

SPÄTFOLGEN UND LANGZEIT-NACHSORGE NACH EINER KREBSERKRANKUNG IM KINDES- UND JUGENDALTER

Sibylle Denzler, Maria Otth, Katrin Scheinemann



Sibylle Denzler

Krebs bei Kindern

Heutzutage kann die grosse Mehrheit der Kinder und Jugendlichen, die in der Schweiz an Krebs erkranken, geheilt werden. In der Schweiz liegt die 10-Jahres-Überlebensrate für alle Krebsformen bei Kindern und Jugendlichen zusammen bei über 87%¹⁾. Je nach Tumorart, Alter und diversen weiteren Faktoren variiert diese Prozentzahl jedoch beträchtlich.

Die insgesamt hohe Überlebensrate führt zu einer steigenden Zahl an Langzeit-Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindesalter – aktuell ca. 5700 in der Schweiz¹⁾.

Spätfolgen

Bis vor 20 Jahren lag der Hauptfokus in der pädiatrischen Onkologie darin, möglichst viele Kinder von ihrer Krebserkrankung zu heilen. In den letzten zwei Dekaden zeigten immer mehr Langzeit-Beobachtungsstudien, dass eine Mehrheit der Überlebenden an Spätfolgen erkrankt und diese mit zunehmendem Alter häufiger werden.

Die Krebsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen ist oft multimodal (Chemotherapie, Bestrahlung, Chirurgie, Stammzelltransplantation). Die meisten therapeutischen Ansätze wirken nicht nur auf die Krebszellen, sondern greifen auch gesunde Körperzellen an. Dies kann zu akuten Nebenwirkungen während oder kurz nach der Therapie oder aber zu Langzeit-Nebenwirkungen führen. Potentiell kann jedes Organsystem von Spätfolgen betroffen sein. Spätfolgen sind häufig.

In einer grossen Amerikanischen Studie betrug die kumulative Inzidenz nach 30 Jahren 73%²⁾. In dieser Fragebogen-basierten Kohortenstudie wurden über 10'000 Erwachsene eingeschlossen, die als Kind (in den 1970ern und 1980ern) aufgrund einer Krebserkrankung behandelt wurden. Als schwere Spätfolgen traten insbesondere Zweitneoplasien, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nierenerkrankungen, schwere muskuloskelettale Probleme und Endokrinopathien auf.

Risikogruppen für schwere Spätfolgen waren Überlebende eines Tumors des zentralen Nervensystems, eines Knochentumors oder eines Hodgkin Lymphoms. Bei diesen Langzeitbeobachtungen ist zu bedenken, dass es für Aussagen zu Spätfolgen natürlich immer

eine lange Beobachtungszeit braucht und sich somit aktuelle Studienergebnisse und Empfehlungen auf Daten von Patienten stützen, die vor vielen Jahren therapiert wurden.

Spätfolgen treten häufig erst viele Jahre nach der Ersterkrankung auf. Viele dieser Erkrankungen sind nicht spezifisch für ehemalige Kinderkrebspatienten (z.B. koronare Herzkrankheit oder arterielle Hypertonie), aber sie treten früher und häufiger auf als in der übrigen Bevölkerung. Je nach verwendetem Chemotherapeutikum, Bestrahlungslokalisation und Intensität der Behandlung können unterschiedliche Spätfolgen auftreten.

In Tabelle 1 sind einige Beispiele möglicher Spätfolgen aufgelistet.

Die Erkenntnisse über Spätfolgen fliessen in die Planung von neuen Therapiestrategien mit ein. Es wird versucht, wo möglich, Toxizität einzusparen. Als Beispiel sei hier die Therapie des Hodgkin Lymphoms in der Kinderonkologie genannt. Wie oben erwähnt, haben diese Patienten, nach Therapie in den 1970ern und 1980ern, zwar eine exzellente Prognose, aber ein sehr hohes Risiko, an schweren Spätfolgen zu erkranken (z.B. Infertilität, Sekundärmalignome, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie, Pneumopathie).

Die Therapieoptimierungsstudien in den letzten 20 Jahren fokussierten deshalb auf Therapiemodifikationen zur Verringerung der Langzeittoxizität. So konnte einerseits das Chemotherapeutikum Procarbazon, welches insbesondere bei männlichen Patienten mit einem hohen Infertilitäts-Risiko einhergeht, durch weitaus weniger gonadotoxische Chemotherapeutika ersetzt werden. Ausserdem erhielten früher sämtliche Patienten mit Hodgkin Lymphom eine Radiotherapie. 30 Jahre nach Therapie erreichte die kumulative Rate für Sekundärmalignome fast 25%. Hauptrisikofaktor der Behandlung hierfür ist die Radiotherapie. So war es ein Hauptziel der neueren Therapiestudien, bei möglichst vielen Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie auf eine Radiotherapie zu verzichten. In der EuroNet-PHL-C1 Studie konnte die Radiotherapie bei 50% der Patienten weggelassen werden, bei weiterhin gleichbleibend gutem Langzeitüberleben. In der aktuell laufenden Folgestudie EuroNet-PHL-C2 wird dies fortgesetzt und für gewisse Patientengruppen versucht, durch eine

Korrespondenz:
sibylle.denzler
@ksa.ch

Fortbildung

Intensivierung der Chemotherapie bei einem noch höheren Prozentsatz (geplant sind 80 %) die Radiotherapie wegzulassen³⁾.

Auch besteht die Hoffnung, dass neue Therapie-modalitäten (z.B. neue Medikamentengruppen wie Checkpoint Inhibitoren) weniger Langzeit-Toxizität verursachen, wobei eine klare Aussage hierzu erst in vielen Jahren möglich sein wird.

Ziel einer erfolgreichen Krebsbehandlung im Kindesalter ist heute somit nicht nur die Heilung, sondern eine Heilung mit möglichst wenigen Spätfolgen und möglichst guter Lebensqualität zu erreichen. Hierfür ist auch eine gut strukturierte und kontinuierliche Langzeit-Nachsorge wichtig. (Tabelle 1)

Langzeit Nachsorge

Die internationalen Behandlungsprotokolle, nach denen Kinder und Jugendliche in der Schweiz therapiert werden, enthalten Empfehlungen zur Nachsorge. Jedoch fokussieren diese Empfehlungen meist auf das Erkennen eines Rezidivs und weniger auf Spätfolgen.

Ausserdem werden meist nur Empfehlungen für die ersten 5 bis 10 Jahre nach Therapieende gegeben. Für die Langzeit-Nachsorge und das Screening von Spätfolgen gibt es verschiedene nationale Guidelines,

z.B. aus den USA (COG Guidelines) oder Holland (SKION LATER). Es gibt internationale Bestrebungen, diese Guidelines zu harmonisieren.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind die COG-Guidelines aus den USA (Long-Term Follow-Up Guidelines der Children's Oncology Group) die bestetablierten Richtlinien⁴⁾. Die Empfehlungen werden in regelmässigen Abständen entsprechend der neusten Evidenz angepasst. Die Richtlinie listet, gruppiert nach Substanzklassen, Bestrahlungsort, Stammzelltransplantation und Operation mögliche Spätfolgen auf und gibt Empfehlungen zu Screening-Untersuchungen (gezielte Fragen, klinische Untersuchung, Labordiagnostik sowie weitere Diagnostik (z.B. Echokardiographie oder Audiometrie).

Daraus entstanden sind ausserdem verschiedene Tools, welche das Erstellen einer individuellen Therapiezusammenfassung und eines Nachsorgeplans ermöglichen (z.B. «Passport for Care[®]», St. Jude's survivorship care plan). In Europa wird zurzeit ein eigenes Tool entwickelt (Survivorship Passport).

Eine Therapiezusammenfassung und ein individueller Nachsorgeplan helfen sowohl den verschiedenen Fachpersonen, eine gut strukturierte Nachsorge durchzuführen, aber auch dem Patienten. Sie können in der Sprechstunde dazu verwendet werden, den Pa-

Organsystem - Spätfolgen	Verursachende Substanz/Bestrahlung
Herz (Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankung, Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen)	• Anthrazykline: Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron • thorakale, abdominale oder spinale Bestrahlung
Nieren (Tubulopathie, Niereninsuffizienz, sehr selten Nierenversagen)	• Alkylantien: Ifosfamid, Platin-Derivate: Cisplatin, Carboplatin • abdominale Bestrahlung, TBI
Gehör (Hörverlust, Tinnitus, Schwindel)	• Platin-Derivate: Cisplatin, Carboplatin • kraniale Bestrahlung (insb. ≥ 30 Gy)
Hypophyse (Beeinträchtigung oder Ausfall einzelner oder mehrerer Hormonachsen, Maximalvariante: Panhypopituitarismus)	• kraniale Bestrahlung, TBI
Schilddrüse (Hypothyreose, Hyperthyreose, Schilddrüsenknoten und -tumoren)	• kraniale, cervikale, spinale Bestrahlung, TBI
Sekundärneoplasien	• Alkylantien, Platin-Derivate, Topoisomerase-Hemmer, Anthrazykline: Myelodysplasie, akute myeloische Leukämie • Bestrahlung allgemein (je nach Bestrahlungsfeld: z.B. Haut- und Knochentumoren, Brustkrebs, ZNS-Tumoren) • autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation: Myelodysplasie, akute myeloische Leukämie

Tabelle 1. Einzelne Beispiele von möglichen Spätfolgen und verursachenden Therapiemodalitäten;
TBI: total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)

tienten über sein individuelles Risiko aufzuklären und mögliche präventive Massnahmen zu besprechen. Ein gut informierter Patient kommt eher zu Nachsorgeterminen und kann bei entsprechenden Symptomen gezielt reagieren. Wichtig ist, im Patienten-Gespräch das individuelle Risiko zu gewichten und abzuwägen, wie viel der einzelne Patient über mögliche Spätfolgen wissen möchte.

Transition

Transition bedeutet in der Langzeit-Nachsorge der Übergang von einer rein pädiatrischen Betreuung zu einer gemeinsamen Nachsorge mit Erwachsenen-Medizinern oder die komplette Übergabe an Erwachsenen-Mediziner. Meist findet die Transition um das 18. Lebensjahr statt und fällt somit mitten in ein an sich schon schwieriges Alter, geprägt durch die Pubertät und weitere Lebensereignisse wie Schul- und Lehrabschluss oder der Auszug in eine eigene Wohnung. Gerade auch deshalb ist es wichtig, die Transition gut vorzubereiten, individuell an die Entwicklung des Jugendlichen anzupassen und eine Behandlungskontinuität zu gewährleisten⁵⁾.

Langzeit Nachsorge in der Schweiz

Es gibt verschiedene Modelle, wie Langzeit-Nachsorge durchgeführt werden kann. So kann die Nachsorge z.B. durch Erwachsenen-Onkologen oder durch Hausärzte erfolgen. In einigen Ländern gibt es spezialisierte Nachsorge-Kliniken, wo interdisziplinäre Teams die Nachsorge durchführen. In der Schweiz wird die Langzeit-Nachsorge, insbesondere im Erwachsenen-Alter, aktuell noch sehr heterogen durchgeführt.

Bis vor etwa 10 Jahren erfolgte die Nachsorge über die ersten 5-10 Jahre durch die Pädiatrische Onkologie und anschliessend wurden die meisten Patienten den Kinder- und Hausärzten oder Erwachsenen-Onkologen übergeben. Damals gab es noch keine klaren Nachsorge-Empfehlungen. Viele dieser älteren Langzeit-Überlebenden erhalten heute keine spezifische Nachsorge mehr⁶⁾.

Heutzutage bieten alle neun pädiatrisch-onkologischen Zentren in der Schweiz eine Nachsorgesprechstunde in den ersten Jahren nach Therapieabschluss an. Die meisten der neun Zentren haben auch ein Transitionmodell für die Übergabe in die Erwachsenenmedizin. Vier Zentren bieten eine interdisziplinäre Sprechstunde gemeinsam mit Erwachsenen-Spezialisten an (Aarau, Bern, Genf und Kantonsspital Basel in Liestal). Viele dieser Sprechstunden sind offen für Patienten aus der ganzen Schweiz.

Dieses Jahr verfasste die Pediatric Swiss LTFU working group ein Positionspapier zur Langzeit-Nachsorge in der Schweiz⁷⁾. Die gemeinsam verfassten Ziele sind: Harmonisierung der Nachsorgeempfehlungen und der verwendeten Tools, jeder Langzeit-Überlebende soll eine Therapiezusammenfassung mit individuellem Nachsorgeplan erhalten und eine gut strukturierte Transition.

Leider wird aktuell die Langzeit-Nachsorge nur ungenügend vergütet, und es fehlt an Fachpersonen. Besonders die psychosoziale Betreuung wie auch die Unterstützung zur Integration ins Arbeitsleben können an den meisten Zentren nur ungenügend abgedeckt werden. Ein erster Erfolg ist, dass nun die Erstellung der individuellen Nachsorgepläne durch die Krankenkassen vergütet wird.

Patientenbeispiel Transitionssprechstunde am Kantonsspital Aarau

Folgendes fiktives Patientenbeispiel illustriert, wie die Transitionssprechstunde bei uns am Kantonsspital Aarau abläuft:

Maja Muster erkrankte 2003, im Alter von 6 Jahren, an einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Es erfolgte eine Polychemotherapie gemäss ALL-BFM 95 Protokoll im Standardrisiko-Arm über insgesamt zwei Jahre. Hierunter konnte eine Remission erreicht werden, und es kam zu keinen relevanten Komplikationen während der Therapie.

Aktuell ist Frau Muster 23 Jahre alt und hat sich entschieden, von der rein kideronkologischen Nachsorge in unsere Transitionssprechstunde zu wechseln. Sie befindet sich nun 15 Jahre nach Therapieende und sie hat bisher bis auf ein leichtes Übergewicht keine Nebenerkrankungen oder Spätfolgen entwickelt.

Zur Vorbereitung auf die Sprechstunde schauen wir die alte Patienten-Akte, damals noch in Papierform in Ordnern abgelegt, durch. Aus den alten Verordnungen berechnen wir für sämtliche intravenösen Chemotherapeutika die kumulativen Dosen und erstellen die Therapiezusammenfassung. Hieraus entsteht dann der individuelle Nachsorgeplan. Bei Frau Muster besteht die Mehrheit der Empfehlungen aus gezielten Fragen in der Anamnese sowie gezielten klinischen Untersuchungen (siehe Tabelle 2, Beispiel Anthrazykline).

Da sich die Patientin bereits 15 Jahre nach dem Therapieende befindet, ergeben sich nur wenige Routine-Laboruntersuchungen oder zusätzliche Untersuchungen. Ziel ist es, bei Symptomen oder in Risikosituationen gezielte Zusatzdiagnostik zu veranlassen und nicht im Rahmen der Jahreskontrolle eine Batterie an Labor- und weiterer Diagnostik fix durchzuführen. Am Ende des Nachsorgeplans werden ausserdem allgemeine Empfehlungen zu gesundheitsförderndem Verhalten gegeben.

Die eigentliche Sprechstunde erfolgt dann gemeinsam durch die pädiatrischen- und Erwachsenen-Onkologen. Sie beinhaltet eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung. Während der Sprechstunde besprechen wir ausserdem die Therapiezusammenfassung und den Nachsorgeplan, dies angepasst an die Bedürfnisse von Frau Muster.

Manche Patienten möchten sämtliche Risiken ganz genau kennen, andere möchten eigentlich nur hören, dass aktuell alles gut ist. Zum Abschluss der Sprech-

Fortbildung

stunde besprechen wir mit Frau Muster die weiteren diagnostischen Schritte. Bei ihr würden wir, da sie über eine lange Zeit Glucocorticoide sowie Hochdosis-Methotrexat erhalten hat, was mit einem erhöhten Risiko für Osteopenie und Osteoporose einhergeht, einmalig zur Standortbestimmung eine Knochendichtemessung empfehlen. Auf eine regelmässige Echokardiographie kann bei Frau Muster bereits verzichtet werden (kumulative Anthrazyklin-Dosis < 250mg/m², Alter bei Therapie > 5 Jahre, letzte Echokardiographie > 10 Jahre nach Therapieende normal)⁸⁾.

Die Patientin wird jedoch instruiert, dass Kontrollen im Falle einer Schwangerschaft oder bei Beschwerden wieder notwendig werden. Zudem werden klinische Symptome während jeder Konsultation erfragt, oder die Patientin meldet sich, falls diese früher auftreten. Sollte sich im Gespräch ein Bedarf an weiteren Spezialprechstunden, wie z.B. eine Beratung in der Fertilitätssprechstunde ergeben, leiten wir dies nach Möglichkeit in die Wege. Im Anschluss an die Sprechstunde wird Frau Muster noch vermessen, inkl. einer Blutdruckmessung und einer Blutentnahme. Nach Erhalt sämtlicher Befunde informieren wir Frau Muster und schicken den Konsultations-Bericht an den Hausarzt.

Der erste Termin in der Transitionssprechstunde findet im Kantonsspital Aarau noch in vertrauter Umgebung in der Klinik für Kinder und Jugendliche statt. Ein Jahr später wird die Transitionssprechstunde für Frau Muster im neuen Setting, im Gebäude der Erwachsenen-Onkologie/Hämatologie stattfinden und wird erneut gemeinsam durch die pädiatrischen- und Erwachsenen-Onkologen durchgeführt. Anschliessend werden die weiteren Kontrollen, im Einverständnis mit

Frau Muster, durch die Erwachsenen-Onkologie übernommen.

Falls sich Patienten nach der ersten Transitionssprechstunde noch nicht bereit fühlen, in die Erwachsenen-Medizin zu wechseln, so können auch noch weitere Sprechstunden in der Klinik für Kinder und Jugendliche stattfinden. Der örtliche Wechsel und der Wechsel in die Erwachsenen-Medizin kann somit auch erst nach 2-3 Jahren stattfinden. In geeigneten Fällen kann die Langzeit-Nachsorge auch durch einen engagierten Hausarzt erfolgen. (Tabelle 2)

Links zum Thema Spätfolgen und Nachsorge

- <http://www.survivorshipguidelines.org/>
Offizielle Website der Children's Oncology Group zum Thema Spätfolgen und Nachsorge. Auf der Seite können die COG Long-Term Follow-Up Guidelines (aktuell Version 5.0) gratis als pdf heruntergeladen werden. Ausserdem gibt es Patienteninformationen zu Spätfolgen gegliedert nach Organsystem (in Englisch oder Spanisch).
- <https://www.kinderkrebs-schweiz.ch/en/nachsorge/suivinet/web-plattform.html>
Informations-Plattform für Patienten und Angehörige u.a. zum Thema Nachsorge, Portrait der «Childhood Cancer Survivors Switzerland», einer Interessensgruppe von unterdessen Erwachsenen, die in ihrer Kindheit oder Jugend an Krebs erkrankten. Diverse Veranstaltungshinweise.

Referenzen

- 1) Belle F, Pfeiffer V, Redmond S, Spycher B, Kuehni C. Swiss Childhood Cancer Registry: Annual Report 2017/2018.

Mögliche Spätfolgen der Chemotherapie Bsp. Anthrazykline (Daunorubicin, Doxorubicin)	
Knochenmark: Myelodysplasie, akute myeloische Leukämie	Herz: Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen
Screening Empfehlungen – Anamnese	
Frage nach vermehrter Müdigkeit und Blutungszeichen: jährlich	Fragen nach Atemnot, Leistungsintoleranz, Ödemen, Orthopnoe, Thoraxschmerzen, Palpitationen: jährlich
Screening Empfehlungen – Status	
Untersuchung der Haut: jährlich	Herzuntersuchung: jährlich
Screening Empfehlungen – Labor und weitere Diagnostik	
Blutbild	Echokardiographie/EKG: aufgrund der niedrigen erhaltenen Anthrazyklin-Dosis, zuletzt unauffälliger Echokardiographie und da mehr als 10 Jahre nach Therapieende keine regelmässige Echokardiographie – nur bei klinischer Indikation sowie im Falle einer Schwangerschaft

Tabelle 2. Mögliche Spätfolgen und empfohlene Untersuchungen für Frau Muster 15 Jahre nach Therapieende am Beispiel der verabreichten Anthrazykline (Daunorubicin und Doxorubicin)

- 2) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(15): 1572-82.
- 3) Koerholz D, Wallace WH, Landman-Parker J. EuroNet-PHL-C2. European Network-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Study Group Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. Version: Final 5.0, 2017-07-31.
- 4) Monrovia CA, Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 5.0. 2018. Available on-line: survivorshipguidelines.org.
- 5) Rosenberg-Yunger ZR, Klassen AF, Amin L, Granek L, DiAgostino NM, Boydell KM et al. Barriers and Facilitators of Transition from Pediatric to Adult Long-Term Follow-Up Care in Childhood Cancer Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2013 Sep;2(3): 104-111.
- 6) Rebholz CE, von der Weid NX, Michel G, Niggli FK, Kuehni CE, Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Follow-up care amongst long-term childhood cancer survivors: a report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Cancer* 2011;47(2): 221-9.
- 7) Tinner EM, Gumy-Pause F, Diezi M, Bergsträsser E, Hengartner H, Eisenreich B et al. Long-term follow-up after childhood cancer in Switzerland: a position paper from the pediatric Swiss LTFU working group. *Schweizer Krebsbulletin* 2019;(3): 212-15.
- 8) Ramjaun A, AlDuhaiby E, Ahmed S, Wang L, Yu E, Nathan PC et al. Echocardiographic Detection of Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: How Long Is Screening Required? *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(12): 2197-203.

Autorinnen

Dr. med. Sibylle Denzler, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau

Dr. med. Maria Otth, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau

Dr. med. Katrin Scheinemann, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau / Abteilung für Onkologie-Hämatologie, Universitätskinderhospital beider Basel und Universität Basel / McMaster Children's Hospital and McMaster University, Hamilton Canada

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.