteigerung	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
44	Medulloblastom	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Temodal + Thalidomid p.o. + VP 16 i.th.	2000	357 Tage	Keine therapieassozierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
46	Glioblastom Grad IV	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	2001			Verstorben (Progressive Erkrankung)	58 Tage
63	Astrozytom Grad II	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	Temodal	2004	31 Tage	Keine therapieassozierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	25 Tage
65	Neuroblastom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Gemcitabine (7 Tage) → Temodal (136 Tage); parallel 2 Blöcke J131-MIBG-Therapie (98 Tage), im Anschluss autologe KMT	2003	144 Tage	Gemcitabine: Therapieabbruch bei schlechter Verträglichkeit Temodal + Jod-131-MIBG: Keine therapieassozierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	79 Tage
75 ----- 76	Rhabdomyosarkom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	1 Block TPT + CYC	2000 ----- 1998	6 Tage ----- 23 Tage	Keine therapieassozierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt; Therapieabbruch mangels Ansprechen	Therapieende, supportive Behandlung	92 Tage ----- 17 Tage
79	Undifferenziertes Weichteilsarkom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. + 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Interferon (82 Tage) → Radiatio 36Gy HD + 23,4Gy HD Boost (57 Tage)	2003	154 Tage	Interferon: Keine therapieassozierten Komplikationen / NW vermerkt; Radiatio: Tumorregression, dadurch verbesserte Lebensqualität; keine therapieassozierten Komplikationen / NW vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	119 Tage

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 2. Rezidiv	Therapie- beginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
80	Ewing-Sar- kom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Temodal (65 Tage) → VCR + VP 16 + CYC (50 Tage) parallel Radiatio der Metastasen 118 Tage	2004	128 Tage	Temodal: kurzzeitig Symptomverbesserung, keine therapieassoziierten Komplika- tionen / NW vermerkt; VCR + VP16 + CYC: rezidivierende Infekte Radiatio: Keine therapieassozi- ierten Komplikationen / NW vermerkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	
85	Ewing-Sar- kom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Trofo + VP 16 (Weiter- behandlung im Ausland)	2002	Unbe- kannt (< 60 Tage)	Unbekannt	Unbekannt (nach 61 Tagen in palliativer Behandlung verstorben)	Unbekannt
88	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. Rezidiv als individueller Heilversuch	Gemcitabine (85 Tage) → Trofo + VP 16 (135 Tage); pa- rallel Radiatio 40Gy (22 Tage); parallel Misteltherapie → MTX (72 Tage); parallel Radiatio 26Gy (22 Tage); parallel Misteltherapie	2001	348 Tage	Gemcitabine: keine therapieasso- ziierten Komplikationen / NW vermerkt, Therapieabbruch man- gels Ansprechen; Trofo + VP 16: Therapieabbruch bei schlechter Verträglichkeit MTX: keine therapieassoziierten Komplikationen / NW vermerkt Radiatio: keine therapieassozii- erten Komplikationen / NW ver- merkt	Verstorben (Progressive Erkrankung)	

Block K: Therapie des 3. Rezidives nach den Studienprotokollen der GPOH (n=1)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Therapie 3. Rezidiv	Beginn Therapie	Ereignis	Zeit bis Ereignis	Todesursache
45	Gliofibrom	Ersttherapie und Rezi- divtherapien nach GPOH	LGG-96 (Beobachtung)	2001	Verstorben	697 Tage	Progressive Erkrankung

Block L: Therapie des 3. Rezidives als individueller Heilversuch (n=4)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung (Ersttherapie)	Therapie 3. Rezidiv	Therapiebeginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer nach Therapieende bis Rezidiv
13	ALL	Ersttherapie und Therapie 1. + 2. Rezidiv nach GPOH	in Anlehnung an ALL-REZ-BFM-96: modifizierte HR-Blöcke, zusätzlich 2 Blöcke MTX + Ara-C + Prednison i.th. (96 Tage) parallel Radiatio 12 Gy im Anschluss VCR (gemäß AML-Dauertherapie (46 Tage);	2003	147 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt	Rezidiv	-----
28	AML	Ersttherapie und Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Beendigung der Immunsuppression mit Cyclosporin A (nach allogener KMT; keine weitere Therapie	2002			Rezidiv	190 Tage
39	Hybrid-leukämie	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1.+ 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Subtotale Gastrektomie	2000	1 Tag	Unbekannt	Rezidiv	70 Tage
73	Embryonales Rhabdomyosarkom	Ersttherapie und Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	Metastasektomie → 6 Blöcke TPT	1998	142 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt	Rezidiv	-----

Block M: Palliative Therapie des 3. Rezidives (n=3)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 3. Rezidiv	Therapiebeginn	Dauer der Therapie	Komplikationen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
8	ALL	Ersttherapie und Therapie 1. + 2. Rezidiv nach GPOH	TPT + VP 16 (80 Tage) → VCR + Cortison (42 Tage)	1997	141 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	27 Tage
86	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. + 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	TPT + CYC (53 Tage); parallel Radiatio 40Gy + Boost 10 Gy (33 Tage) → PEG- Interferon (146 Tage)	2003	205 Tage	Patientin wünscht Chemotherapie trotz Tumorprogress hierunter TPT/CYC: Sepsis Interferon: „schlechte Verträglichkeit“ (Dosisreduktion notwendig) Radiatio: keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	81 Tage
87	Osteosarkom	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1. + 2. Rezidiv als individueller Heilversuch	G-CSF parallel Samarium-153-EDTMP (Standard-Dosis) mit anschließender autologer KMT (65 Tage)	2003	80 Tage	G-CSF: keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt Samarium-153-EDTMP: Strahlendermatitis	Therapieende, supportive Behandlung	143 Tage

Block N: Palliative Therapie des 4. Rezidives (n=4)

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Palliative Therapie 4. Rezidiv	Therapiebeginn	Dauer der Therapie	Komplikationen / Nebenwirkungen	Ereignis	Dauer der supportiven Phase
13	ALL	Ersttherapie und Therapie 1. + 2. Rezidiv nach GPOH; Therapie 3. Rezidiv als individueller Heilversuch	VCR	2003	17 Tage	Keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	17 Tage
28	AML	Ersttherapie und Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. + 3. Rezidiv als individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	2003			Verstorben (Progressive Erkrankung)	44 Tage
39	Hybridleukämie	Ersttherapie nach GPOH, Therapie 1.+ 2. + 3. Rezidiv als individueller Heilversuch	Vindesin (229 Tage) parallel Radiatio (10 Tage) „Infusionen beim Heilpraktiker zur Stärkung der Abwehr“	2000	229 Tage	Vindesin: keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt Radiatio: Übelkeit Heilpraktiker: keine therapieassoziierten Komplikationen / Nebenwirkungen vermerkt	Therapieende, supportive Behandlung	11 Tage
73	Embryonales Rhabdomyosarkom	Ersttherapie und Therapie 1. Rezidiv nach GPOH, Therapie 2. + 3. Rezidiv als individueller Heilversuch	Supportive Behandlung	1999			Verstorben (Progressive Erkrankung)	30 Tage

I.II Ergänzung zu Kap. 4.2.3 Während / nach einem individuellen Heilversuch verstorbene Patienten

Patient	Diagnose	Vorbehandlung	Individuelle Therapie	Zeitpunkt der ind. Therapie	Dauer der ind. Therapie	Komplikationen / Todesursache	Outcome	
2	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	VCR + Prednison + liposom. Daunorubicin	1996	142 Tage	Schwere Sepsis (im weiteren Verlauf daran verstorben)	Therapie-wechsel ²	Unter palliativer Therapie an therapieassoziierten Kompl. verstorben
11	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	VCR + Prednison + ARA-C + PEG-Asparaginase (83 Tage) → 1 x OPPA (25 Tage)	2000	109 Tage	Schwere Sepsis (im weiteren Verlauf daran verstorben)	Therapie-wechsel ²	Unter palliativer Therapie an therapieassoziierten Kompl. verstorben
12	ALL	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	CYC	1999	12 Tage	Unbekannt	Verstorben	
21	ALL (Zweitmalignom nach Craniopharyngeom)	Ersttherapie + Therapie 1. Rezidiv nach GPOH	1 x IDA (in Anlehnung an ALL-REZ-BFM-2002)	2003	16 Tage	Lebensbedrohliche Sepsis	Therapie-wechsel ²	Unter palliativer Therapie an therapieassoziierten Kompl. verstorben
32	AML	Ersttherapie nach GPOH	Unbekannt („milde kurative Chemotherapie“ laut Akte)	2001	31 Tage	Unbekannt, genaue Todesursache in der Akte nicht vermerkt	Verstorben (progressive Erkrankung)	
40	MDS (Zweitmalignom nach Ewing-Sarkom)	Ersttherapie nach GPOH	2. allogene KMT	2002	36 Tage	An therapieassoziierten Komplikationen verstorben (Sepsis)	Verstorben (therapie-assoziiert)	
92	Keimzelltumor Hoden	-----	Tumorexstirpation; CYC i.v. über 24h	2001	8 Tag	Akutes Nierenversagen bei bekanntem Alport-Syndrom	Verstorben (therapieassoziiert)	

I.III Abkürzungsverzeichnis

ARA-C	Cytarabin
Carbo	Carboplatin
CIS	Cisplatin
COPP	Prednison + Pracarbacin + VCR + CYC
CYC	Cyclophosphamid
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
IFO	Ifosfamid
HD	Hochdosis-Therapie
HD-Chemo	Hochdosis-Chemotherapie
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
MTX	Methotrexat
OPPA	VCR + liposomales Daunorubicin + Prednison + Natulan
TPT	Topotecan
Trofo	Trofosfamid
VAI	Vincristin + Actinomycin D + Ifosfamid
VCR	Vincristin
VIDE	Vincristin + Ifosfamid + Doxorubicin + Etoposid
VP 16	Etoposid
ZNS-Tumoren	Tumoren des Zentralen Nervensystems
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
WHO	World Health Organisation

Danksagung

Sehr herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Joachim Boos für die Überlassung des interessanten Themas sowie für seine fachliche und menschliche Betreuung bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für die Liebe, Geduld und stetige Unterstützung.

