

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 62

Qualität der pädiatrisch- hämatologisch-onkologischen Versorgung

Abschlussbericht

Auftrag V06 -01
Version 1.0
Stand: 13.08.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Qualität der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.08.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang D dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Frau Tatjana Burkhardt-Hammer

Externes Review des Vorberichts:

- Frau Mag. Dr. Rosemarie Felder-Puig
- Herr Dr. Reinhard Topf
- Herr Prof. Dr. Helmut Gadner

Kurzfassung

Hintergrund: Jährlich erkranken in Deutschland ca. 1800 Kinder bis unter 15 Jahren an Krebs. Akute Leukämien sind die häufigsten kindlichen Tumorerkrankungen (34 %), gefolgt von Hirntumoren (22 %) und malignen Lymphomen (12 %). Die betroffenen Kinder werden in pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Zentren behandelt. Durch die Meldungen an das Kinderkrebsregister sind Aussagen zum Überleben auf Populationsebene möglich.

Die Strukturvereinbarung des G-BA gilt für alle krebskranken Kinder und Jugendlichen bis unter 18 Jahren und ist seit dem 01.01.2007 in Kraft.

Ziele: Ziel der Untersuchung war die Beurteilung der Qualität der aktuellen medizinischen Versorgung von Kindern mit hämato-onkologischen Erkrankungen in Deutschland.

Für die wissenschaftliche Untersuchung der bestehenden Strukturen und der Qualität in der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung sollten eine Literaturrecherche einschließlich der Bewertung der gefundenen Publikationen, eine Leitlinienrecherche und eine angemessene Darstellung der Ergebnisse erfolgen. Darüber hinaus wurden gezielt epidemiologische Daten herangezogen. Die Untersuchung der Versorgungsqualität in der pädiatrischen Hämato-Onkologie wurde unabhängig von verschiedenen Krankheitsphasen, von kurativen und palliativen Betreuungskonzepten durchgeführt.

Der Bericht fokussierte auf folgende Aspekte:

- Darstellung und Analyse der in der Literatur für Deutschland benannten Aspekte der Ergebnis-, Prozess- und Strukturqualität in der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung
- Benchmarking zu Aspekten der Ergebnis-, Prozess- und Strukturqualität im internationalen Vergleich, soweit möglich.

Aus diesen Ergebnissen wurde versucht, zu einer Einschätzung über die Notwendigkeit qualitätsverbessernder Maßnahmen zu gelangen.

Methoden: Die Zielpopulation des Berichts setzte sich aus Kindern und Jugendlichen bis unter 18 Jahren mit akuten Leukämien, malignen Lymphomen und Hirntumoren zusammen.

Zur Beurteilung der Ergebnisqualität wurden die patientenrelevanten Endpunkte Überleben, therapiebedingte Todesfälle, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen und Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie untersucht. Zur Beurteilung der Prozess- und Strukturqualität wurden die Zielgrößen Informationen zu Standards und Leitlinien, besondere Merkmale der Strukturqualität und strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation betrachtet.

Da die Fragestellung des Berichts breit angelegt war, wurden verschiedene Studien- und Publikationstypen in den Bericht einbezogen.

Die Informationen wurden anhand einer systematischen Literatur- und Leitlinienrecherche beschafft. Ergänzend wurde gezielt in Datenbanken / auf Webseiten des DeStatis, des Kinderkrebsregisters, der IARC und der DRVVB nach relevanten Informationen gesucht.

Nach Sichtung und Bewertung der Literatur wurden die Daten extrahiert und, soweit es möglich war, zusammengefasst. Ein Benchmarking konnte für 3 der 8 Zielgrößen durchgeführt werden. Zum Überleben war ein Benchmarking auf europäischer Ebene mittels Krebsregisterdaten möglich. Zu Schmerzen konnte eine vergleichbare schwedische Studie der deutschen Querschnittstudie gegenübergestellt werden. Zu Informationen zu Standards und Leitlinien fand sich eine vergleichbare britische Leitlinie, die der einzigen deutschen S 3-Leitlinie gegenübergestellt wurde.

Danach erfolgte eine Bewertung der Versorgungssituation, Evidenzlücken wurden benannt. Grundsätzlich können Evidenzlücken Hinweise auf mögliche Probleme der Versorgung bzw. schlecht untersuchte Bereiche geben. Vorschläge für qualitätsverbessernde Maßnahmen können dann, basierend auf einer genaueren Untersuchung der Evidenzlücken bzw. möglicher Versorgungsprobleme, formuliert werden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden über 9000 Abstracts und mehr als 1500 potenziell relevante Volltexte gesichtet. 245 Publikationen (einschließlich Mehrfachzuordnungen) wurden in den Bericht aufgenommen.

(1) Überleben: Bezogen auf diesen wichtigen Endpunkt ist die Versorgung im internationalen Vergleich sehr gut. In den letzten 2 bis 3 Jahrzehnten hat sich die Überlebenschancen (Overall Survival) aller krebskranken Kinder in Deutschland verbessert. 80 % der an Krebs erkrankten Kinder des Diagnosezeitraums 2000 bis 2004 überlebten 5 Jahre. Allerdings fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den Erkrankungen. Auch das ereignisfreie / progressionsfreie Überleben hat sich im zeitlichen Verlauf verbessert. In der ALL-BFM-95-Studie lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom ZNS-Befund bei Erstdiagnose zwischen 50 % und 83 %. In der gemeinsamen nach Altersgruppen stratifizierten Auswertung der Studien AML-BFM-93, -98 (Kinder und Jugendliche), AMLCG 92/99, AMLSG HD93/98A (junge Erwachsene) lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose zwischen 46 % und 62 %. In der NHL-BFM-95-Studie lag das EFS nach 3 Jahren bei 89 %. Bei der gemeinsamen Auswertung der GPOH-HD-90-, -95-Studien lag das EFS nach 10 Jahren bei 86 %. Bei Kindern mit Hirntumoren lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit von der Tumorentität zwischen 0 % und 87,6 %. Das PFS nach 3 Jahren lag in Abhängigkeit von der Tumorentität und weiteren Faktoren zwischen 0 % und 83,3 %.

(2) Therapiebedingte Todesfälle: Zu diesem Endpunkt fanden sich wenige Publikationen. Aussagen waren möglich für die akuten Leukämien und die NHL. Hier liegen Evidenzlücken vor. Bei Kindern mit ALL wurde der Anteil therapiebedingter Todesfälle mit ca. 2 % angegeben. Bei Patienten mit AML betrug der Anteil früher Todesfälle / therapiebedingter Todesfälle im aktuellen Zeitraum weniger als 10 %. Bei Patienten mit NHL wurden therapiebedingte Todesfälle in Kombination mit dem Tumorlyse-Syndrom untersucht. Therapiebedingte Todesfälle waren in 11 % zu beklagen.

(3) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zu diesem Endpunkt fanden sich wenige Publikationen. Nur 1 davon konnte in den Bericht eingeschlossen werden. Es handelte sich um einen Bericht der KRANIOPHARYNGEOM-2000-Studie, die mit einem validierten Instrument die Lebensqualität von Kraniopharyngeompatienten geprüft hatte. Hier liegen Evidenzlücken vor.

(4) Schmerzen: Es konnten keine klinischen Studien, bei denen Kinder selbst über ihre Schmerzen berichtet hätten, in den Bericht eingeschlossen werden. Hier bestehen offensichtlich Evidenzlücken. Es fand sich jedoch eine Befragung von Ärzten und Schwestern zum Schmerzmanagement bei krebskranken Kindern, die mit einer schwedischen Studie verglichen werden konnte. In Deutschland wurde in mehr als 90 % und in Schweden in mehr als 60 % die WHO-Stufenleiter eingesetzt. Es wurden auch Mängel berichtet.

(5) Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Es wurden eine Reihe von Publikationen zu verschiedenen Langzeitfolgen unterschiedlicher Patientengruppen identifiziert. Die Zusammenstellung der Publikationen ergab kein umfassendes Bild. Angaben zu Häufigkeiten waren kaum vorhanden. Auch hier muss von Evidenzlücken ausgegangen werden.

Für Kinder mit Hirntumoren waren Wachstumsstörungen nach Schädel- und / oder Wirbelsäulenbestrahlung untersucht worden. Es zeigten sich eine Wachstumsminde- rung und eine überproportionale Körpergewichtszunahme, allerdings war der Verlust an Patienten während des Follow-ups relativ hoch.

Intellektuelle Probleme wurden bei Kindern / Jugendlichen nach Behandlung einer akuten Leukämie untersucht. Es fanden sich keine wesentlichen Intelligenzminderungen, aber Lernprobleme und Konzentrationsstörungen. Zu Patienten mit Hirntumoren, auf deren Schädel häufig sehr viel höhere Dosen eingestrahlt werden müssen, fanden sich keine neuropsychologischen Untersuchungen.

Infertilität wurde ausschließlich für junge Männer nach Behandlung eines M. Hodgkin untersucht. Es zeigte sich eine allenfalls leicht verzögerte Pubertätsentwicklung. Es gab aber Hinweise auf einen Hormonmangel, der als Indikator für eine mögliche Infertilität angesehen wurde.

Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit AML untersucht. Die Häufigkeit einer subklinischen Kardiomyopathie wurde mit ca. 4 % angegeben. Eine klinisch relevante Kardiomyopathie trat seltener auf.

Rezidive wurden in einer weiten Spanne beobachtet, sie reichte von 0 % bis über 30 % in Abhängigkeit von der Erkrankung und prognostischen Faktoren. Die kumulative Inzidenz für Zweitumoren betrug nach 10 Jahren max. 1,6 %. Für Überlebende einer Krebserkrankung besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Zweitumor zu erkranken.

(6) Informationen zu Standards und Leitlinien: In der systematischen Leitlinienrecherche fanden sich nur 1 evidenzbasierte deutsche Leitlinie und zahlreiche konsensusbasierte Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften und Tumorzentren.

Die Versorgungsstandards der pädiatrischen Hämato-Onkologie sind in Deutschland in den Protokollen der Therapieoptimierungsstudien formuliert und werden in den TOS umgesetzt. 90 % aller krebskranken Kinder und Jugendlichen wurden in diesen Studien behandelt.

(7 und 8) Besondere Merkmale der Strukturqualität und strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation: Für die pädiatrische Hämato-Onkologie in Deutschland gibt es keine Indikatoren zur Struktur- und Prozessqualität. Die gefundenen Publikationen wiesen lediglich auf wichtige strukturelle Aspekte hin. Aussagen zur flächendeckenden Versorgung waren so nicht möglich. Eine Studie beschrieb die strukturelle / personelle Ausstattung der 46 größten pädiatrisch-onkologischen Zentren. Allerdings sind keine Aussagen zu kleineren Einrichtungen möglich. Mehrere Publikationen gaben Hinweise auf die Situation der psychosozialen Dienste. Eine weitere Querschnittstudie stellte die palliative Versorgung dar. Sie war häufig vom persönlichen Einsatz der Mitarbeiter eines Zentrums abhängig. Inwieweit die G-BA-Richtlinie zur ambulanten Palliativversorgung die Situation verändert hat, kann im vorliegenden Bericht nicht beurteilt werden.

Die familienorientierte Rehabilitation ist von Bedeutung für die Krankheitsbewältigung. Etwa 70 % aller inzident erkrankten Kinder nehmen eine Rehabilitationsmaßnahme in Anspruch.

Fazit: Bezogen auf das Überleben (Overall Survival) ist die Versorgung krebskranker Kinder in Deutschland im internationalen Vergleich sehr gut. Die pädiatrisch-onkologische Versorgung in Deutschland ist besser als die Versorgung krebskranker Erwachsener gemessen am Mortalitäts-Inzidenz-Verhältnis auf Populationsebene.

Es finden sich jedoch einige Evidenzlücken: So gibt es kaum Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei krebskranken Kindern. Für den patientenrelevanten Endpunkt Schmerzen ist die Situation noch schlechter. Darüber hinaus konnten auch zu den Endpunkten therapiebedingte Todesfälle und Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie nicht für alle in den Bericht eingeschlossenen Krankheitsbilder Ergebnisse dargestellt werden. Eine Quantifizierung der Langzeitfolgen ist fast nicht möglich. Eine Ausnahme sind die Zweitum-

moren. Bei Überlebenden einer kindlichen Krebserkrankung werden 10- bis 20-mal so häufig Zweitumoren beobachtet wie in der allgemeinen Bevölkerung.

Leitlinien und Empfehlungen basieren meist auf Konsensus. Evidenzbasierte Leitlinien und Empfehlungen sollten angestrebt werden. 90 % aller krebserkrankten Kinder werden in Therapieoptimierungsstudien behandelt, was als Indikator für einen hohen Versorgungsstandard angesehen werden kann. Das wird besonders deutlich bei der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Zu Strukturmerkmalen konnten nur wenige quantitative und zum Teil nicht mehr aktuelle Angaben in den Bericht aufgenommen werden. Andere Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die großen Zentren, sodass die Ausgangssituation der kleineren Häuser vor Inkrafttreten der Strukturvereinbarung unklar bleibt. Indikatoren für die Struktur- und Prozessqualität werden dringend benötigt, um Informationen über die Versorgung in der Fläche und über regionale Variationen zu erhalten.

Inwieweit sich hinter den dargestellten Evidenzlücken tatsächlich Versorgungsdefizite verbergen, kann basierend auf der Literaturrecherche nicht beantwortet werden.

Weitere Studien zu den o. g. Evidenzlücken werden dringend benötigt. Sollten sich hinter den Evidenzlücken Versorgungsprobleme verstecken, dann könnten Vorschläge für qualitätsverbessernde Maßnahmen, basierend auf einer genaueren Untersuchung der o. g. Evidenzlücken, formuliert werden.

Schlagwörter: Kinderonkologie, pädiatrische Hämato-Onkologie, Versorgungsqualität, akute lymphatische Leukämie (ALL), Synonym: akute lymphoblastische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML), Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Hirntumor, Mortalität / Überleben, Lebensqualität, Langzeitfolgen, psychosoziale Betreuung, Benchmarking, systematischer Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xx
Abkürzungsverzeichnis.....	xxi
1 Hintergrund	1
1.1 Auswahl der betrachteten Krankheitsbilder	1
1.2 Epidemiologie	2
1.2.1 Bevölkerungsdaten und Krebsinzidenzen	2
1.2.2 Häufigkeitsverteilung onkologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter	2
1.2.3 Mortalität im Kindes- und Jugendalter.....	3
1.3 Die Versorgung in der pädiatrischen Hämato-Onkologie.....	5
2 Ziele der Untersuchung	6
3 Projektablauf	7
3.1 Verlauf des Projekts.....	7
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....	7
4 Methoden	10
4.1 Kriterien für den Einschluss von Publikationen	10
4.1.1 Zielpopulation	10
4.1.2 Setting der Versorgung.....	10
4.1.3 Zielgrößen	10
4.1.4 Studien- und Publikationstypen	12
4.1.5 Ein- / Ausschlusskriterien	13
4.2 Informationsbeschaffung.....	15
4.2.1 Literaturrecherche	15
4.2.2 Identifizierung relevanter Studien und anderer relevanter Publikationen.....	16
4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	16
4.2.4 Leitlinienrecherche.....	16
4.2.5 Recherche in offiziellen Statistiken.....	17

4.2.6	Anfrage beim Kinderkrebsregister	18
4.2.7	Recherche in den vom G-BA übermittelten Unterlagen	18
4.2.8	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	18
4.3	Informationsbewertung	18
4.4	Informationssynthese und -analyse	21
4.4.1	Charakterisierung der Publikationen einschließlich Studien	29
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Publikationen.....	30
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan 2.0 vom 03.08.2007	30
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	30
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	32
5	Ergebnisse	33
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	33
5.1.1	Ergebnis der Literatur- und Leitlinienrecherche	33
5.1.2	Anfragen an Studiengruppen der GPOH.....	36
5.1.3	Recherche in offiziellen Statistiken.....	36
5.1.4	Handsuche in Literaturverzeichnissen	37
5.1.5	Anfrage beim Kinderkrebsregister	37
5.1.6	Recherche in den vom G-BA übermittelten Unterlagen	37
5.1.7	Informationen aus der Anhörung	37
5.1.8	Resultierender Studienpool	38
5.1.8.1	Eingeschlossene Publikationen offizieller Statistiken.....	39
5.1.8.2	Eingeschlossene Publikationen zu Studien, Leitlinien, Empfehlungen und narrativen Reviews	40
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Statistiken und Studien.....	49
5.2.1	Grundlagen und Charakteristika der Datenquellen der offiziellen Statistiken.	49
5.2.2	Studiendesign und Studienpopulation	50
5.2.2.1	Studiendesign	50
5.2.2.2	Studienpopulation.....	91
5.2.3	Studien- und Publikationsqualität	152
5.3	Ergebnisse zu den Zielgrößen	166
5.3.1	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>Überleben</i>	166
5.3.1.1	Mortalität.....	166
5.3.1.2	Überleben	167
5.3.1.3	Internationaler Vergleich des Überlebens	172

5.3.1.4	Ereignisfreies bzw. progressionsfreies Überleben	173
5.3.2	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>therapiebedingte Todesfälle</i>	220
5.3.3	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	230
5.3.4	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>Schmerzen</i>	232
5.3.5	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	235
5.3.6	Zielgröße: <i>Informationen zu Standards und Leitlinien</i>	270
5.3.6.1	Leitlinien und Empfehlungen	270
5.3.6.2	Partizipation krebskranker Kinder an Therapieoptimierungsstudien	292
5.3.6.3	Zentrale Begutachtung / Referenzbegutachtung	296
5.3.7	Zielgröße: besondere Merkmale der Strukturqualität	300
5.3.7.1	Stationäre Versorgung in Zentren	306
5.3.7.2	Fachliche Qualifikation des Personals	311
5.3.7.3	Häufigkeit der Visitedienste	311
5.3.7.4	Eigenständiger Rufdienst / Dienstzeitregelungen	311
5.3.7.5	Fortbildung des pädiatrisch-onkologischen Personals	312
5.3.7.6	Einrichtung von Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung	312
5.3.7.7	Etablierung von Therapieoptimierungsstudien	313
5.3.7.8	Teilnahme der Einrichtungen an Therapieoptimierungsstudien	314
5.3.7.9	Meldepflicht für Krebserkrankungen	314
5.3.7.10	Projekte und Arbeitsgruppen.....	314
5.3.7.11	Qualitätssicherungsmaßnahmen in den pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen	315
5.3.7.12	Voraussetzungen zur Verbesserung der Patientensicherheit.....	316
5.3.7.13	Vernetzung mit dem ambulanten Bereich.....	317
5.3.7.14	Informationen für Patienten, Fachpublikum und Öffentlichkeit.....	321
5.3.8	Zielgröße: strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation.....	322
5.3.8.1	Ausstattung pädiatrisch-onkologischer Stationen und Rehabilitationseinrichtungen.....	327
5.3.8.2	Psychosoziales Team.....	327
5.3.8.3	Bereitstellung von Informationsmaterial / Schulungsangebote	329
5.3.8.4	Angebot von Musik-, Kunst- und Sporttherapie	330
5.3.8.5	Familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung.....	330
5.3.8.6	Inanspruchnahme der familienorientierten Rehabilitation.....	331

5.3.8.7	Selbsthilfegruppen.....	333
5.3.8.8	Psychoonkologische Nachsorge.....	333
5.3.8.9	Palliativversorgung.....	333
5.4	Zusammenfassung.....	335
6	Diskussion	339
6.1	Fragestellung des Berichts.....	339
6.2	Epidemiologie und medizinische Versorgung.....	339
6.3	Methoden.....	339
6.4	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>Überleben</i>	341
6.4.1	Mortalität.....	341
6.4.2	Überleben	342
6.5	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>therapiebedingte Todesfälle</i>	343
6.6	Patientenrelevanter Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität ...	345
6.7	Patientenrelevanter Endpunkt: <i>Schmerzen</i>	347
6.8	Patientenrelevanter Endpunkt: Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie.....	348
6.9	Zielgröße: Informationen zu Standards und Leitlinien.....	352
6.10	Zielgröße: besondere Merkmale der Strukturqualität.....	354
6.11	Zielgröße: strukturelle Voraussetzungen für psychosoziale Unterstützungsangebote und Rehabilitation	356
6.12	In der Anhörung aufgegriffene Themen	358
7	Fazit	361
8	Liste der eingeschlossenen Publikationen, stratifiziert nach Zielgrößen.....	362
8.1	Mortalität	362
8.2	Überleben (Overall Survival)	362
8.2.1	Benchmarking (Gesamtüberleben).....	362
8.3	Ereignisfreies Überleben bzw. progressionsfreies Überleben	362
8.3.1	Akute lymphatische Leukämie	362
8.3.2	Akute myeloische Leukämie	365
8.3.3	Non-Hodgkin-Lymphom.....	366
8.3.4	Morbus Hodgkin	368
8.3.5	Tumoren des Zentralnervensystems.....	368
8.4	Therapiebedingte Todesfälle	370
8.4.1	Akute lymphatische Leukämie	370
8.4.2	Akute myeloische Leukämie	371

8.4.3	Non-Hodgkin-Lymphome	371
8.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	372
8.6	Schmerzen	372
8.6.1	Benchmarking (Schmerzen)	372
8.7	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie	372
8.7.1	Akute lymphatische Leukämie	372
8.7.2	Akute myeloische Leukämie	373
8.7.3	Non-Hodgkin-Lymphom.....	373
8.7.4	Morbus Hodgkin	374
8.7.5	Tumoren des Zentralnervensystems.....	374
8.7.6	Verschiedene Tumorentitäten	374
8.8	Informationen zu Standards und Leitlinien	374
8.8.1	Leitlinien	374
8.8.2	Manuale der Tumorzentren	376
8.8.3	Empfehlungen der Fachgesellschaften und Studiengruppen	377
8.8.4	Benchmarking (Leitlinien)	379
8.8.5	Partizipationsraten an Therapieoptimierungsstudien	379
8.8.6	Referenzbegutachtung.....	380
8.9	Besondere Merkmale der Strukturqualität	381
8.10	Strukturelle Voraussetzungen für psychosoziale Unterstützungsangebote und Rehabilitation	386
9	Literatur.....	389
Anhang A: Suchstrategien.....		430
Anhang B: Suchstrategie zur Recherche nach Leitlinien und Empfehlungen der Tumorzentren.....		440
Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....		444
Anhang D: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....		569
Anhang E: Tabellarische Darstellung der Anfragen während der Erörterung.....		574
Anhang F: Literaturlisten und weitere Informationen von den Studienleitern.....		575
Anhang G: Weitere Antworten der Studienleiter		579
Anhang H: Stellungnahme von Herrn Prof. Kortmann.....		584

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeitsverteilung inzidenter maligner Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren in Deutschland (Diagnosezeitraum 1997 bis 2006) [8]	3
Tabelle 2:	Mortalität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2004 [9]	4
Tabelle 3:	Allgemeine Einschlusskriterien	14
Tabelle 4:	Allgemeine Ausschlusskriterien	14
Tabelle 5:	Spezielle Einschlusskriterien für die Zielgröße <i>Informationen zu Standards und Leitlinien</i>	14
Tabelle 6:	Spezielle Ausschlusskriterien für die Zielgröße <i>Informationen zu Standards und Leitlinien</i>	14
Tabelle 7:	Spezielle Kriterien für den Einschluss narrativer Übersichtsarbeiten	15
Tabelle 8:	Eingeschlossene Publikationen offizieller Statistiken	39
Tabelle 9:	Eingeschlossene Publikationen zu <i>Überleben (OS)</i> krebskranker Kinder	40
Tabelle 10:	Eingeschlossene Publikationen zum <i>ereignisfreien Überleben</i> von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)	40
Tabelle 11:	Eingeschlossene Publikationen zum <i>ereignisfreien Überleben</i> von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)	42
Tabelle 12:	Eingeschlossene Publikationen zum <i>ereignisfreien Überleben</i> von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)	43
Tabelle 13:	Eingeschlossene Publikationen zum <i>ereignisfreien Überleben</i> von Kindern mit M. Hodgkin	44
Tabelle 14:	Eingeschlossene Publikationen zum <i>ereignis- bzw. progressionsfreien Überleben</i> von Kindern mit Hirntumoren (HIT)	45
Tabelle 15:	Eingeschlossene Publikationen zu <i>therapiebedingten Todesfällen</i>	46
Tabelle 16:	Eingeschlossene Publikation zur <i>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> (Kohortenstudie)	47
Tabelle 17:	Eingeschlossene Publikationen zu <i>Schmerzen</i> (Querschnittstudien)	47
Tabelle 18:	Eingeschlossene Publikationen zu <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	48
Tabelle 19:	Studiendesign – <i>Überleben (OS)</i> von Kindern mit Hirntumoren (Registerstudie)	59
Tabelle 20:	Studiendesign – <i>Überleben (OS)</i> von krebskranken Kindern im internationalen Vergleich	59

Tabelle 21:	Studiendesign – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie.....	60
Tabelle 22:	Studiendesign – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML).....	66
Tabelle 23:	Studiendesign – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL).....	69
Tabelle 24:	Studiendesign – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit Morbus Hodgkin.....	72
Tabelle 25:	Studiendesign – <i>ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben</i> von Kindern mit Hirntumoren (HIT).....	73
Tabelle 26:	Studiendesign – <i>therapiebedingte Todesfälle</i>	78
Tabelle 27:	Studiendesign – <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	82
Tabelle 28:	Studiendesign – <i>Schmerzen</i>	82
Tabelle 29:	Studiendesign – <i>auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	83
Tabelle 30:	Studiendesign – <i>zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	83
Tabelle 31:	Studiendesign – <i>endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	84
Tabelle 32:	Studiendesign – <i>kardiale Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	85
Tabelle 33:	Studiendesign – <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle</i>	86
Tabelle 34:	Studiendesign – <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren</i>	87
Tabelle 35:	Studiendesign – <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle</i>	88
Tabelle 36:	Studiendesign – <i>besondere Merkmale der Strukturqualität</i>	89
Tabelle 37:	Studiendesign – <i>strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation</i>	90
Tabelle 38:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>Überleben (OS)</i> von Kindern mit Hirntumoren.....	106
Tabelle 39:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>Überleben (OS)</i> von krebserkrankten Kindern im internationalen Vergleich.....	106

Tabelle 40:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL).....	107
Tabelle 41:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML).....	117
Tabelle 42:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL).....	124
Tabelle 43:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit Morbus Hodgkin	129
Tabelle 44:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben</i> von Kindern mit Hirntumoren (HIT)	131
Tabelle 45:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>therapiebedingte Todesfälle</i>	137
Tabelle 46:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	140
Tabelle 47:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>Schmerzen</i>	141
Tabelle 48:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	142
Tabelle 49:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	143
Tabelle 50:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	144
Tabelle 51:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>kardiale Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	144
Tabelle 52:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle</i>	145
Tabelle 53:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren</i>	147
Tabelle 54:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle</i>	149
Tabelle 55:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>besondere Merkmale der Strukturqualität</i>	150
Tabelle 56:	Charakterisierung der Studienpopulation – <i>strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation</i>	151
Tabelle 57:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>Überleben</i> von Kindern mit Hirntumoren	153

Tabelle 58:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL).....	154
Tabelle 59:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit AML	156
Tabelle 60:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen	157
Tabelle 61:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>ereignisfreies Überleben</i> von Kindern mit Morbus Hodgkin.....	158
Tabelle 62:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben</i> von Kindern mit Hirntumoren	159
Tabelle 63:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>therapiebedingte Todesfälle</i>	161
Tabelle 64:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	162
Tabelle 65:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>Schmerzen</i>	162
Tabelle 66:	Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	163
Tabelle 67:	Studien- und Publikationsqualität für die Zielgröße <i>besondere Merkmale der Strukturqualität</i>	164
Tabelle 68:	Studien- und Publikationsqualität für die Zielgröße <i>strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation</i>	165
Tabelle 69:	<i>Mortalität</i> von Kindern und Jugendlichen 2006	166
Tabelle 70:	Überlebenswahrscheinlichkeiten krebskranker Kinder in Deutschland von 1980 bis 2004 [8].....	168
Tabelle 71:	Überlebenswahrscheinlichkeiten von Kindern mit Hirntumoren im Beobachtungszeitraum 1980 bis 1999 [39]	170
Tabelle 72:	Internationaler Vergleich der beobachteten kumulativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern und Jugendlichen, stratifiziert nach Ländern	172
Tabelle 73:	<i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i> von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL).....	188

Tabelle 74:	<i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i> von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML).....	199
Tabelle 75:	<i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i> von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL).....	206
Tabelle 76:	<i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i> von Kindern mit Morbus Hodgkin	210
Tabelle 77:	<i>Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS)</i> von Kindern mit Hirntumoren (HIT).....	212
Tabelle 78:	<i>Therapiebedingte Todesfälle - Häufigkeiten</i>	223
Tabelle 79:	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> bei Patienten mit Kraniopharyngeom – FMH-Score	231
Tabelle 80:	Schmerzmanagement in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland [176] ..	233
Tabelle 81:	Schmerzmanagement in der pädiatrischen Hämato-Onkologie im Vergleich zu Schweden [103,176]	234
Tabelle 82:	Auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie	243
Tabelle 83:	Zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie.....	246
Tabelle 84:	<i>Endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i> (1).....	251
Tabelle 85:	<i>Endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i> (2).....	252
Tabelle 86:	Kardiale <i>Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie</i>	254
Tabelle 87:	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle.....	255
Tabelle 88:	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren	259
Tabelle 89:	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle.....	267
Tabelle 90:	Übersicht über die Leitlinien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie in Deutschland	275
Tabelle 91:	Britische Leitlinie, die das Thema „psychosoziale Versorgung“ behandelt ...	276
Tabelle 92:	Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder	277
Tabelle 93:	Auflistung der Empfehlungen und Manuale von Tumorzentren.....	289
Tabelle 94:	Übersicht über die Empfehlungen der Fachgesellschaften bzw. ihrer Arbeitsgruppen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge.....	290
Tabelle 95:	Partizipationsraten an Therapieoptimierungsstudien für ausgewählte Krankheitsbilder [99].....	294
Tabelle 96:	Angaben zur zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung.....	297

Tabelle 97: Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße <i>besondere Merkmale der Strukturqualität</i>	300
Tabelle 98: Anzahl der Kliniken, die mindestens 15 Patienten / Jahr behandeln [23].....	307
Tabelle 99: Personelle Ausstattung der Einrichtungen in Relation zur Zahl der behandelten Patienten / Jahr [23]	308
Tabelle 100: Räumliche Ausstattung und Funktionsbereiche der Einrichtungen in Relation zur Zahl der behandelten Patienten / Jahr [23]	309
Tabelle 101: Palliative häusliche Versorgung krebskranker Kinder und Versterben in häuslicher Umgebung [10]	318
Tabelle 102: Ergebnisse der Querschnittstudie zur palliativen Versorgung krebskranker Kinder in Deutschland [10]	319
Tabelle 103: Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße <i>strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation</i>	322
Tabelle 104: Altersverteilung und durchschnittliche Pflegetage bei den Rehabilitanden mit bösartigen Neubildungen (ICD-10 C00 bis C96) ^a , stratifiziert nach Geschlecht [33].....	332

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der systematischen Recherchen nach Publikationen in den Datenbanken, offiziellen Statistiken und Registern sowie das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.....	35
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
ACCIS	Automated Childhood Cancer Information System
ADE	Ara-C, Daunorubicin und Etoposid (Chemotherapie)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AG	anaplastisches Gliom
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AIE	Ara-C, Idarubicin und Etoposid (Chemotherapie)
AKDÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AKKK	Arbeitsgruppe zur Koordination klinischer Krebsregister
ALCL	anaplastic large cell lymphoma (anaplastisches großzelliges Lymphom)
ALL	akute lymphatische Leukämie (Synonym: akute lymphoblastische Leukämie)
AML	akute myeloische Leukämie
APL	akute Promyelozyten-Leukämie
APO	Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Onkologie
APRO	Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie
ARNS	Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin
ASR	altersstandardisierte Rate
ATRA	All-trans-Retinsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BÄK	Bundesärztekammer
B-(Zell-)ALL	akute lymphoblastische Leukämie der B-Zellreihe
BCR-ABL	Fusionsgen (BCR beschreibt die Bruchstelle auf dem Chromosom)
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung

Abkürzung	Bedeutung
BMT	bone marrow transplantation (Knochenmarktransplantation)
B-NHL	Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe
BQS	BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
CATIPO	computerassistierte Therapieplanung in der pädiatrischen Onkologie
CCR	continuous complete remission (kontinuierliche komplette Remission)
CCT	kranielle Computertomographie
CFT	Culture Faire Test
CML	chronisch-myeloische Leukämie
CNS	central nervous system (ZNS)
CPSTR	Cooperatives pädiatrisches Stammzelltransplantationsregister
CR	complete remission (Vollremission)
CRT	kranielle Radiotherapie
CT	Chemotherapie
CY	Cyclophosphamid (Zytostatikum)
DeStatis	Statistisches Bundesamt Deutschland
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGPI	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
DGSS	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
DIVS	Deutsche interdisziplinäre Vereinigung Schmerztherapie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DLFH	Deutsche Leukämie-Forschungshilfe
DMykG	Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft
DNR	Daunorubicin (Zytostatikum)

Abkürzung	Bedeutung
DOSPO	einheitliches Dokumentationssystem für die pädiatrische Onkologie
DRG	diagnosis related groups (Vergütungsgruppen für die stationäre Versorgung)
DRV B	Deutsche Rentenversicherung Bund
DS	Down-Syndrom (Trisomie 21)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	early death (AML-BFM-Studien: FrühTod)
ED	Erstdiagnose
EFR-O	Elternfragebogen zur familienorientierten Rehabilitation / Onkologie
EFS	event-free survival (ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency (europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EP	Ependymom
FAB	French-American-British Classification
FD	freedom of distractibility
FOR	familienorientierte Rehabilitation
FMH	Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg
FSA	Forschungs- und Studienassistenten
FSH	follikelstimulierendes Hormon
FUO	fever of unknown origin (Fieber unklarer Genese)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBM	Glioblastom
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor (haematopoietischer Wachstumsfaktor)
GEKID	Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HAM	hochdosiertes Ara-C gefolgt von Mitoxantron (Chemotherapie)
HD	Hodgkin's disease (Morbus Hodgkin)
HGG	high-grade glioma (hochmalignes Gliom)
HIT	Hirntumor
HR	hohes Risiko
HR-ALL	akute lymphoblastische Leukämie (Hochrisikogruppe)
HRG	Hochrisikogruppe
HR-T-ALL	akute lymphoblastische Leukämie der T-Zellreihe (Hochrisikogruppe)
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Edition (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision)
IDA	interdisziplinärer Abgleich (von Leitlinien innerhalb der AWMF)
IFI	invasive fungal infection (invasive Pilzinfektion)
IKP	Vodafone-Stiftungsinstitut für Kinderschmerztherapie und pädiatrische Palliativmedizin an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln – Universität Witten / Herdecke
im	intramuskulär
IMTX	intermediäre Methotrexat-Dosis (Zytostatikum)
IQ	Intelligenzquotient
IQR	interquartile range
IQS	Score des Intelligenzquotienten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	intermediäres Risiko
iv	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey

Abkürzung	Bedeutung
KM	Knochenmark
KOF	Körperoberfläche
KPOH	Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie
KTL	Klassifikation therapeutischer Leistungen (DRVB)
LESS	Late Effects Surveillance System (Spätfolgenachsorge-System)
LGG	low grade Glioma (Gliome niedrigen Malignitätsgrades)
LH	luteinisierendes Hormon
MB	Medulloblastom
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MMFD-SCT	mismatched family donor stem cell transplantation (Stammzelltransplantation mit nicht passendem Familienspender)
MNGGT	malignant non-germinomatous germ cell tumour ([intrakranieller] maligner nichtgerminomatöser Keimzelltumor)
MP	Mercaptopurin (Zytostatikum)
MR	Mortalitätsrate
MRG	mittlere Risikogruppe
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD-SCT	matched sibling donor stem cell transplantation (Stammzelltransplantation mit passendem Geschwisterspender)
MTX	Methotrexat (Zytostatikum)
MUD-SCT	matched unrelated donor stem cell transplantation (Stammzelltransplantation mit passendem nichtverwandtem Spender)
N	Anzahl (z. B. der Patienten)
n	Anzahl der Ereignisse
NDS	Patienten ohne Down-Syndrom
n. g.	nicht genannt
Non-B-NHL	Non-Hodgkin-Lymphom, das nicht zur B-Zellreihe gehört
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	nonresponse (Nichtansprechen auf die Therapie)

Abkürzung	Bedeutung
NQMC	National Quality Measures Clearinghouse
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OS	overall survival
PATE	Palliative Care, Therapy, and Evaluation in Pediatric Oncology / Hematology
PBC	peripheral blast cell count (Anzahl der Blasten im Blut)
PBLL	Precursor-B-Cell Lymphoblastic Lymphoma (B-lymphoblastisches Lymphom vom Vorläuferzell-Typ)
PCA	patientenkontrollierte Analgesie
PFS	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
Ph +	positiv auf Philadelphia-Chromosom getestet
Ph-	negativ auf Philadelphia-Chromosom getestet
PMLB	primäres mediastinales lymphoblastisches Lymphom (sklerosierend)
PNET	primitiver neuroektodermaler Tumor
PR	Progression
PSAPOH	psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RFT	Recurring Figures Test
RR	rapid rotation (schneller Medikamentenwechsel, COALL-Studie)
RT	Radiotherapie
sc	subkutan
SCT	stem cell transplantation (Stammzelltransplantation)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SDS	standard deviation score
SE	standard error (Standardfehler)
SGB V	5. Buch des Sozialgesetzbuches (Gesetzliche Krankenversicherung)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Abkürzung	Bedeutung
SIOP	Société internationale d'oncologie pédiatrique (Internationale pädiatrisch-onkologische Gesellschaft)
SIR	standardized incidence ratio (standardisiertes Inzidenzverhältnis)
SMN	second malignant neoplasm (maligner Zweittumor)
SR	Standardrisiko
SR	slow rotation (langsamer Medikamentenwechsel, COALL-Studie)
SR-A	Standardrisikogruppe der ALL, die eine kraniale Radiotherapie erhielt
SR-ALL	akute lymphoblastische Leukämie (Standardrisikogruppe)
SR-B	Standardrisikogruppe der ALL, die eine kraniale Radiotherapie in Kombination mit einer Methotrexatbehandlung in mittlerer Dosis erhielt
SRG	Standardrisikogruppe
STIKO	Ständige Impfkommission (beim Robert Koch-Institut)
ST PNET	supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor
STZ	Stammzelltransplantation
SVR	Sachverständigenrat
THEMPO	Therapy Management in Pediatric Oncology (Therapiemanagement in der pädiatrischen Onkologie)
Thio	Thioguanin (Zytostatikum)
TLBL	T-Zell lymphoblastisches Lymphom
TLP	traumatische Liquorpunktion
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TOS	Therapieoptimierungsstudie
T-Zell-ALL	Akute Lymphoblastische Leukämie der T-Zellreihe
UD-SCT	unrelated donor stem cell transplantation (Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender)
ÜLW	Überlebenswahrscheinlichkeit
5-J-ÜLW	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
10-J-ÜLW	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

Abkürzung	Bedeutung
15-J-ÜLW	15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
UK	Universitätsklinikum
UNICEF	United Nations Children's Fund (Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen)
VP-16	Etoposid (Zytostatikum)
WBC	white blast cell count (Anzahl der weißen Blasten)
WFH-Index	Weight for Height-Index
WIAD	Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands e. V.
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit dem Schreiben vom 01.08.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Untersuchung der Versorgungsqualität in der pädiatrischen Hämato-Onkologie beauftragt. Wörtlich heißt es dort: „Gleichzeitig mit dem Beschluss über die Vereinbarung des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V wird das IQWiG beauftragt, die bestehenden Strukturen und Qualität in der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung wissenschaftlich zu untersuchen.“

Der Auftrag verweist auf das Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates (SVR) für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen „Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit“ [1]. Der SVR beschreibt in Bd. III des Gutachtens die Qualität der Behandlung in der pädiatrischen Hämato-Onkologie als überwiegend angemessen. Er weist allerdings darauf hin, dass die psychosoziale Versorgung von Kindern und Erwachsenen mit Krebserkrankungen während der Behandlung und in der Nachsorgephase unzureichend ist. Dies gilt ebenso für die palliative Betreuung und insbesondere die Schmerzbehandlung. Deshalb wird eine intensive Qualitätssicherung bei der onkologischen Versorgung von Kindern und Erwachsenen gefordert.

Zum 01.01.2007 trat die Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen (Strukturvereinbarung) mit hämato-onkologischen Krankheiten vom 16.05.2006 in Kraft [2]. Die neue Regelung definiert klare personelle und fachliche Anforderungen an die kinderonkologischen Versorgungszentren.

1.1 Auswahl der betrachteten Krankheitsbilder

Die pädiatrische Onkologie und Hämatologie ist das Spezialgebiet innerhalb der Kinderheilkunde, welches sich mit der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des blutbildenden Systems und Krebs beschäftigt [3]. Da in der pädiatrischen Hämato-Onkologie eine Vielzahl von zum Teil sehr seltenen bösartigen Neubildungen behandelt wird, deren Berücksichtigung die Untersuchung sehr komplex und umfangreich gestalten würde und darüber hinaus nur eine relativ kleine Anzahl von Fällen betrifft, wird sich der Bericht auf die häufigsten kindlichen Malignome beschränken. Diese Gruppe umfasst die akuten Leukämien (ALL, AML), die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und den Morbus Hodgkin, welche zusammen knapp 46 % aller bösartigen Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ausmachen [4]. Außerdem haben die genannten Erkrankungen unbehandelt eine schlechte Prognose, d. h. die Betroffenen überleben nur Wochen bis wenige Monate [5]. Aplastische Anämien und andere nichtonkologische hämatologische Erkrankungen, die auch in der Hämato-Onkologie behandelt werden, wurden in diesen Bericht nicht eingeschlossen. Von

den sogenannten soliden Tumoren werden alle Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) berücksichtigt. Diese Gruppe umfasst Gliome, Medulloblastome, primitive neuroektodermale Tumoren (PNET), Ependymome u. a. Sie hat einen Anteil von mehr als 20 % an allen bösartigen Neubildungen bei Kindern und Jugendlichen. Bei diesen Erkrankungen wird die physische und psychische Entwicklung der Betroffenen – auch durch die Therapie – häufig stark beeinträchtigt.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Bevölkerungsdaten und Krebsinzidenzen

2004 lebten in der Bundesrepublik ca. 12 Millionen Kinder unter 15 Jahren [6] und zusätzlich etwa 2,9 Millionen Jugendliche im Alter von 15 bis unter 18 Jahren. Jährlich erkranken etwa 1800 Kinder im Alter von 0 bis unter 15 Jahren¹ an bösartigen Neubildungen. Das sind 0,015 % dieser Altersgruppe oder 15 pro 100 000.

1.2.2 Häufigkeitsverteilung onkologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Aus dem Jahresbericht 2004 des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR)² [4] in Mainz konnten die epidemiologischen Daten zur Häufigkeit maligner Erkrankungen im Kindesalter entnommen werden. So lag die absolute Fallzahl aller bösartigen Neubildungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland über den Zeitraum von 24 Jahren (Diagnosezeitraum 1980 bis 2003) bei 35 778 und war damit im Vergleich zu anderen kindlichen nichtonkologischen Erkrankungen wie z. B. Asthma bronchiale relativ gering (ca. 10 % aller Kinder) [7]. Die Daten zeigten, dass Leukämien, Tumoren des Zentralnervensystems und maligne Lymphome mit Abstand die häufigsten Tumorerkrankungen in der Altersgruppe der 0- bis unter 15-Jährigen darstellen. Von den Leukämien im Kindesalter sind 99,2 % akute Leukämien.

Im Zeitraum von 1997 bis 2006 erkrankten 18 283 Kinder an Krebs. Leukämien hatten mit 34,1 % den größten Anteil an allen pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen. In Tabelle 1 sind Fallzahlen, relative Häufigkeiten sowie die altersstandardisierten und die kumulativen Raten dargestellt [8].

¹ Für die Bevölkerungsgruppe der 15- bis unter 18-Jährigen lagen weder im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) noch in den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern verlässliche Daten zur Inzidenz vor, deshalb wurde auf die Darstellung verzichtet.

² Die Vollzähligkeit der Erfassung liegt im DKKR bei ca. 95 % und entspricht den internationalen Qualitätsstandards der International Agency for Research on Cancer (IARC).

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung inzidenter maligner Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren in Deutschland (Diagnosezeitraum 1997 bis 2006) [8]

Erkrankungsgruppe	Absolute Fallzahl	Relative Häufigkeit (%)	Inzidenzraten (pro 100 000)	
			ASR ^c	kumulativ ^d
Alle Leukämien ^a	6237	34,1	5,2	77,0
Maligne Lymphome ^b	2154	11,8	1,7	25,1
Hirntumoren	4049	22,1	3,3	49,1
Tumoren des Sympathischen Nervensystems	1433	7,8	1,3	18,7
Retinoblastome	367	2,0	0,3	4,8
Nierentumoren	1027	5,6	0,9	13,1
Lebertumoren	196	1,1	0,2	2,5
Knochentumoren	806	4,4	0,6	9,2
Weichteilsarkome	1138	6,2	0,9	13,9
Keimzelltumoren	580	3,2	0,5	7,1
Karzinome	275	1,5	0,2	3,2
Andere unspezifisch kodierte maligne Tumoren	21	0,1	0,0	0,3
Alle bösartigen Neubildungen	18 283	100	15,0	223,9
a: 99,2 % aller Leukämien im Kindes- und Jugendalter sind akute Leukämien. b: 98,2 % aller malignen Lymphome im Kindes- und Jugendalter sind NHL und der Morbus Hodgkin. c: altersstandardisierte Rate (Referenzpopulation: Bundesrepublik Deutschland 87 [Zensus]) d: Neuerkrankungsrate für die Altersgruppe der 0- bis unter 15-Jährigen und den Diagnosezeitraum 1997 bis 2006				

1.2.3 Mortalität im Kindes- und Jugendalter

Im Jahr 2004 stellten die bösartigen Neubildungen (ICD-10 C00 bis C96) mit 290 Todesfällen bei Kindern bis unter 15 Jahren die dritthäufigste Todesursache dar. Häufiger waren angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien (ICD-10 Q00 bis Q99) sowie äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität (ICD-10 V01 bis Y98) [9].

Tabelle 2: Mortalität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2004 [9]

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl der Verstorbenen	MR ^a [pro 100 000]	Anzahl der an Krebs Verstorbenen	Krebspezifische MR ^b [pro 100 000]	Anzahl der an Systemerkrankungen Verstorbenen	Systemerkr.spezif. MR ^c [pro 100 000]
0 bis unter 15	4369	38,8	290	2,4	84	0,7
15 bis unter 20	1710	35,7	170	3,6	59	1,2
a: Mortalitätsrate b: krebspezifische Mortalitätsrate c: systemerkrankungsspezifische Mortalitätsrate						

In der Altersgruppe der 0- bis unter 15-Jährigen verstarben 2004 an den sogenannten Systemerkrankungen (ICD-10 C81 bis C96) 84 Kinder, dies entspricht einer Mortalitätsrate von 0,7 pro 100 000. In der Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen³ waren es 59 Jugendliche entsprechend 1,2 pro 100 000. Demgegenüber verstarben 16 471 Personen, die 20 Jahre und älter waren, an bösartigen Neubildungen des blutbildenden und lymphatischen Systems, was einer Mortalitätsrate von 25,4 pro 100 000 entspricht.

³ Die todesursachenspezifische Mortalität wurde vom Statistischen Bundesamt (DeStatis) nicht weiter nach den einzelnen Tumorentitäten aufgeschlüsselt, sodass hier auf die Gruppe der Systemerkrankung zurückgegriffen werden musste.

1.3 Die Versorgung in der pädiatrischen Hämato-Onkologie

Insgesamt gab es 2002 in Deutschland 73 pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Versorgungseinrichtungen [10], die Mehrzahl davon gehörte zu Universitätskliniken (tertiäre Versorgung). Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von hämato-onkologischen Erkrankungen erfolgten vor allem in diesen spezialisierten Zentren, wobei zu Beginn der Erkrankung die Diagnostik und die Therapie meist stationär durchgeführt wurden. Später konnte die Behandlung auch ambulant oder in Tageskliniken weitergeführt werden [11-13].

Die Behandlung in der pädiatrischen Hämato-Onkologie erfolgt seit mehr als 25 Jahren überwiegend im Rahmen von Studien mit dem Ziel einer Therapieoptimierung (TOS). Um einen möglichst großen Heilungseffekt bei möglichst geringen unerwünschten Wirkungen der Therapie zu erreichen, wird die oft multimodale Therapie dokumentiert, überprüft und ggf. modifiziert. Im Rahmen der Studien werden idealerweise alle Kinder mit onkologischen Erkrankungen an das Kinderkrebsregister gemeldet. Dies ermöglicht eine Beurteilung der medizinischen Versorgung anhand der vorliegenden Daten (Neuerkrankungsraten, Überlebenschancen und Häufigkeiten von Zweitumoren).

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der Untersuchung war die Beurteilung der Qualität der aktuellen medizinischen Versorgung von Kindern mit hämato-onkologischen Erkrankungen in Deutschland auf Basis des Beschlusses des G-BA vom 18.07.2006.

Der Auftrag wurde laut Schreiben der Geschäftsstelle des G-BA vom 01.08.2006 dahingehend verändert, dass für die wissenschaftliche Untersuchung der bestehenden Strukturen und der Qualität in der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung eine Literaturrecherche einschließlich der Bewertung der gefundenen Publikationen und eine angemessene Darstellung der Ergebnisse erfolgen sollten. Die im Beschlussvorschlag des Plenums als Phase 2 erwähnte Evaluation der Strukturvereinbarung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V⁴ war explizit nicht Bestandteil dieses Auftrags.

Die Untersuchung der Versorgungsqualität in der pädiatrischen Hämato-Onkologie wurde unabhängig von verschiedenen Krankheitsphasen sowie von kurativen und palliativen Betreuungskonzepten durchgeführt.

Der Bericht fokussierte auf folgende Aspekte:

- Darstellung und Analyse der in der Literatur für Deutschland benannten Aspekte der Ergebnis-, Prozess- und Strukturqualität in der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung
- Benchmarking zu Aspekten der Ergebnis-, Prozess- und Strukturqualität im internationalen Vergleich

Aus diesen Ergebnissen wurde versucht, zu einer Einschätzung über die Notwendigkeit qualitätsverbessernder Maßnahmen der Versorgung in Deutschland zu gelangen. Ein Vergleich mit der Versorgung in anderen Disziplinen, wie beispielsweise der Versorgung von krebserkrankten Erwachsenen, wurde aufgrund der Nichtvergleichbarkeit des Verlaufs der Erkrankung und der grundsätzlich unterschiedlichen Therapie zwischen Kindern und Erwachsenen als nicht aussagefähig betrachtet.

⁴ 5. Buch des Sozialgesetzbuches (Gesetzliche Krankenversicherung)

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit dem Schreiben vom 01.08.2006 das IQWiG mit der wissenschaftlichen Untersuchung der Versorgungsqualität in der pädiatrischen Hämato-Onkologie beauftragt.

Der Berichtsplan wurde einem externen Review durch international anerkannte Experten aus dem Bereich der pädiatrischen Hämato-Onkologie unterzogen. Diese Experten sollten auch das Reviewpanel für den Benchmarkingprozess (siehe 4.4) bilden.

Nach einem Gespräch mit Vertretern der Kinderkrebsstiftung, der Deutschen Leukämie- und Forschungshilfe, der Patientenvertretung des G-BA am 20.10.2006 wurden die patientenrelevanten Endpunkte (siehe 4.1.3) [14] festgelegt. Die dargestellte Reihenfolge stellt kein Ranking der Wichtigkeit dar.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.01.2007 wurde am 01.02.2007 im Internet veröffentlicht. Dazu konnten bis zum 01.03.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen und die notwendige Präzisierung der Methodik haben zu einer Änderung des Berichtsplans geführt. Dieser Berichtsplan wurde in der Version 2.0 vom 03.08.2007 am 14.08.2007 im Internet veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 18.03.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 17.04.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 12.05.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereit gestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Abschnitt 1.3: Die Erläuterung der Therapieoptimierungsstudien wurde geändert.

- Abschnitt 4.1.3: Die Aufzählung von Initiativen, die die pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Deutschland finanziell unterstützen, wurde um die Deutsche Krebshilfe ergänzt.
- Unter 5.1.1: Zu den Ergebnissen der Literatur- und Leitlinienrecherche wurde der Publikationszeitraum ergänzt.
- Unter 5.1.2: Die Literaturzitate für 41 ausgeschlossene Publikationen, die sich aus der Anfrage an die Studiengruppen ergeben hatten, wurden eingefügt.
- Abschnitte 5.1.8.2, 5.2.2, 5.3.1.4: Zum patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit hochmalignen Hirntumoren wurden nach der Anhörung 14 weitere Publikationen geprüft und die Ergebnisse von 6 Artikeln in den Bericht aufgenommen. Davon waren 4 Publikationen durch die Literaturrecherche bereits identifiziert aber von der Ergebnisdarstellung im Vorbericht ausgeschlossen worden. Es hatten keine bzw. eine unzureichende Zielgrößendefinition vorgelegen [15-18]. 1 Studie wurde im April 2008 veröffentlicht [19]. Dieser Termin lag nach der letzten Literaturrecherche zum Vorbericht (März 2008). Eine vorherige Online-Publikation dieser Studie (Januar 2008) wurde im Rahmen der Literaturrecherche nicht identifiziert, weil die Publikation erst im Juni 2008 in die Datenbank MEDLINE (Ovid) aufgenommen wurde. 1 weitere Publikation, die von einer Fachzeitschrift angenommen, aber am 20.07.2009 noch nicht in MEDLINE (PubMed) aufgenommen war, wurde in den Abschlussbericht aufgenommen [20]. In den Publikationen aus 2008/2009 waren die Zielgrößendefinitionen der HIT-GBM-Studie vorhanden, sodass die zuvor im Vorbericht wegen der fehlenden Zielgrößendefinition ausgeschlossenen Artikel im Abschlussbericht berücksichtigt werden konnten.
- Abschnitt 5.2.2.1: In Tabelle 26, Studiendesign der eingeschlossenen Studien für Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle* wurde unter Studienpopulation „und junge Erwachsene“ in [21] ergänzt.
- Abschnitt 5.3.6.3: Die zentrale Begutachtung / Referenzbegutachtung wurde als weiteres Qualitätskriterium zu *Informationen zu Standards und Leitlinien* in den Bericht aufgenommen. Der Vorschlag, die zentrale Begutachtung als Qualitätskriterium in den Bericht aufzunehmen, wurde in der Stellungnahme des MDK Nordrhein gemacht und in der wissenschaftlichen Erörterung am 12.05.2009 diskutiert.
- Abschnitte 5.3.7.2, 5.3.7.3, 5.3.7.4, 5.3.7.5, 5.3.7.8, 5.3.7.11: Die im Rahmen der Anhörung von der GPOH zur Verfügung gestellte Literatur zu *besondere Merkmale der Strukturqualität* wurde in den Bericht aufgenommen [22]. Dabei handelte es sich um eine Untersuchung des KPOH und des WIAD, die als Buch veröffentlicht worden war. Eine Teilpublikation dieser Untersuchung aus einer Fachzeitschrift war in der Literaturrecherche identifiziert worden und bereits im Vorbericht enthalten [23].

- Abschnitt 5.3.8.2: Die im Rahmen der Anhörung von der PSAPOH zur Verfügung gestellte Literatur wurde zu *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation* in den Bericht aufgenommen [24,25]. Die zur Verfügung gestellte Publikation ist in einer Fachzeitschrift erschienen, die in den einschlägigen Literaturdatenbanken (siehe 4.2.1) nicht gelistet ist. Der Abstract wurde (als Poster) auf dem SIOP-Kongress 2008 vorgestellt und konnte im Juli 2009 noch nicht in MEDLINE (PubMed) identifiziert werden.
- Abschnitt 5.4: Bei den Ergebnissen zum *ereignisfreien Überleben* wurde die Darstellung der gemeinsamen Auswertung von mehreren Studien mit Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen präzisiert [21].
- Abschnitt 6.3: Nach der Anhörung wurde die Auswahl der Zielpopulation mittels Inzidenz und Mortalität nochmals begründet.
- Abschnitt 6.7: Nach der Anhörung wurden die Lehrstühle für pädiatrische Palliativmedizin im Bericht erwähnt.
- Abschnitt 6.9: Nach der Anhörung wurde die Sichtweise der GPOH zu evidenzbasierten Leitlinien in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie in den Bericht aufgenommen. Darüber hinaus wurden die Diskussion zum novellierten Arzneimittelgesetz und dessen Auswirkungen auf die TOS sowie die Referenzbegutachtung als Qualitätskriterium im Bericht diskutiert.
- Abschnitt 6.10: Nach der Anhörung wurden die unsichere Datenlage zur tatsächlichen Anzahl der pädiatrisch-onkologischen Abteilungen und das Förderungsende des Kompetenznetzes pädiatrische Onkologie und Hämatologie im Bericht angesprochen.
- Abschnitt 6.11: Nach der Anhörung wurde die von der PSAPOH zur Verfügung gestellte Literatur in der Diskussion thematisiert.
- Abschnitt 6.12: In diesem Abschnitt wurden weitere Themen der Anhörung diskutiert.
- Abschnitte 8.8.1, 9 und Anhang C: Die Zitierform der AWMF-Leitlinien wurde geändert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Publikationen

4.1.1 Zielpopulation

In der Pädiatrie werden Kinder und Jugendliche von 0 bis unter 18 Jahren behandelt. Personen ab 18 Jahren werden in der Regel in den Fachabteilungen für Erwachsene versorgt. Dies ist in Übereinstimmung mit dem Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen (UNICEF), das alle Menschen im Alter unter 18 Jahren als Kinder definiert [26]. Das deutsche Jugendschutzgesetz definiert Kinder und Jugendliche ebenso im Alter von 0 bis unter 18 Jahren, wobei zwischen Kindern im Alter bis unter 14 Jahren und Jugendlichen im Alter von 14 bis unter 18 Jahren unterschieden wird [27].

Im vorliegenden Bericht wurden Kinder und Jugendliche im Alter bis unter 18 Jahren betrachtet, die an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML), Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), dem Morbus Hodgkin oder Tumoren des ZNS erkrankt waren.

4.1.2 Setting der Versorgung

Die medizinische Versorgung von Kindern mit hämato-onkologischen Erkrankungen wird in Deutschland überwiegend in spezialisierten Kliniken erbracht und vor allem zu Beginn der Behandlung stationär. 77 % aller an Krebs erkrankten Kinder überleben langfristig [4]. Die Nachsorge ist ein wesentlicher Teil der Betreuung, und zwar um die Folgen von Krankheit und Therapie, z. B. Zweittumoren, rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln [28].

Die Versorgung umfasst dabei über die Primärtherapie hinaus die gesamte Versorgungskette: die diagnostische Abklärung, die reine Behandlung, einschließlich geplanter Wiederaufnahmen ins Krankenhaus zur Fortsetzung der Therapie, möglicher ungeplanter Wiederaufnahmen zur Behandlung von Progressionen, Rezidiven oder Folgen der Therapie sowie psychosoziale Unterstützungsangebote und Rehabilitation. Berücksichtigt wurden Publikationen, die Angaben zu mehreren der o. g. Aspekte oder zu einzelnen Aspekten machten.

4.1.3 Zielgrößen

Im Bericht wurden Publikationen, die Angaben zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten der Ergebnisqualität bzw. Zielgrößen der Prozess- und Strukturqualität enthielten, betrachtet:

Patientenrelevante Endpunkte für die Ergebnisqualität

1. *Überleben der an Krebs erkrankten Kinder*: Hier wurde die *Mortalität*, das Überleben (overall survival [OS]), als 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenschancen betrachtet.

beschrieben. Außerdem wurden das *ereignisfreie* und das *progressionsfreie Überleben* (*event-free survival [EFS]* bzw. *progression-free survival [PFS]*) in die Untersuchung aufgenommen. Das EFS wurde für Kinder mit ALL, AML, NHL, M. Hodgkin und Hirntumoren betrachtet. Das PFS wurde zusätzlich für Kinder mit Hirntumoren eingeschlossen. Dabei war es für die Aufnahme in den Bericht erforderlich, dass die Begriffe in den Studien / Publikationen definiert waren.

2. *Therapiebedingte Todesfälle:* Die Therapie onkologischer Krankheiten kann mit erheblichen unerwünschten Ereignissen, schlimmstenfalls dem Tod des Patienten, belastet sein. Der Anteil an therapiebedingten Todesfällen wurde beschrieben. Um in den Bericht aufgenommen zu werden, musste der Begriff in den Publikationen definiert sein.
3. *Gesundheitsbezogene Lebensqualität:* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein wichtiger Endpunkt bei der medizinischen Versorgung chronisch kranker Patienten [29]. Die Lebensqualität sollte mit standardisierten und validierten Instrumenten erhoben worden sein.
4. *Schmerzen:* Über den gesamten Prozess der onkologischen Behandlung [30] und in der Endphase der Erkrankung ist eine adäquate Schmerzbehandlung erforderlich. Ziel ist die Erreichung eines möglichst schmerzfreien Zustands. Dieser Endpunkt sollte ebenfalls mit standardisierten und validierten Instrumenten gemessen worden sein.
5. *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie:* Mehr als 77 % der an Leukämien oder malignen Lymphomen erkrankten Kinder überleben den Diagnosezeitpunkt um mehr als 10 Jahre [4]. Damit werden die Erkennung, Vermeidung und / oder Behandlung von Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie relevant. Dazu zählen u. a. Rezidive, Zweitumoren, Kardiomyopathien und Infertilität sowie Wachstumsretardierungen nach Schädelbestrahlung oder Verhaltensauffälligkeiten. Ihre Häufigkeiten wurden beschrieben.

Zielgrößen für die Prozessqualität

6. *Informationen zu Standards und Leitlinien:* Leitlinien und Standards, die auf aktuellen wissenschaftlichen Ergebnissen beruhen, dienen der Verbesserung und Sicherung der Qualität in der medizinischen Versorgung [14]. Möglichst viele Kinder sollen gemäß Leitlinien und Standards behandelt werden. Diese Standards wurden tabellarisch dargestellt.

Zielgrößen für die Strukturqualität

7. *Besondere Merkmale der Strukturqualität:* Strukturmerkmale für stationäre Einrichtungen, die Kinder und Jugendliche mit hämato-onkologischen Erkrankungen behandeln, sind entsprechend der Vereinbarung zur Strukturqualität des G-BA vom 16.05.2006 [2] u. a. die fachliche Qualifikation von Ärzten und Pflegepersonal, der Personalschlüssel sowie eine bestimmte Infrastruktur.

Neben den durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) finanzierten Maßnahmen gibt es Initiativen wie die Kinderkrebsstiftung / die Deutsche Leukämieforschungshilfe (DLFH), die Deutsche Krebshilfe u. a., die die medizinische Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen unterstützen. Auch die örtlichen Elternvereine sind hier zu nennen. Andere Träger wie die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördern die Grundlagenforschung zu Krebserkrankungen bei Kindern. Die in der Literatur gefundenen Angaben wurden dargestellt.

8. *Strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation:* Wenn Kinder an Krebs erkranken, sind auch die Eltern und Geschwister betroffen [31]. Psychosoziale Unterstützung kann Familien helfen, die Situation besser zu bewältigen. Unter psychosozialer Unterstützung ist ein präventiver interdisziplinärer Ansatz zu verstehen, der die aktive Krankheitsbewältigung fördern soll, bevor eine psychotherapeutische Intervention erforderlich wird [32]. Dazu gehört ein niedrigschwelliges Gesprächsangebot mit Ärzten, Psychologen, Sozialarbeitern, Lehrern u. a., die in verständlicher Weise und zeitlich angemessen über die Erkrankung, die Behandlung, den Verlauf als auch über sozialrechtliche Möglichkeiten informieren und beraten. Darüber hinaus wurde die familienorientierte Rehabilitation (FOR), die nicht nur der psychosozialen Unterstützung betroffener Kinder und ihrer Familien dient sondern auch der medizinischen Rehabilitation, insbesondere von Kindern mit bestehenden oder drohenden Behinderungen, betrachtet. Die in der Literatur gefundenen Angaben wurden beschrieben.

4.1.4 Studien- und Publikationstypen

Da die medizinische Versorgung komplex ist, wurden zu ihrer Beschreibung neben unterschiedlichen Studientypen, Leitlinien, narrative Übersichtsarbeiten und offizielle Statistiken einbezogen.

Für die prognostischen Zielgrößen wurden folgende Datenquellen bzw. Studien herangezogen: Die *Mortalität* wurde anhand der offiziellen Statistiken des DeStatis beschrieben. Das *Überleben (OS)* und die Häufigkeit von *Zweitumoren* wurden mittels der vom Kinderkrebsregister Mainz publizierten epidemiologischen Daten beschrieben. Für das Benchmarking der Zielgröße *Überleben* wurden Daten der Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS)-Datenbank der IARC herangezogen.

Für das *ereignisfreie* sowie das *progressionsfreie Überleben, therapiebedingte Todesfälle* und *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* wurden prospektive kontrollierte und prospektive nicht kontrollierte Kohortenstudien bzw. TOS⁵ betrachtet.

Die Zielgrößen *gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerzen* wurden anhand von TOS, prospektiven kontrollierten sowie prospektiven nicht kontrollierten Kohortenstudien und Querschnittstudien beschrieben.

Die Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* wurde anhand von Leitlinien und Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften und anderer Organisationen dargestellt. Wie viele Kinder leitlinienkonform behandelt werden, wurde anhand eines Prozessindicators, nämlich der Partizipationsrate an TOS, für alle ausgewählten Krankheitsbilder beschrieben.

Die Zielgrößen *besondere Merkmale der Strukturqualität* und *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten* und *die familienorientierte Rehabilitation* wurden mittels narrativer Übersichtsarbeiten beschrieben. Zusätzliche Informationen in Publikationen zu RCT, prospektiven kontrollierten sowie prospektiven nicht kontrollierten Kohortenstudien oder Querschnittstudien wurden auch berücksichtigt. Die offiziell von der Deutschen Rentenversicherung Bund (DRVVB) publizierten Daten [33] wurden zur Deskription der Inanspruchnahme von medizinischen Rehabilitationsleistungen genutzt.

Fallberichte und Fallserien, die keinen Schluss auf die Häufigkeit der Krankheits- und Therapiefolgen in der Zielpopulation zuließen, gingen nicht in die Beschreibung und Bewertung der Versorgungsqualität ein.

4.1.5 Ein- / Ausschlusskriterien

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Publikationen tabellarisch beschrieben. Für die Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* werden spezielle Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 5, Tabelle 6) genannt. Für den Publikationstyp narrative Übersichtsarbeiten gelten die Einschlusskriterien der Tabelle 7.

Alle Publikationen, die die folgenden Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden bei der Evaluation berücksichtigt.

⁵ Therapieoptimierungsstudien sind klinische Studien, die eine Randomisierung aufweisen können. Sie sind aber nicht vergleichbar mit randomisierten kontrollierten Studien (RCT), wie sie typischerweise zur Arzneimittelprüfung durchgeführt werden.

Tabelle 3: Allgemeine Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis unter 18 Jahren bei Diagnosestellung mit den in 4.1.1 definierten Erkrankungen
E2	Onkologische Behandlung in einer pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Klinik ^a
E3	Endpunkte / Zielgrößen wie in 4.1.3 beschrieben
E4	Publikationszeitraum: ab 1995
E5	Sprachen werden eingeschlossen: Deutsch, Englisch, Französisch und Niederländisch.
E6	Datenquellen, Studien- und Publikationstypen wie unter 4.1.4 beschrieben
a: siehe 4.1.2	

Tabelle 4: Allgemeine Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Publikationen von Registerdaten oder Vollpublikationen ^a verfügbar
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie.	

Tabelle 5: Spezielle Einschlusskriterien für die Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien*

Einschlusskriterien	
E4 ^a	Publikationszeitraum: ab 2000
a: E4 aus Tabelle 3 wird durch E4 aus Tabelle 5 Spezielle Einschlusskriterien für die Zielgröße <i>Informationen zu Standards und Leitlinien</i> ersetzt. Ein Heranziehen älterer, nicht aktualisierter Leitlinien erschien nicht sinnvoll, weil sie den aktuellen Stand der Versorgung nicht wiedergeben.	

Tabelle 6: Spezielle Ausschlusskriterien für die Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien*

Ausschlusskriterien	
A3	Falscher Publikationstyp (z. B. Evidenzreport, Review, Health Technology Assessment-Bericht)
A4	Es existiert eine aktuellere Version der Leitlinie.
A5	Es handelt sich um die Entwurfsfassung einer Leitlinie (Draftversion).
A6	Die Leitlinie ist nicht im Volltext verfügbar.
A7	Es handelt sich um regionale Leitlinien.

Tabelle 7: Spezielle Kriterien für den Einschluss narrativer Übersichtsarbeiten

Einschlusskriterien	
E7	Eindeutige Benennung der Zielpopulation (siehe 4.1.1)
E8	Angaben zum Setting, z. B. stationäre Versorgung
E9	Der Grad der Verbindlichkeit muss klar zu erkennen sein, z. B. Review im Auftrag einer Fachgesellschaft.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien, Leitlinien sowie narrative Übersichtsarbeiten (Reviews) zu identifizieren, die zu den unter 4.1.3 genannten Zielgrößen wesentliche Informationen lieferten. Die Mortalität wurde den offiziellen Statistiken des DeStatis entnommen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Überleben wurden außerdem epidemiologische Daten des DKKR und der IARC (ACCIS-Projekt) herangezogen. Zur Beschreibung der Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen wurde die Schriftenreihe der DRVb, die über die Internetseite der Organisation zu erreichen ist, berücksichtigt. Die vom G-BA übermittelten Unterlagen wurden ebenfalls auf relevante Informationen geprüft.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien, Empfehlungen der Fachgesellschaften und narrativen Reviews wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken (MEDLINE; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), CCMed)

Die Suche erfolgte in mehreren Schritten:

- Die Erstrecherche zu den akuten Leukämien und den malignen Lymphomen erfolgte am 07.03.2007 in den bibliographischen Datenbanken. Die Erstrecherche zu den Hirntumoren wurde am 27.04.2007 und am 30.04.2007 in den bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Die Nachrecherche zu allen Krankheitsbildern fand am 26.03.2008 statt.
- Die Recherche in der Cochrane Datenbank erfolgte am 06.06.2007, die Nachrecherche wurde am 23.07.2008 durchgeführt.
- Im Rahmen der gezielten Suche nach internationaler Literatur zu den eingeschlossenen deutschen Publikationen wurde am 16.09.2008 (zu *gesundheitsbezogener Lebensqualität / FMH*), am 11.09.2008 (zu *therapiebedingten Todesfällen*), am 12.09.2008 (zu *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*) und am 15.09.2008 (zu *besonderen*

Merkmale der Strukturqualität und zu strukturellen Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation) in MEDLINE gesucht.

Die Suche nach relevanter Primärliteratur erfolgte mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A).

4.2.2 Identifizierung relevanter Studien und anderer relevanter Publikationen

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien / Publikationen bezeichnet:

- Studien / Publikationen, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.
- Studien / Publikationen, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Für die unter 4.1.3 angegebenen Zielgrößen erfolgte im Zeitraum von April bis Juni 2007 eine schriftliche Anfrage nach abgeschlossenen und laufenden Studien bei den Studiengruppen der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

4.2.4 Leitlinienrecherche

Die Leitlinienrecherche wurde abweichend vom Publikationszeitraum für die bibliographische Literaturrecherche für den Zeitraum ab dem Jahr 2000 durchgeführt. Ein Heranziehen älterer, nicht aktualisierter Leitlinien erschien nicht sinnvoll, weil sie den aktuellen Stand der Versorgung nicht wiedergeben.

Zunächst fand nur eine Suche nach deutschen Leitlinien statt. Nach Sichtung der Leitlinien wurde für evidenzbasierte deutsche Leitlinien gezielt nach vergleichbaren internationalen Leitlinien gesucht.

Die Leitlinienrecherche nach potenziell relevanten Leitlinien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- www.leitlinien.de
- www.g-i-n.net

Zusätzlich wurde nach Empfehlungen zur medizinischen Versorgung von Kindern (wie unter 4.1.1 beschrieben) bei den deutschen Tumorzentren gesucht. Voraussetzung bei der Auswahl der Tumorzentren war, dass sie Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Tumorzentren (ADT) oder bei der Arbeitsgruppe zur Koordination klinischer Krebsregister (AKKK) erfasst waren. Die Suche erfolgte gezielt auf den

- Internetseiten der deutschen Tumorzentren.

Die Suchstrategien für die Suche in den Leitlinien-Datenbanken und die Liste der Internetseiten der Tumorzentren finden sich in Anhang B. Die Suche erfolgte in mehreren Schritten:

- Die Erstrecherche zu deutschen Leitlinien fand im Zeitraum vom 28.02.2007 bis zum 26.04.2007 auf den Internetseiten „leitlinien.de“ und am 15.11.2007 auf den Internetseiten von „g-i-n.net“ statt. Die Nachrecherche erfolgte am 10.07.2008.
- Die Erstrecherche auf den Internetseiten der deutschen Tumorzentren wurde am 08.03.2007 durchgeführt, die Nachrecherche fand am 10.07.2008 statt.
- Im Rahmen des Benchmarkings zur Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* wurde gezielt, d. h. in Abhängigkeit vom Ergebnis der Sichtung der deutschen Leitlinien, nach internationalen Leitlinien am 15.11.2007 und 04.09.2008 gesucht.

4.2.5 Recherche in offiziellen Statistiken

Auf den Internetseiten des DeStatis, des DKKR, der IARC und der DRVB wurde gezielt (vgl. 4.1.4) nach relevanten Publikationen gesucht:

- Die Suche auf den Internetseiten des DeStatis nach der aktuellen Todesursachenstatistik und den Bevölkerungszahlen wurde am 25.07.2008 durchgeführt.
- Die Suche auf den Internetseiten des DKKR erfolgte am 31.07.2007, die Nachrecherche wurde am 17.07.2008 durchgeführt.
- Die Suche auf den Internetseiten der IARC (ACCIS-Projekt) erfolgte am 17.07.2007.
- Die Suche auf den Internetseiten der DRVB fand am 22.06.2007 statt.

4.2.6 Anfrage beim Kinderkrebsregister

Im November 2007 wurde eine schriftliche Anfrage an das Deutsche Kinderkrebsregister nach aktuellen Inzidenzen von Zweittumoren gestellt.

4.2.7 Recherche in den vom G-BA übermittelten Unterlagen

Die vom G-BA zur Strukturvereinbarung übermittelten Unterlagen wurden auf relevante Informationen zu einzelnen Zielgrößen geprüft.

4.2.8 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung gingen in die Bewertung ein (siehe dazu 3.2).

4.3 Informationsbewertung

Eingeschlossene Studien

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab. Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den einzelnen Publikationen der jeweiligen Studiengruppen, soweit möglich
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

- Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Querschnittstudien wurden – abweichend vom Vorgehen bei den Interventionsstudien – in Anlehnung an STROBE [34] auf Verfügbarkeit der Teilnehmer, Beteiligungsrate (Responserate), die adäquate statistische Darstellung der Ergebnisse und die Diskussion der Studienschwächen (Verzerrungen, Grenzen usw.) geprüft und die entsprechenden Daten extrahiert.

Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien

Bei den Therapiestudien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie handelt es sich um Therapieoptimierungsstudien, die mit Studien zur Arzneimittelprüfung nicht zu vergleichen sind [35]. TOS können je nach Fragestellung eine Randomisierung aufweisen, müssen das aber nicht, denn die Patienten werden in Abhängigkeit von ihrem Risiko, eine Progression / ein Rezidiv zu erleiden, verschiedenen Therapiegruppen zugeteilt [36,37]. Dieses Risiko wird in der Regel durch eine umfassende Diagnostik und kurz nach Therapiebeginn beurteilt, z. B. bei akuten Leukämien anhand von initialer Blastenzahl, Alter und Ansprechen auf die Therapie [38].

Anhand der folgenden Kriterien wurden TOS und die Kohortenstudien beurteilt:

- Wurde der Patientenfluss transparent dargestellt? War die Herkunft der Patienten nachvollziehbar? Wurde das Lost-to-follow-up beschrieben?
- Wurden die statistische Auswertung und die Ergebnisse adäquat dargestellt?
- Fanden sich Dateninkonsistenzen in der Publikation?

Abweichend vom o. g. Vorgehen wurde für den patientenrelevanten Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität* nicht nach der Definition des Endpunktes, sondern nach der Validierung des Erhebungsinstruments gefragt (entsprechend den in 4.1.3 beschriebenen Kriterien zu diesem Endpunkt).

Abweichend vom o. g. Vorgehen wurde bei der Publikation des *Überlebens* (OS) von Kindern mit Hirntumoren [39], basierend auf Registerdaten, anstatt nach dem transparenten Patientenfluss nach der Vollzähligkeit der Krebsregistrierung gefragt.

Auf die strenge Berücksichtigung einer adäquaten Randomisierung, einer verdeckten Zuteilung (concealment of allocation) und einer Intention-to-Treat-Analyse wurde verzichtet, weil der vorliegende Bericht nicht das Ziel hatte, Aussagen über kausale Beziehungen zu machen. Der Nutzen bestimmter Therapien bzw. die Bewertung eines solchen war nicht Gegenstand der Untersuchung. Im vorliegenden Bericht sollte die Ausgangslage für die Strukturvereinbarung des G-BA zur Qualitätssicherung der stationären Versorgung [2] anhand der patientenrelevanten Endpunkte / Zielgrößen untersucht werden. Es wurde also der Ist-Zustand der Versorgung beschrieben und soweit möglich international verglichen.

Querschnittstudien zu den Zielgrößen *besondere Merkmale der Strukturqualität* und *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation* wurden bewertet (siehe unten), wenn ihre Ergebnisse ausführlich in Tabellen und / oder im Text dargestellt wurden. Studien, die nur erwähnt wurden, d. h., es erfolgte keine ausführliche Ergebnisdarstellung, wurden nicht bewertet.

Folgende Kriterien, die sich am STROBE-Statement [34] orientieren, wurden dabei berücksichtigt:

- Wurden die verfügbaren Teilnehmer beschrieben?
- Wurden die Einschlusskriterien berichtet?
- War die Auswahl der Teilnehmer adäquat?
- Wurde die Beteiligungsrate angegeben?
- Waren die statistische Auswertung und die Ergebnisdarstellung adäquat?
- Fanden sich Dateninkonsistenzen in der Publikation?
- Wurden die Schwächen der Studie adäquat diskutiert?

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“) durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

Die Ergebnisse dieser Bewertung wurden nach patientenrelevanten Endpunkten / Zielgrößen stratifiziert in Tabellen beschrieben.

Offizielle Statistiken

Die offiziellen Statistiken des DeStatis, des DKKR, der IARC und der DRVB wurden nicht bewertet, weil sie bereits strengen Qualitätskriterien ihrer herausgebenden Organisationen

unterliegen [40,41]. Publikationen dieser Daten durch Dritte, z. B. als Artikel in Zeitschriften, wurden nach den Methoden des Instituts [14] bewertet.

Bewertung der Leitlinienqualität

Die durch die Recherche identifizierten Leitlinien wurden auf ihre Evidenzbasiertheit geprüft. Dazu wurde auf die Einteilung der Leitlinien gemäß der AWMF zurückgegriffen. Sie fordert ein transparentes methodisches Vorgehen bei der Erstellung von Leitlinien. Dazu hatte die Arbeitsgemeinschaft ein dreistufiges Verfahren mit dem Ziel der Evidenzbasierung entwickelt. Leitlinien, die auf einem informellen Konsensus basieren, werden als Leitlinien der Stufe S 1 gemäß der AWMF bewertet. Bei Evidenzbasierung einer Leitlinie wird diese in die Stufe S 3 eingeordnet [42].

Auf eine Bewertung mit DELBI [43] wurde verzichtet (siehe 5.3.6.1), weil sich aus der Bewertung mit dem DELB-Instrument keine Konsequenzen für die Darstellung der Versorgungsstandards im vorliegenden Bericht ergeben hätten.

Bewertung der Qualität der Empfehlungen der Tumorzentren und Fachgesellschaften

Bei den Empfehlungen der Tumorzentren und der Fachgesellschaften wurde geprüft, ob bei der Identifizierung und Verarbeitung externer Evidenz erkennbar systematisch vorgegangen wurde (z. B.: systematische Literaturrecherche, Verknüpfung von Empfehlungen mit Evidenz- und / oder Empfehlungsgraden sowie der zu Grunde liegenden Literatur).

Narrative Übersichtsarbeiten

Die in den Bericht eingeschlossenen narrativen Übersichtsarbeiten, die Zielgrößen der Strukturqualität betreffend, wurden nicht methodisch bewertet.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Um die medizinische Versorgung in der pädiatrischen Hämato-Onkologie wissenschaftlich zu beschreiben und zu bewerten, wurden verschiedene Arten von Veröffentlichungen herangezogen, die zu einem sehr heterogenen Pool an Publikationen führten.

Es wurde nicht davon ausgegangen, dass sich eine plausible und wissenschaftlich überzeugende Datenbasis für die quantitative Zusammenfassung eines Endpunkts ergab, deshalb wurde keine Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts durchgeführt.

Die Informationssynthese und -analyse fand, wie folgt, statt: Zunächst wurde die vorhandene Literatur auf Angaben zur Versorgung in Deutschland geprüft, nach den Methoden des Instituts [14], soweit möglich, bewertet und dargelegt. Bei der Beschreibung der Versorgung wurden auch narrative Übersichtsarbeiten, die nicht methodisch bewertet wurden (siehe 5.3.7,

5.3.8), einbezogen. Im Anschluss erfolgten, soweit wie möglich, eine Zusammenfassung und eine Darstellung in Tabellen.

Die Publikationen einschließlich der Studien wurden primär nach Endpunkten zusammengefasst. Innerhalb dieser Straten wurden Studien zu den Endpunkten „Überleben“, „therapiebedingte Todesfälle“, soweit möglich, jeweils nach Krankheitsbildern und, soweit Angaben dazu vorhanden, nach Remissionsstatus (inzidente Erkrankung / rezidierte Erkrankung) gruppiert. Für die Endpunkte *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Schmerzen* war wegen der geringen Anzahl identifizierter Studien keine Stratifizierung möglich. Studien zum Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* wurden nach der Art der Langzeitfolge zusammengefasst. Publikationen zur Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* wurden nach Aktualität sortiert. Publikationen zu den Zielgrößen *besondere Merkmale der Strukturqualität* und *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation* wurden thematisch jeweils zu Unterpunkten zusammengefasst und beschrieben.

Patientenrelevanter Endpunkt *Überleben*

Dieser Endpunkt wurde dargestellt anhand von *Mortalität*, *Überleben (OS)* und *ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben*. Diese Unterteilung wurde im vorliegenden Bericht bei der Ergebnisdarstellung beibehalten.

Die *Mortalität* wurde der aktuellen Veröffentlichung (2008) zur Todesursachenstatistik entnommen (absolute Fallzahlen). Mithilfe der Bevölkerungszahlen wurden rohe Mortalitätsraten und krankheitsspezifische Mortalitätsraten für die bis unter 15 Jahre sowie die Jugendlichen von 15 bis unter 20 Jahren berechnet. Die Daten wurden in einer Tabelle dargestellt.

Das *Überleben (OS)* wurde dem aktuellen Jahresbericht (2007) des Kinderkrebsregisters entnommen und tabellarisch als 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit angegeben. Als Straten dienten Krankheitsgruppen und Diagnosezeiträume. Auf die Darstellung des *Überlebens (OS)* mittels Publikationen der Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID) wurde verzichtet, weil sie den vom Kinderkrebsregister veröffentlichten Ergebnissen entsprachen.

Zusätzlich wurde das *Überleben (OS)* für die Gruppe der Hirntumoren differenziert beschrieben: Die Daten gaben die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3, 5 und 10 Jahren wieder. Die Stratifizierung erfolgte (durch die Autoren) anhand der Histologie, des Geschlechts, der Altersgruppen und des Diagnosezeitraums.

Danach wurde für den Endpunkt *Überleben* ein internationaler Vergleich anhand der Daten des ACCIS-Projekts der IARC durchgeführt. Bei diesem Endpunkt war ein direkter Vergleich mit anderen europäischen Staaten durchführbar, weil die am ACCIS-Projekt beteiligten

Krebsregister einheitliche Standards (Qualitätskriterien zur Dokumentation des European Network of Cancer Registries und der IARC [44]) haben und die Ergebnisse zentral ausgewertet wurden.

Anschließend wurden das ereignisfreie und das progressionsfreie Überleben beschrieben und tabellarisch dargelegt. Für die Aufnahme einer Publikation zu diesen Endpunkten in den Bericht war es erforderlich, dass die Autoren ihren Endpunkt definiert hatten bzw. in der Publikation eine Referenz zur Definition angaben. Sowohl das STROBE Statement [34] für Beobachtungsstudien als auch das CONSORT Statement [45] für RCT fordern eine eindeutige Definition der Endpunkte. Diese Selektion war notwendig, weil bei der Volltextsichtung eine Vielzahl von Endpunkten (z. B.: krankheitsfreies Überleben, failure-free survival, rezidivfreies Überleben usw.) identifiziert wurde. Diese Endpunkte waren nicht immer definiert. Deshalb war eine Interpretation der Daten und / oder ein Vergleich zwischen den Publikationen / Studien, insbesondere bei kombinierten Endpunkten, schwierig bzw. nicht möglich. Die Definitionen wurden jeweils in die Tabellen zu den eingeschlossenen Publikationen aufgenommen.

Die Veröffentlichungen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit akuten Leukämien und malignen Lymphomen wurden zunächst nach Krankheitsbildern geordnet. Innerhalb der Krankheitsbilder wurde nach Studiengruppen (z. B. BFM / COALL) differenziert und innerhalb der Studien nach dem Remissionsstatus (inzidente und rezidierte Erkrankungen). Schließlich wurden die Publikationen innerhalb dieses Systems chronologisch, d. h. nach dem Studienzeitraum, geordnet.

Abweichend vom oben beschriebenen Vorgehen⁶ wurden die Publikationen zum *ereignisfreien* und / oder zum *progressionsfreien Überleben* von Kindern mit Hirntumoren erst nach Studien und dann chronologisch geordnet.

Darüber hinaus fanden sich in den Publikationen in Abhängigkeit von der Fragestellung der Studien verschiedene Straten, z. B. Erkrankungsstadien, Behandlungsgruppen. Diese Straten wurden, sofern sie für die Ergebnisdarstellung relevant waren, beschrieben.

Patientenrelevanter Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*

Dieser Endpunkt wurde anhand der Publikationen zu TOS beschrieben und tabellarisch dargestellt. Zu den *therapiebedingten Todesfällen* wurden auch infektionsbedingte Todesfälle und Todesfälle durch das Tumorlyse-Syndrom gezählt. Für die Aufnahme einer Publikation zu diesem Endpunkt in den Bericht war es erforderlich, dass die Autoren ihren Endpunkt

⁶ Die Gruppe der Hirntumoren unterscheidet sich grundlegend von Leukämien und malignen Lymphomen. Bei Hirntumoren ist das Alter bei Ersterkrankung (siehe HIT SKK-Studie) oder die Tumorklassifikation (z. B.: Ponsgliome) bedeutsamer als die Tumorphistologie.

definiert hatten bzw. in der Publikation eine Referenz zur Definition angaben (siehe EFS). Diese Selektion war notwendig, weil bei der Volltextsichtung unterschiedlich bezeichnete Endpunkte (z. B.: treatment related mortality, toxic death usw.) identifiziert wurden. Sie waren nicht immer definiert, sodass eine Interpretation der Daten oder ein Vergleich schwierig bzw. nicht möglich war. Darüber hinaus musste ein Nenner (eine Bezugsgröße), auf den die Zahl der *therapiebedingten Todesfälle* bezogen werden konnte, vorhanden sein.

Die Studienpublikationen wurden zunächst nach Erkrankungen und Studien gruppiert und dann chronologisch, d. h. nach dem Studienzeitraum, geordnet.

Nach der Sichtung der Literatur zur deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung sollte ein Benchmarking mit internationalen vergleichbaren Studien erfolgen. Nach ihnen wurde gezielt gesucht. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

Die Patienten sollten, die Alters- und Geschlechtsverteilung betreffend, vergleichbar sein und dasselbe Krankheitsbild vorweisen. Auch prognostische Faktoren, Krankheitsphasen und klinisches Setting sollten vergleichbar sein. Die Diagnosezeiträume sollten ähnlich sein, damit die Unterschiede in den Ergebnissen von Studien nicht durch die Verbesserung der Behandlungsmethoden bzw. der supportiven Therapie im zeitlichen Verlauf zu erklären waren. Um einen Vergleich vorzunehmen, sollten die Endpunkte vergleichbar definiert und die Beobachtungszeiträume ähnlich sein.

Patientenrelevanter Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zu diesem Endpunkt wurden Publikationen in den Bericht aufgenommen, die die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei krebserkrankten Kindern, wie unter 4.1.1 beschrieben, darstellten. Voraussetzung für die Aufnahme in den Bericht war, dass die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* mit einem validierten Instrument erhoben worden war.

Nach der Sichtung der Literatur zur deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung sollte ein Benchmarking mit internationalen vergleichbaren Studien erfolgen. Nach ihnen wurde gezielt gesucht. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

Die Patienten sollten, die Alters- und Geschlechtsverteilung betreffend, vergleichbar sein und dasselbe Krankheitsbild vorweisen. Auch prognostische Faktoren, Krankheitsphasen und klinisches Setting sollten vergleichbar sein. Die Diagnosezeiträume sollten ähnlich sein, damit die Unterschiede in den Ergebnissen von Studien nicht durch die Verbesserung der Behandlungsmethoden bzw. der supportiven Therapie im zeitlichen Verlauf zu erklären waren. Um einen Vergleich vorzunehmen, sollten dieselben validierten Instrumente benutzt worden sein.

Patientenrelevanter Endpunkt *Schmerzen*

Zu dem patientenrelevanten Endpunkt *Schmerzen* wurden Publikationen zum Schmerzmanagement bei krebskranken Kindern, wie unter 4.1.1. und 4.4.1 beschrieben, aufgenommen. Voraussetzung für die Aufnahme einer Studie in den Bericht war, dass das Erhebungsinstrument standardisiert und validiert war. Dies galt insbesondere für Studien, in denen krebskranke Kinder selbst über ihre Schmerzen berichteten. Für den Fall, dass solche Studien nicht zu finden waren, sollte auf Fremdb Berichte zurückgegriffen werden.

Nach der Sichtung der Literatur zur deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung sollte ein Benchmarking mit internationalen vergleichbaren Studien erfolgen. Nach ihnen wurde gezielt gesucht. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

Insbesondere für Studien, in denen Kinder selbst zu *Schmerzen* berichteten, galt Folgendes: Die Patienten sollten, die Alters- und Geschlechtsverteilung betreffend, vergleichbar sein und dasselbe Krankheitsbild vorweisen. Auch prognostische Faktoren, Krankheitsphasen und klinisches Setting sollten vergleichbar sein. Die Diagnosezeiträume sollten ähnlich sein, damit die Unterschiede in den Ergebnissen von Studien nicht durch die Verbesserung der Behandlungsmethoden bzw. der supportiven Therapie im zeitlichen Verlauf zu erklären waren. Um einen Vergleich vorzunehmen, sollten dieselben validierten Instrumente zur Schmerzerhebung benutzt worden sein.

Für Studien, die Fremdb Berichte darlegten, sollten die befragten Personen ähnlich und das Setting vergleichbar sein. Um einen Vergleich vorzunehmen, sollte dasselbe valide Instrument benutzt worden sein.

Patientenrelevanter Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Zu diesem Endpunkt wurden Studien gesucht, die verschiedene Langzeitfolgen berichteten. Die Publikationen wurden nach Langzeitfolgen gruppiert und chronologisch dargestellt. Für die Aufnahme in den Bericht war es notwendig, dass die Zielgrößen definiert waren und / oder dass validierte Erhebungsinstrumente benutzt wurden und / oder dass Referenzwerte, z. B.: bei psychologischen Tests, angegeben wurden.

Neben absoluten und relativen Häufigkeiten wurden bei der Langzeitfolge *Entwicklung von Zweittumoren* das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) [46] und das absolute Exzessrisiko berücksichtigt. Das absolute Exzessrisiko entspricht dem sogenannten attributiven Risiko [47] eines Kindes, das bereits an Krebs erkrankt ist, erneut an einem Malignom zu erkranken im Vergleich zu einem Kind ohne Krebsdiagnose.

Für Rezidive / Rückfälle und Zweittumoren wurde darüber hinaus die kumulative Inzidenz in den Bericht aufgenommen.

Nach der Sichtung der Literatur zur deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung sollte ein Benchmarking mit internationalen vergleichbaren Studien erfolgen. Nach ihnen wurde gezielt gesucht. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

Die Fragestellungen der Studien sollten ähnlich sein. Die in den Vergleich eingeschlossenen Patienten sollten, die Alters- und Geschlechtsverteilung betreffend, vergleichbar sein und dasselbe Krankheitsbild aufweisen. Auch prognostische Faktoren, Krankheitsphase und klinisches Setting sollten vergleichbar sein. Die Diagnose- und Beobachtungszeiträume (im Berichtsplan als Zeiträume der Datenerhebung angegeben) sollten ähnlich sein. Um einen Vergleich vorzunehmen, sollten die Endpunkte vergleichbar definiert sein.

Des Weiteren sollten die angewandten statistischen Verfahren gleich sein, damit die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Studien nicht wesentlich durch die gewählten Verfahren verursacht wurden.

Zielgröße Informationen zu Standards und Leitlinien

Diese Zielgröße gibt Auskunft über die bestehenden Standards der medizinischen Versorgung (medizinische Standards, im Bericht Versorgungsstandards genannt). Unter einem *medizinischen Standard* versteht die Deutsche Gesellschaft für Medizinrecht e. V. Folgendes: „... Der medizinische Standard gibt den jeweils aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand unter Berücksichtigung praktischer Erfahrungen und professioneller Akzeptanz wieder. Er wird aus einzelnen Forschungsergebnissen, Lehrmeinungen und institutionalisierten Expertenkommissionen gewonnen und ist niedergelegt in Originalpublikationen, wissenschaftlichen Übersichtsarbeiten und Lehrbüchern ... Dieser Standard kennzeichnet den Maßstab für medizinische Behandlungsabläufe, der sowohl für das ärztliche Berufsrecht, das Arzthaftungsrecht und die strafrechtliche Verantwortlichkeit als auch im sozialrechtlichen Behandlungsverhältnis gleichermaßen gilt, vgl. § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V ... Leitlinien sind in einem systematischen Konsensusfindungsverfahren entwickelte Orientierungshilfen für eine angemessene medizinische Vorgehensweise bei bestimmten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und dienen damit verschiedenen Steuerungszwecken. Sie verfolgen in erster Linie die Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung in der ärztlichen Berufspraxis ... Nur die aktuellen Regeln der Medizin bestimmen für spezifische ärztliche Maßnahmen den jeweiligen medizinischen Standard. Diese Regeln können sich in Leitlinien wieder spiegeln. Dies sollte für Leitlinien vermutet werden, die nach den Kriterien für S3-Leitlinien und in Clearing-Verfahren aufgestellt wurden sowie laufend aktualisiert werden ...“[48].

Nach der Sichtung der in der Recherche identifizierten Leitlinien, Empfehlungen der Tumorzentren und der Fachgesellschaften wurde in einem ersten Schritt geprüft, welche Standards es überhaupt in der pädiatrischen Hämato-Onkologie in Deutschland gibt. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Leitlinien entsprechend der o. g. Definition evidenzbasiert

sind bzw. ob bei der Erstellung der Empfehlung eine Systematik angewandt wurde⁷. Nur die Inhalte evidenzbasierter Leitlinien (Versorgungsstandard) wurden dargestellt.

In der Regel geben Leitlinien die „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ [49] vor, in denen Versorgungsstandards umgesetzt werden. In der pädiatrischen Hämato-Onkologie werden die Versorgungsstandards bevorzugt in den Therapieoptimierungsstudien und nur in verkürzter Version in den Leitlinien abgebildet.

Dies wird durch die folgende Definition deutlich. Auf der Internetseite „kinderkrebsinfo.de“ der GPOH wird zu Therapiestudien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie ausgeführt: „Die Therapieoptimierungsstudien sind nicht zu vergleichen mit Arzneimittelstudien, bei denen es um die Einführung von neuen Medikamenten geht! Sie dienen in erster Linie einer qualitativ hochwertigen, einheitlichen und optimalen Diagnostik und Behandlung, die durch Veränderungen in Teilbereichen und / oder für bestimmte Risikogruppen verbessert werden soll. Ein Instrument dazu ist die Dokumentation, die neben der Auswertung von wissenschaftlichen Fragestellungen auch zur Erfahrung der Ergebnisqualität beiträgt. Mit der Durchführung von 23 Therapieoptimierungsstudien werden alle wesentlichen im Kindes- und Jugendalter vorkommenden Tumorerkrankungen und Leukämien erfasst ... Das bedeutet, dass die Therapieoptimierungsstudien ein wirksames Instrument zur Verbesserung, zur Erfassung und zur Kontrolle der Ergebnisqualität sind. Durch die enge Vernetzung und Zusammenarbeit innerhalb der Therapieoptimierungsstudien in der Kinderkrebsheilkunde wird ein hoher Standard gehalten und weiter entwickelt.“ [50].

Leitlinien werden als „systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten über die angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen“ beschrieben. Sie sind darauf ausgerichtet, „die Qualität der Versorgung zu verbessern“ [49]. Demnach sind Leitlinien und TOS auf dasselbe Ziel, nämlich die Verbesserung der Versorgungsqualität, ausgerichtet. Deshalb sollte ein hoher Anteil krebskranker Kinder in Therapieoptimierungsstudien bzw. nach evidenzbasierten Leitlinien behandelt werden.

In einem weiteren Schritt wurde folglich anhand der Partizipationsraten an TOS festgestellt, ob die gegebenen Versorgungsstandards in den Versorgungsalltag umgesetzt werden. Diese Raten dienen hier als Surrogate für Prozessindikatoren. Dieses Vorgehen wurde gewählt, weil es keine Indikatoren für die Prozessqualität gemäß dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) oder der Agency for Health Research and Quality (AHRQ) (siehe 4.4) für die pädiatrische Hämato-Onkologie in Deutschland gibt. Für diesen Fall empfohlen Field

⁷ Der Begriff „Evidenzbasierung“ bezieht sich auf das methodische Vorgehen der Leitlinienersteller. Evidenzbasiert bedeutet hier, dass die Leitlinie systematisch entwickelt und das Vorgehen bei der Erstellung der Leitlinie transparent, z. B. in einem Methodenreport, dargestellt wurde. Auch wenn davon ausgegangen wird, dass das Risiko einer systematischen Verzerrung (eines Bias) bei „nicht evidenzbasierten“ Leitlinien bzw. deren Empfehlungen höher ist als bei methodisch hochwertigen, wird zur inhaltlichen Qualität der Leitlinien bzw. ihrer Empfehlungen mit der Bezeichnung „nicht evidenzbasiert“ keine Aussage getroffen.

und Lohr [51] bereits 1990: „Performance measures (provisional) are methods or instruments to estimate or monitor the extent to which the actions of a health care practitioner or provider conform to practice guidelines, medical review criteria, or standards of quality.“

An der Anhörung wurde die zentrale Begutachtung / Referenzbegutachtung zytologischer, histologischer, zytogenetischer oder immunologischer Präparate als Surrogat für einen weiteren „Qualitätsindikator“ in den Bericht aufgenommen. Die zentrale Begutachtung / Referenzbegutachtung dient der Diagnosesicherheit und stellt einen Teilbereich der Qualitätssicherung innerhalb der TOS dar. Publikationen zu den Studien der GPOH wurden ausgewählt und an diesen Beispielen der Anteil der zentralen Begutachtung / Referenzpathologie beschrieben. Lagten keine quantitativen Angaben vor, so wurden qualitative Angaben in den Bericht aufgenommen. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach folgenden Kriterien: (1) Es waren Angaben zur zentralen Referenzbegutachtung vorhanden. (2) Die Publikation berichtete über einen längeren Zeitraum und / oder möglichst viele Patienten.

Die im Rahmen der systematischen Recherche gefundenen Leitlinien, Empfehlungen der Tumorzentren und der Fachgesellschaften wurden in drei Tabellen aufgelistet. Ihre Inhalte wurden nicht ausführlich dargelegt, wenn die Bewertung *nicht evidenzbasiert* lautete. Die Partizipationsraten wurden ebenfalls in Tabellen, stratifiziert nach Krankheitsbildern, beschrieben.

Für evidenzbasierte deutsche Leitlinien wurde gezielt nach vergleichbaren internationalen Leitlinien gesucht.

Zielgröße: besondere Merkmale der Strukturqualität

Die Gliederung der Zielgröße orientierte sich am Dokument „Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten“.

Die durch die systematische Literaturrecherche identifizierten narrativen Reviews und Studien, die Angaben zu Strukturmerkmalen machten, wurden entsprechend der Gliederung thematisch zusammengefasst und beschrieben. Querschnittstudien, die gezielt Strukturmerkmale untersucht hatten, wurden methodisch bewertet, tabellarisch dargestellt und beschrieben.

Nach der Sichtung der Literatur zur deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung sollte ein Benchmarking für valide deutsche Angaben zu Strukturmerkmalen erfolgen. Nach vergleichbaren internationalen Publikationen wurde gezielt gesucht. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

Die Publikation sollte evidenzbasiert sein (siehe Fußnote 7). Die Fragestellungen der Untersuchungen, der Studientyp, und das Setting sollten vergleichbar sein.

Zielgröße: *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*

Die narrativen Reviews und Studien, die Angaben zu diesen Strukturmerkmalen machten, wurden thematisch zusammengefasst und beschrieben. Querschnittstudien, die Angaben zu dieser Zielgröße machten, wurden methodisch bewertet, tabellarisch dargestellt und beschrieben. Die Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen wurde mithilfe der Schriftenreihe der DRVVB in Tabellen dargestellt.

Nach der Sichtung der Literatur zur deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung sollte ein Benchmarking für valide deutsche Angaben zur Zielgröße erfolgen. Nach vergleichbaren internationalen Publikationen wurde gezielt gesucht. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

Die Publikation sollte evidenzbasiert sein (siehe Fußnote 7). Die Fragestellungen der Untersuchungen, der Studientyp und das Setting sollten vergleichbar sein.

4.4.1 Charakterisierung der Publikationen einschließlich Studien

Die Charakteristika der Datenquellen für die offiziellen Statistiken wurden angegeben. Danach wurden die Studiendesigns für Therapieoptimierungsstudien, Kohortenstudien und Querschnittstudien und die Charakteristika der Studienpopulationen, stratifiziert nach Zielgrößen und innerhalb der Zielgrößen nach Krankheitsbildern und, soweit möglich, nach Remissionsstatus, nach Komorbidität, nach histologischer Subgruppe dargestellt. Abweichend von dieser Reihenfolge wurden bei dem patientenrelevanten Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* nach Art der Langzeitfolge stratifiziert.

Auf eine Gegenüberstellung von Prüflinterventionen wurde verzichtet, weil es sich bei dem vorliegenden Bericht nicht um eine Nutzenbewertung einzelner medikamentöser oder nichtmedikamentöser Verfahren handelt. Der Fokus des Berichts lag vor allem auf den Endpunkten / Zielgrößen, um mit ihrer Hilfe die Ausgangslage (Ist-Zustand der Versorgung) für die qualitätsverbessernden Maßnahmen (Strukturvereinbarung) [2] zu beschreiben.

Die unter 4.1.1 genannte Zielpopulation musste in den durch die Recherche identifizierten Publikationen mindestens zu 80 % repräsentiert sein, damit die Ergebnisse in den Bericht aufgenommen wurden. Wenn die Ergebnisse einer Veröffentlichung nach Alter und / oder Krankheitsbild stratifiziert für die Zielpopulation des Berichts vorlagen, wurde die Publikation in die Auswertung eingeschlossen. Dabei war es irrelevant, wie hoch der Anteil der Zielpopulation des Berichts an der Studienpopulation war. Sofern eine potenziell relevante Veröffentlichung erkennbar weniger als 80 % der Zielpopulation des vorliegenden

Berichts betraf, wurde sie unter „Nicht E1“, d. h. entspricht nicht der Zielpopulation ausgeschlossen (siehe Tabelle 3). Wenn bei einer (potenziell) relevanten Publikation nicht zu erkennen war, wie hoch der Anteil der im Bericht vorgegebenen Zielpopulation war, wurde sie, sofern sie alle Einschluss- und kein Ausschlusskriterium erfüllte, in den Bericht aufgenommen.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Publikationen

Die Ergebnisse aller relevanten Publikationen wurden nach Endpunkten / Zielgrößen⁸, soweit möglich, nach Krankheitsbildern, Studiengruppen, Remissionsstatus, Komorbidität bzw. histologischer Subgruppe, soweit gegeben, gruppiert. Außerdem chronologisch geordnet und tabellarisch bzw. in Textform zusammengefasst.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan 2.0 vom 03.08.2007

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Die folgenden Änderungen ergaben sich während der Erstellung des Vorberichts:

Änderung der Informationsbeschaffung

Auf eine Recherche in den amerikanischen Datenbanken *PsycInfo* und *CINAHL* wurde verzichtet, weil eine allgemeine Recherche in den anderen im Berichtsplan vorgesehenen Datenbanken sehr umfangreich ausfiel und viele Treffer generierte. Nach Sichtung der sich daraus ergebenden Literatur wurde davon ausgegangen, dass die relevante Literatur zur deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung in der allgemeinen Recherche bereits identifiziert werden konnte. Weiterhin wurde angenommen, dass in *PsycInfo* und *CINAHL* keine zusätzlichen Publikationen, die deutsche pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Versorgung betreffend, zu finden wären.

Präzisierung des Vorgehens zum patientenrelevanten Endpunkt *Überleben*

Wegen fehlender Interpretierbarkeit nicht definierter Endpunkte, insbesondere kombinierter Endpunkte, wurden nur Publikationen in den Bericht eingeschlossen, bei denen die Endpunkte *ereignisfreies Überleben* bzw. *progressionsfreies Überleben* von der Studiengruppe definiert und angegeben worden waren. Ergänzend zu den 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden bei der Darstellung des *Überlebens (OS)* von Kindern mit Hirntumoren auch die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten angegeben. Darüber hinaus wurde für diesen Endpunkt auch die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit berichtet. Der Endpunkt *Überleben* wurde anhand der Daten des DKKR im zeitlichen Verlauf

⁸ Da es sich beim vorliegenden Bericht nicht um eine Nutzenbewertung handelt, wurden die Studienergebnisse nicht nach Prüfinterventionen gruppiert. Dort, wo der Endpunkt, z. B. *ereignisfreies Überleben*, für Therapiegruppen dargestellt worden war, wurden diese vorab beschrieben.

von 1980 bis 2004 dargestellt. Auf die Darstellung des *Überlebens (OS)* mittels Publikationen der GEKID wurde verzichtet, weil sie den vom Kinderkrebsregister veröffentlichten Ergebnissen exakt entsprachen.

Präzisierung des Vorgehens zum patientenrelevanten Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*

Der Anteil *therapiebedingter Todesfälle* wurde, wie im Berichtsplan vorgesehen, beschrieben. Wegen fehlender Interpretierbarkeit nicht definierter Endpunkte wurden auch hier nur Publikationen, bei denen der Endpunkt von der Studiengruppe definiert und diese Definition bzw. eine Referenz angegeben worden waren, in den Bericht eingeschlossen.

Patientenrelevanter Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Es wurde, wie im Berichtsplan beschrieben, vorgegangen.

Präzisierung des Vorgehens zum patientenrelevanten Endpunkt *Schmerzen*

Studien, in denen Kinder selbst über ihre Schmerzen berichteten, sollten in den Bericht eingehen. Darüber hinaus konnten auch Fremdberichte in den Bericht aufgenommen werden. Unter Fremdberichten wurden Befragungen anderer Personen, z. B. Eltern oder betreuender Krankenschwestern, zu Schmerzen bei krebserkrankten Kindern verstanden.

Präzisierung des Vorgehens zur Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien*

Sollte bei der Prüfung der Evidenzbasiertheit der deutschen Versorgungsstandards festgestellt werden, dass es sich um nicht evidenzbasierte Leitlinien und / oder Empfehlungen handelte, dann sollte auf ein Benchmarking mit internationalen Leitlinien / Empfehlungen verzichtet werden, weil bei nicht evidenzbasierten Versorgungsstandards die Gefahr einer systematischen Verzerrung der (Kern-)Empfehlungen hoch ist.

Besondere Merkmale der Strukturqualität

Es wurde, wie im Berichtsplan beschrieben, vorgegangen.

Strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation

Es wurde, wie im Berichtsplan beschrieben, vorgegangen.

Präzisierung des Vorgehens beim Benchmarking

Es wurde auf den Einsatz des Reviewpanels zur Beurteilung des internationalen Benchmarkings aus klinischer Sicht verzichtet [52], weil sich bereits nach der methodischen

Bewertung der Publikationen abzeichnete, dass ein Benchmarking sehr problematisch bzw. für die meisten Endpunkte / Zielgrößen nicht möglich war.

Die Gründe dafür waren die zahlreichen Kriterien, die für die einzelnen Endpunkte / Zielgrößen berücksichtigt werden mussten: dasselbe Krankheitsbild, ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung, ähnliche prognostische Faktoren, gleiche Krankheitsphasen und vergleichbares klinisches Setting, vergleichbare Diagnose- und Beobachtungszeiträume (im Berichtsplan als Zeiträume der Datenerhebung angegeben). Außerdem sollten, um ein Benchmarking vorzunehmen, die Endpunkte gleich oder vergleichbar definiert sein. Für die patientenrelevanten Endpunkte *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Schmerzen* sollten darüber hinaus gleiche Erhebungsinstrumente eingesetzt worden sein.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Es wurden keine methodischen Änderungen vorgenommen. Der Abschlussbericht wurde inhaltlich nach der Anhörung ergänzt. Die Begründung für die Ergänzungen befindet sich unter 3.2. und unter 5.1.7.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literatur- und Leitlinienrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literatur- und Leitlinienrecherche nach Publikationen in den bibliographischen Datenbanken, auf den Internetseiten der unter 4.2 angegebenen Organisationen und den Leitliniendatenbanken. Das Literatur- und Leitlinien-screening erfolgte gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien. Studien und narrative Reviews wurden ab dem Publikationsjahr 1995 und Leitlinien ab dem Jahr 2000 berücksichtigt.

Von 8420 Treffern der Primärrecherche blieben nach Dublettenbereinigung 5894 zur Titel- und Abstractsichtung. Im Rahmen der Nachrecherche wurde für 1733 Treffer eine Titel- und Abstractsichtung vorgenommen.

1523 als potenziell relevant eingestufte Volltexte der Primärrecherche sowie 23 als potenziell relevante betrachtete Volltexte der Nachrecherche wurden einer Volltextsichtung unterzogen. Schließlich wurden 184 Publikationen aus der Primärrecherche und zusätzlich 23 Artikel aus der Nachrecherche als relevant eingestuft und in den Bericht aufgenommen. Hinzu kamen 12 weitere Publikationen (DeStatis, DKKR, IARC, DRVB, Handsuche, Anschreiben der Studiengruppen und G-BA). Die Literaturrecherche zum Benchmarking ergab zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen: *therapiebedingte Todesfälle, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie, besondere Merkmale der Strukturqualität* sowie *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation* 1476 Abstracts. Alle Abstracts wurden gesichtet. 12 als potenziell relevant eingestufte Publikationen wurden einer Volltextsichtung unterzogen. Keiner der Artikel ging in die Ergebnisse ein. In 5 Fällen war der Ausschlussgrund „nicht E6“ und in 7 Fällen „nicht E3“ (siehe Tabelle 3).

Darüber hinaus fand sich beim Benchmarking zur Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* 1 britische Leitlinie, die zum Vergleich herangezogen wurde.

Folglich ergaben sich bei der Benchmarking-Recherche insgesamt 1476 Abstracts und 1 Leitlinie. Von den 13 als potenziell relevant eingestuften Publikationen dieser Recherche ging nur die britische Leitlinie in den Bericht ein.

Es waren insgesamt 220 Publikationen in den Vorbericht eingeschlossen worden. Darunter waren Artikel, die mehreren Endpunkten zugeordnet wurden.

Nach der Anhörung wurden 9 weitere Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit hochmalignen Hirntumoren (6 Artikel) und zu Strukturmerkmalen (3 Publikationen) in den Bericht bzw. in die Ergebnisdarstellung (siehe 3.2) aufgenommen. (Von den 6 Publikationen zu Hirntumoren waren 4 bereits in vorangegangenen Recherchen

identifiziert aber wegen einer fehlenden Zielgrößendefinition ausgeschlossen worden.) In den Abschlussbericht gingen insgesamt 245 Artikel (einschließlich der Mehrfachzuordnungen einzelner Publikationen zu verschiedenen Zielgrößen) ein.

Den einzelnen Endpunkten bzw. Zielgrößen wurden folgende Anzahlen von Publikationen zugeordnet:

- *Überleben: 77,*
- *therapiebedingte Todesfälle: 11,*
- *gesundheitsbezogene Lebensqualität: 1,*
- *Schmerzen: 2,*
- *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: 14,*
- *Informationen zu Standards und Leitlinien: 66 (einschließlich der britischen Leitlinie),*
- *besondere Merkmale der Strukturqualität: 48,*
- *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation: 26.*

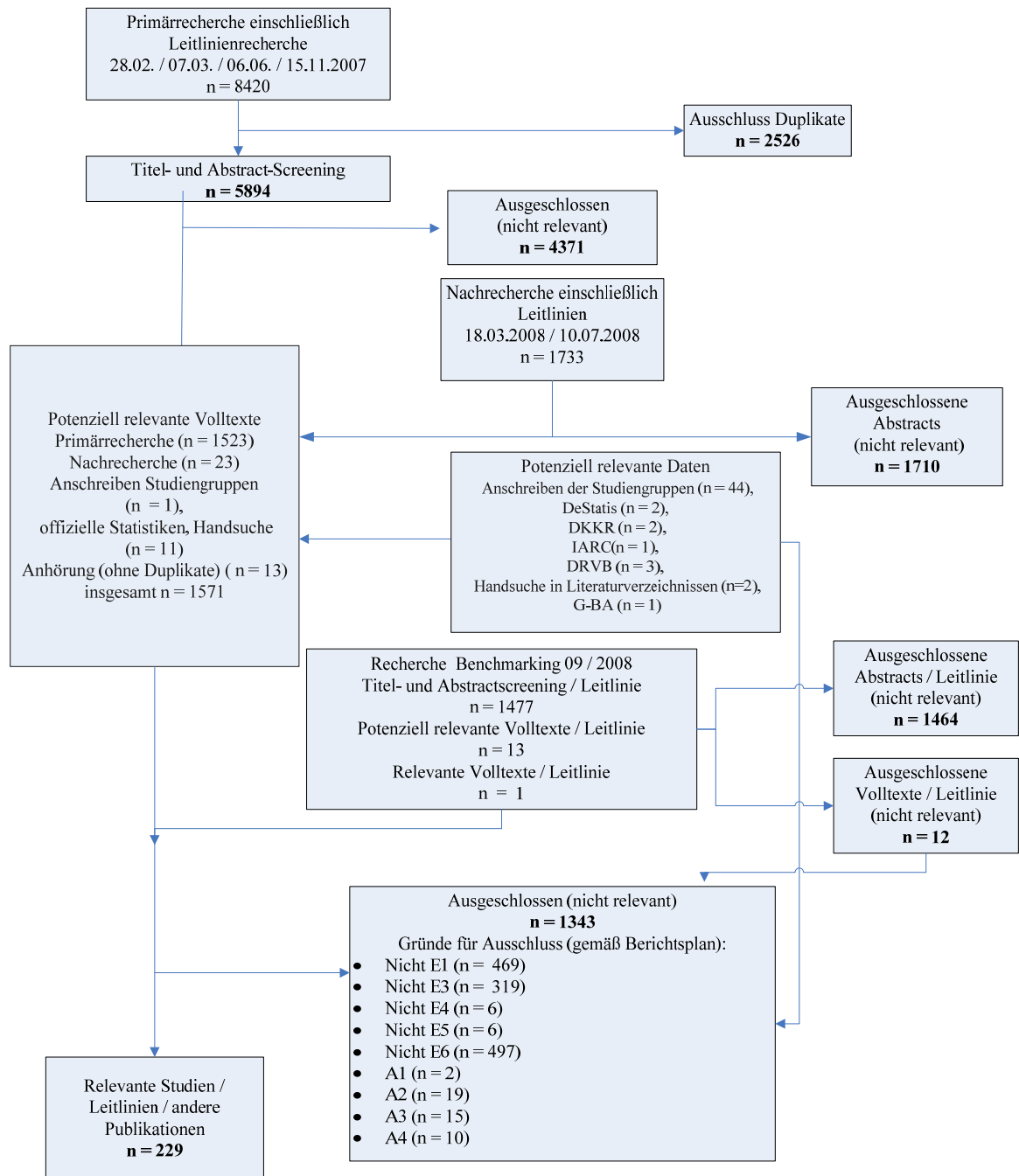


Abbildung 1: Ergebnis der systematischen Recherchen nach Publikationen in den Datenbanken, offiziellen Statistiken und Registern sowie das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

5.1.2 Anfragen an Studiengruppen der GPOH

Im April und Mai 2007 wurden 17 Studiengruppen einschließlich des HIT Strahlentherapie Referenzzentrums⁹ und der psychosozialen Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH) angeschrieben und um Informationen zu ihren Studien gebeten. Alle bis auf eine Gruppe haben geantwortet. Insgesamt ergaben sich so weitere 44 Publikationen, die in der Literaturrecherche nicht identifiziert worden waren.

41 Artikel [53-93] (93,2 %) verletzten die Einschlusskriterien bzw. erfüllten ein Ausschlusskriterium (siehe Anhang B). Darunter waren 5 Publikationen (11,4 %) [55,57,68,71,75], die die Versorgungsqualität im Ausland beschrieben und nicht für die Darstellung der deutschen Versorgungsqualität herangezogen wurden.

Drei weitere potenziell relevante Artikel (6,8 %) konnten deutschen Studien zugeordnet werden. Zwei davon [94,95] wurden nach Volltextprüfung ausgeschlossen. Die dritte Publikation [96] wurde der Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* zugeordnet und eingeschlossen. Insgesamt konnte somit 1 von 44 Publikationen aus Anfragen, die in der Literaturrecherche nicht identifiziert worden waren, berücksichtigt werden.

5.1.3 Recherche in offiziellen Statistiken

Auf der Internetseite des DeStatis wurden die aktuellen Bevölkerungszahlen (1 Publikation [97]) und die Todesursachenstatistik (1 Publikation [98]) für das Jahr 2006 am 22.08.2008 recherchiert. Die Mortalität wurde unter 5.3.1.1 beschrieben.

Auf der Internetseite des DKKR wurde am 15.06.2007 und am 17.07.2008 der aktuelle Jahresbericht (1 Publikation [8]) gefunden. Informationen zu den Partizipationsraten an TOS wurde am 31.07.2007 und am 18.07.2008 (1 Publikation [99]) identifiziert. Die Daten gingen unter 1.2.2 und 5.3.6.2 ein.

Auf der Internetseite der IARC wurden die Daten des ACCIS-Projekts am 17.07.2007 recherchiert (1 Publikation)[100]. Der internationale Vergleich wurde unter 5.3.1.3 dargestellt.

Auf der Internetseite der DRVVB wurde am 22.06.2007 die Schriftenreihe zur Rehabilitation gefunden (3 Publikation [33,101,102]). Die Daten zur Inanspruchnahme wurden unter 5.3.8.6 beschrieben.

⁹ Referenzzentrum für Strahlentherapie bei Hirntumoren

5.1.4 Handsuche in Literaturverzeichnissen

Es wurde eine internationale Publikation zu einer eingeschlossenen deutschen Studie und das Handbuch zu Schmerzen bei Kindern im Literaturverzeichnis in 1 deutschen Publikation identifiziert (2 Publikationen [103,104]).

5.1.5 Anfrage beim Kinderkrebsregister

Die schriftliche Anfrage an das Deutsche Kinderkrebsregister nach aktuellen Inzidenzen von Zweittumoren blieb unbeantwortet, sodass auf die bereits publizierte Literatur zur Beschreibung der Inzidenzen von Zweittumoren zurückgegriffen wurde.

5.1.6 Recherche in den vom G-BA übermittelten Unterlagen

Anstelle einer Auftragskonkretisierung wurden vom G-BA ergänzende Unterlagen zur Strukturvereinbarung übermittelt. Diese wurden im September 2007 auf relevante Information zu den Zielgrößen, insbesondere zu *besonderen Merkmalen der Strukturqualität* und *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*, geprüft. Die Gliederung der Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität* orientierte sich an der Strukturvereinbarung (1 Publikation [2]).

5.1.7 Informationen aus der Anhörung

Zusätzliche Informationen aus den Stellungnahmen zum Vorbericht bzw. aus der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen wurden in den Abschlussbericht aufgenommen.

- Literaturangaben bzw. Literatur der Studiengruppe „hochmaligne Hirntumoren“ wurden für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben* zur Verfügung gestellt. Zu diesem Endpunkt wurden nach der Anhörung 14 Publikationen geprüft und die Ergebnisse von 6 Artikeln in den Bericht aufgenommen [15-20]. 4 von 6 Publikationen waren durch die Literaturrecherche bereits identifiziert aber von der Ergebnisdarstellung im Vorbericht ausgeschlossen worden. Es hatten keine bzw. unzureichende Zielgrößendefinition vorgelegen [15-18]. 1 Studie wurde im April 2008 veröffentlicht [19]. Dieser Termin lag nach der letzten Literaturrecherche zum Vorbericht (März 2008). Eine vorherige Online-Publikation dieser Studie (Januar 2008) wurde im Rahmen der Literaturrecherche nicht identifiziert, weil die Publikation erst im Juni 2008 in die Datenbank MEDLINE (Ovid) aufgenommen wurde. 1 weitere Publikation, die von einer Fachzeitschrift angenommen aber am 20.07.2009 noch nicht in MEDLINE (PubMed) enthalten war, wurde in den Abschlussbericht aufgenommen [20]. In den Publikationen aus 2008/2009 waren die Zielgrößendefinitionen der HIT-GBM-Studie vorhanden, sodass die zuvor im Vorbericht wegen der fehlenden Zielgrößendefinition ausgeschlossenen Artikel im Abschlussbericht berücksichtigt werden konnten.

- Es wurden Angaben zur Häufigkeit der Durchführung einer zentralen Begutachtung innerhalb der Studien von der GPOH zur Verfügung gestellt. Diese Angaben gingen unter *Informationen zu Standards und Leitlinien* in den Bericht ein. Der Vorschlag, die zentrale Begutachtung als Qualitätskriterium in den Bericht aufzunehmen, wurde im Stellungnahmeverfahren gemacht und in der wissenschaftlichen Erörterung am 12.05.2009 diskutiert.
- Es wurde Literatur zur Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität* zur Verfügung gestellt [22]. Dabei handelte es sich um eine Untersuchung des KPOH und des WIAD, die als Buch veröffentlicht worden war. Eine Teilpublikation zu dieser Untersuchung aus einer Fachzeitschrift war in der Literaturrecherche identifiziert worden und bereits im Vorbericht enthalten [23].
- Literatur der PSAPOH wurde für die Zielgröße *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation* zur Verfügung gestellt [24,25]. Diese Veröffentlichungen waren in einer Fachzeitschrift, dem PSAPOH Journal, erschienen bzw. auf einem Kongress, SIOP-Tagung 2008, vorgestellt worden. Die o. g. Zeitschrift und die Abstracts der Tagung waren in den einschlägigen Literaturdatenbanken (siehe 4.2.1) nicht gelistet. Deshalb wurde die Publikation in den Literaturrecherchen zum Vorbericht nicht identifiziert [24].

5.1.8 Resultierender Studienpool

Nach dem Screening der in den Recherchen gefundenen Publikationen, dem Sichten der Volltexte und dem Einschluss epidemiologischer Daten aus offiziellen Statistiken, der Artikel der Studiengruppen, der G-BA-Unterlagen und der Publikationen aus der Anhörung wurden 245 Publikationen (einschließlich Mehrfachzuordnungen) in den Abschlussbericht eingeschlossen.

Im Folgenden wird eine tabellarische Übersicht über die in den Bericht eingeschlossenen offiziellen Statistiken, Studien, Leitlinien und Empfehlungen und weitere Publikationen gegeben.

In Tabelle 8 bis Tabelle 18 finden sich die eingeschlossenen Publikationen zu den ersten 5 patientenrelevanten Endpunkten.

Die zur Beschreibung der Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* eingeschlossenen Leitlinien, Empfehlungen der Tumorzentren und Fachgesellschaften befinden sich in Tabelle 90, Tabelle 91, Tabelle 93 und Tabelle 94.

Die zur Beschreibung der Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität* eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 97 aufgelistet.

Die zur Beschreibung der Zielgröße *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation* eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 103 aufgelistet.

Die ausgeschlossenen Publikationen finden sich unter Angabe des Ausschlussgrundes im Anhang C.

5.1.8.1 Eingeschlossene Publikationen offizieller Statistiken

Tabelle 8: Eingeschlossene Publikationen offizieller Statistiken

Daten	betreffender Zeitraum	Herausgeber
Bevölkerungszahlen [97]	2006	DeStatis
Todesursachenstatistik [98]	2006	DeStatis
Überlebenswahrscheinlichkeiten [8]	1980–2004	DKKR
Partizipationsraten [99]	2007	DKKR
internationaler Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten (ACCIS-Projekt) [100,105]	Tumorerfassung in den europäischen Krebsregistern: 1978–1997 Datenerhebung im ACCIS-Projekt: 2000–2002	IARC
Inanspruchnahme von medizinischen Rehabilitationsleistungen [33]	2005	DRVB

5.1.8.2 Eingeschlossene Publikationen zu Studien, Leitlinien, Empfehlungen und narrativen Reviews**Patientenrelevanter Endpunkt *Überleben***

Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Registerdaten)

Tabelle 9: Eingeschlossene Publikationen zu *Überleben (OS)* krebskranker Kinder

Studiengruppe	Autoren
Deutsches Kinderkrebsregister	Kaatsch et al. 2001 [39]
IARC (ACCIS-Projekt)	Steliarova-Foucher et al. 2006 [100,105]

Akute lymphoblastische Leukämie (Therapieoptimierungsstudien)

Tabelle 10: Eingeschlossene Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
ALL-BFM-81, -83, -86	Dördelmann et al. 1998 [106]
ALL-BFM-81, -83, -86, -90	Dördelmann et al. 1998 [107]
ALL-BFM-81, -83, -86, -90	Schrappé et al. 2000 [108]
ALL-BFM-86, -90, -95	Mörnicke et al. 2005 [109]
ALL-BFM-90	Schrappé et al. 2000 [110]
ALL-BFM-90	Lauten et al. 2001 [111]
ALL-BFM-90, -95	Schrauder et al. 2006 [112]
ALL-BFM-90	Welte et al. 1996 [113]

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]
ALL-Rez-BFM-Studien ^a	Borgmann et al. 1995 [115]
ALL-Rez-BFM-Studien ^a	Borgmann et al. 1995 [116]
ALL-Rez-BFM-Studien ^a	Borgmann et al. 1997 [117]
ALL-Rez-BFM-83, -85, -87, -90, -95, -96	Borgmann et al. 2008 [118]
ALL-Rez-BFM-83, -85, -87, -90, -95, -96	Borgmann et al. 2003 [119]
ALL-Rez-BFM-87	Einsiedel et al. 2005 [120]
ALL-Rez-BFM-87, -90	Beyermann et al. 1996 [121]
ALL-Rez-BFM-87, -90	Beyermann et al. 1997 [122]
COALL-82, -85, -89, -92	Harms et al. 2000 [123]
COALL-85, -89	Janka-Schaub et al. 1996 [124]
COALL-92	Escherich et al. 2007 [125]
COALL-92	Harms et al. 2003 [126]
ALL-BFM-90 und CoALL-05-92	Schlieben et al. 1996 [127]
a: keine weiteren Angaben	

Akute myeloische Leukämie (Therapieoptimierungsstudien)

Tabelle 11: Eingeschlossene Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
AML-BFM-78, -83, -87, -93	Creutzig et al. 2005 [128]
AML-BFM-83, -87	Creutzig et al. 1999 [129]
AML-BMF-87	Creutzig et al. 1995 [130]
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2001 [131]
AML-BFM-87, -93	Creutzig et al. 2001 [132]
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2004 [133]
AML-BFM-98	Creutzig et al. 2006 [134]
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2005 [135]
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]
AML-BFM-93	Mann et al. 2001 [137]
AML-BFM-87, -93, -98	Reinhardt et al. 2002 [138]
AML-BFM-Rez-97	Reinhardt et al. 2002 [139]
AML-BMF-93, -98, AMLCG 92/99, AMLSG HD 93/98A	Creutzig et al. 2008 [21]

Non-Hodgkin-Lymphome (Therapieoptimierungsstudien)

Tabelle 12: Eingeschlossene Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
NHL-BFM-86, -90, -95	Mann et al. 2007 [137]
ALL / NHL-BFM-86	Reiter et al. 1995 [140]
NHL-BFM-86, -90, -95	Burkhardt et al. 2005 [141]
NHL-BFM-86, -90, -95	Salzburg et al. 2007 [142]
NHL-BFM-90	Reiter et al. 1999 [143]
NHL-BFM-95	Woessmann et al. 2005 [144]
NHL-BFM-86, -90	Neth et al. 2000 [145]
NHL-BFM-90	Reiter et al. 2000 [146]
NHL-BFM-90	Grenzebach et al. 2001 [147]
NHL-BFM-95	Burkhardt et al. 2006 [148]
NHL-BFM-86, -90, -95	Seidemann et al. 2003 [149]
NHL-BFM-90	Seidemann et al. 2001 [150]

Morbus Hodgkin (Therapieoptimierungsstudien)

Tabelle 13: Eingeschlossene Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit M. Hodgkin

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
DAL-HD-90	Schellong et al. 1999 [151]
DAL-HD-90	Dieckmann et al. 2003 [152]
GPOH-HD-90, -95	Claviez et al. 2005 [153]
GPOH-HD-95	Dörffel et al. 1998 [154]
ST-HD-86	Schellong et al. 2005 [155]

Hirntumoren (Therapieoptimierungs- und Kohortenstudien)

Tabelle 14: Eingeschlossene Publikationen zum *ereignis- bzw. progressionsfreien Überleben* von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
MAKEI-83, -86, -89	Bamberg et al. 1999 [156]
MAKEI-89	Calaminus et al. 2004 [157]
HIT-SKK-87, -92	Timmermann et al. 2005 [158]
HIT- SKK-87, -92	Timmermann et al. 2006 [159]
HIT 88/89	Kühl et al. 1998 [160]
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2002 [161]
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2000 [162]
HIT 91	Wolff et al. 2002 [15]
n. g.	Rutkowski et al. 2005 [163]
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2000 [16]
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2002 [17]
HIT-GBM-Studie	Wolff et al 2008 [19]
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2009 [20]
HIT-GBM-Studie	Kramm et al. 2006 [18]
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2000 [164]
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2004 [165]
KRANIOPHARYNGEOM 2000 (Kohortenstudie)	Müller et al. 2004 [166]
KRANIOPHARYNGEOM 2000 (Kohortenstudie)	Müller et al. 2006 [167]
KRANIOPHARYNGEOM 2000 (Kohortenstudie)	Müller et al. 2008 [168]

Patientenrelevanter Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*

Akute lymphoblastische und akute myeloische Leukämie sowie Non-Hodgkin-Lymphome (Therapieoptimierungsstudien)

Tabelle 15: Eingeschlossene Publikationen zu *therapiebedingten Todesfällen*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
ALL-BFM-95	Grigull et al. 2003 [169]
COALL-06-97	Graubner et al. 2008 [170]
AML-BFM-78 bis -93	Creutzig et al. 2005 [128]
AML-BFM-83, -87	Creutzig et al. 1999 [129]
AML-BFM-93, -98; AMLCG-92, -99; AMLSG HD-93, -98A	Creutzig et al. 2008 [21]
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2003 [171]
AML-BFM-93	Lehrnbecher et al. 2004 [172]
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2004 [173]
AML-BFM-98	Creutzig et al. 2006 [134]
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]
NHL-BFM-90, -95	Seidemann et al. 1998 [174]

Patientenrelevanter Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Kraniopharyngeome

Tabelle 16: Eingeschlossene Publikation zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* (Kohortenstudie)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2005 [175]

Patientenrelevanter Endpunkt *Schmerzen*

An Krebs erkrankte Kinder

Tabelle 17: Eingeschlossene Publikationen zu *Schmerzen* (Querschnittstudien)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen
n. g.	Zernikow et al. 2002 [176]
n. g.	Ljungman et al. 1996 [103]

Patientenrelevanter Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Akute lymphoblastische und akute myeloische Leukämie, M. Hodgkin, Hirntumoren und Krebserkrankungen (Kohortenstudien und TOS)

Tabelle 18: Eingeschlossene Publikationen zu *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Art der Langzeitfolge
HIT 91	Dörr et al. 1996 [177]	auxologische Langzeitfolgen
ALL-BFM-81, -83 und COALL-80/82	Hertzberg et al. 1997 [178]	zentralnervöse Langzeitfolgen
ALL-BFM-81, -83	Überall et al. 1997 [179]	zentralnervöse Langzeitfolgen
AML-BFM-87	Reinhardt et al. 2002 [180]	zentralnervöse Langzeitfolgen
HD-90	Gerres et al. 1998 [181]	endokrine Langzeitfolgen
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2007 [182]	kardiale Langzeitfolgen
ALL-BFM-81, -83, -86	Dördelmann et al. 1998 [106]	Rückfälle
ALL-BFM-90	Schrapppe et al. 2000 [110]	Rückfälle / Todesfälle
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]	Rückfälle
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	Rückfälle / Todesfälle / Entwicklung von Zweittumoren
DAL HD-78, -82, -85, -87	Schellong et al. 1997 [183]	Entwicklung von Zweittumoren
DAL HD-78, -82, -85, -87, -90	Schellong et al. 2004 [184]	Entwicklung von Zweittumoren / Todesfälle
ALL-BFM-79, -81, -83, -86, -90	Löning et al. 2000 [185]	Entwicklung von Zweittumoren
Kinderkrebsregister	Westermeier et al. 1998 [186]	Entwicklung von Zweittumoren

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Statistiken und Studien

5.2.1 Grundlagen und Charakteristika der Datenquellen der offiziellen Statistiken

Die offiziellen Statistiken entstammen, wie unter 4.2 angegeben, dem DeStatis, dem DKKR, der IARC und der DRVb.

Statistisches Bundesamt (DeStatis)

Das DeStatis ist gemäß dem Gesetz über die Statistik für Bundeszwecke eine selbständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministers des Inneren. Sie hat die Aufgabe, laufende Daten über Massenerscheinungen zu erheben, zu sammeln, aufzubereiten, darzustellen und zu analysieren. Es gelten die Grundsätze der Neutralität, Objektivität und wissenschaftlichen Unabhängigkeit [41].

Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR)

Das Kinderkrebsregister ist ein flächendeckendes, bundesweites epidemiologisches Morbiditätsregister, das 1980 auf Initiative der pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaft gegründet wurde und die international anerkannten Qualitätskriterien für Krebsregister erfüllt. Das Register wird ohne eigene gesetzliche Grundlage, basierend auf dem Datenschutzgesetz geführt, d. h., dass die Einwilligung der Erziehungsberechtigten bzw. des Patienten (meist ab dem 16. Lebensjahr) zur Erfassung im Register vorliegen muss. Die Vollständigkeit der Erfassung liegt bei ca. 95 %, was internationalen Standards entspricht [187].

International Agency for Research on Cancer (IARC)

Die IARC, die ihren Sitz in Lyon (Frankreich) hat, ist Teil der WHO. Sie wurde 1965 durch eine Resolution der 18. Weltgesundheitsversammlung (World Health Assembly) gegründet. Ziel der Organisation ist es Kontrolle über die Krebserkrankungen zu erreichen [188]. Deshalb beschäftigt sich die IARC neben der Ursachenforschung (ätiologische Krebs Epidemiologie) mit der deskriptiven Krebs Epidemiologie. Folglich gibt sie auch Publikationen zur Häufigkeit und Verteilung von Krebserkrankungen heraus, z. B. Parkin et al. 2003 [189]. Darüber hinaus ist sie Träger des ACCIS-Projekts.

Deutsche Rentenversicherung Bund (DRVb)

Die gesetzliche Grundlage der DRVb ist das Sozialgesetzbuch, insbesondere das 6. Buch [190]. Aber auch im 1., 4., 9. und 10. Buch finden sich Rechtsvorschriften, die die Rentenversicherung betreffen [191-194]. Eine wichtige Aufgabe der DRVb ist neben Rentenzahlungen die Finanzierung bzw. Durchführung von Rehabilitationsmaßnahmen zum Erhalt bzw. zur Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit (§ 15 SGB VI) [190].

Die DRVB veröffentlicht u. a. eine Schriftenreihe, die über die verschiedenen Leistungen Auskunft gibt, z. B. die Durchführung von Rehabilitationsmaßnahmen [33].

5.2.2 Studiendesign und Studienpopulation

5.2.2.1 Studiendesign

Das wichtigste Studiendesign für den vorliegenden Bericht war die Therapieoptimierungsstudie (TOS). Darüber hinaus gingen Kohorten- und Querschnittstudien in den Bericht ein. Der Vollständigkeit halber werden auch die epidemiologischen Daten des DeStatis, des DKKR und der IARC erwähnt. Die Darstellung erfolgte nach Endpunkten / Zielgrößen stratifiziert und, soweit möglich, innerhalb der Endpunkte / Zielgrößen nach Krankheitsbildern und Studien geordnet. Bei dem Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* wurde nach der Art der Langzeitfolge unterschieden.

Im Folgenden werden zunächst grundsätzliche Aspekte der Therapieoptimierungsstudie erläutert.

Therapieoptimierungsstudien

Grundsätzlich unterscheiden sich die Therapieoptimierungsstudien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie von Studien zur Wirksamkeit (efficacy, effectiveness) von Arzneimitteln bei der Behandlung von Erwachsenen. Gemeinsam ist ihnen die klinische Intervention, aber das Konzept der Therapiestudien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie ist umfassender [35], siehe dazu Abschnitt 5.3.6.

Therapiezureilung:

Die an Krebs erkrankten Patienten werden risikoadaptiert behandelt, d. h. sie werden in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren, z. B. zytogenetischer Befund, Tumorausbreitung usw., einer Therapiegruppe zugeteilt.

TOS können in Abhängigkeit von der Fragestellung der Studie eine Randomisierung aufweisen, müssen das aber nicht. Selbst wenn eine Randomisierung vorgesehen ist, kann es vorkommen, dass nicht alle verfügbaren Kinder randomisiert zugeteilt werden, z. B. weil die Eltern ihre Zustimmung dazu verweigern. Diese nicht randomisierten Kinder werden dann trotzdem innerhalb der Studie behandelt (und später in die Analyse der Endpunkte einbezogen).

Bevölkerungsbezug:

Die Therapiestudien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie sind nicht nur multizentrisch angelegt, sondern erfassen im Idealfall alle an Krebs erkrankten Kinder der deutschen Wohnbevölkerung, siehe dazu Tabelle 95. Obwohl nicht für jedes seltene pädiatrisch-

hämatologisch-onkologische Krankheitsbild eine Therapieoptimierungsstudie existiert, werden ca. 90 % aller krebskranken Kinder in TOS behandelt.

Ergänzend zu den o. g. Charakteristika der Studiendesigns wurden weitere Merkmale im Folgenden beschrieben.

Patientenrelevanter Endpunkt *Überleben*

Mortalität

Die Ergebnisse zur aktuellen Mortalität wurden der Internetseite des DeStatis entnommen [98]. Angaben zu Grundlagen und Charakteristika des DeStatis finden sich in Abschnitt 5.2.1.

Überleben (OS)

Die Ergebnisse zum *Überleben* bei Kindern mit verschiedenen Krebserkrankungen und die Registerstudie zum *Überleben* (overall survival) von Kindern mit Hirntumoren basieren auf den Daten des DKKR [8,39]. Angaben zu Grundlagen und Charakteristika des DKKR finden sich in Abschnitt 5.2.1. Details zu der o. g. Registerstudie sind in Tabelle 19 beschrieben.

Der internationale Vergleich des *Überlebens* (OS) basiert auf den Daten der europäischen Krebsregister und wurde im Rahmen des ACCIS-Projekts durchgeführt [100,105]. Träger des Projekts war die IARC, Angaben zu ihren Grundlagen und Charakteristika finden sich in Abschnitt 5.2.1. Der Inzidenzzeitraum für das Projekt, d. h. für die Registrierung der an Krebs erkrankten Kinder in den Registern, erstreckte sich von 1978 bis 1997. Die Datenerhebung des Projekts (bei der IARC) erfolgte von Mitte 2000 bis November 2002. Die Daten wurden zusammengeführt, auf Validität geprüft und 2003 ausgewertet (siehe Tabelle 20).

Ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben

Akute lymphoblastische Leukämie

Es gibt in Deutschland drei Studiengruppen, die sich innerhalb der GPOH mit der Therapie der ALL bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen, d. h. TOS durchführen. Neuerkrankte Kinder werden nach den Protokollen der ALL-BFM- und der COALL-Studiengruppen behandelt. Kinder mit rezidivierter Erkrankung werden durch die ALL-Rez-BFM-Studiengruppe betreut und nach deren Protokollen therapiert.

Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Publikationen der o. g. Studiengruppen umfassten den folgenden Zeitraum: Die 5 aufeinander folgenden TOS ALL-BFM-81, -83, -86, -90 und -95 [106-114] wurden von 03/1981 bis 06/2000 durchgeführt. Die 4 aufeinander folgenden TOS COALL-82, -85, -89 und -92 [123-127] fanden von 02/1982 bis 08/1997 statt. Die 6 aufeinander folgenden TOS ALL-Rez-BFM-83, -85, -87, -90, -95, -96 [115-122]

wurden von 03/1983 bis 12/2001 durchgeführt. Details zu den Studien einschließlich der Definitionen der Endpunkte sind in Tabelle 21 beschrieben.

Akute myeloische Leukämie

In Deutschland existiert genau 1 Studiengruppe innerhalb der GPOH, die sich innerhalb der pädiatrisch-hämato-onkologischen Fachgesellschaft mit der Therapie der AML bei Kindern und Jugendlichen beschäftigt und TOS durchführt. Inzidente Erkrankungen werden nach den Protokollen der AML-BFM-Studiengruppe behandelt. Des Weiteren wurde die AML-BFM-Rez-97-Studie für refraktäre oder rezidierte Erkrankungen im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert.

Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Publikationen der o. g. Studiengruppe umfassten den Zeitraum von 01/1978 bis 06/2003. Insgesamt wurden 5 aufeinander folgende TOS (AML-BFM-78, -83, -87, -93 und -98) [21,128-136,138,195] für neuerkrankte Kinder durchgeführt. Die TOS für refraktäre und / oder rezidierte Erkrankungen [139] fand von 01/1997 bis 09/2001 statt. Details zu den Studien einschließlich der Definitionen der Endpunkte sind in Tabelle 22 dargestellt.

Non-Hodgkin-Lymphome

Es gibt in Deutschland eine Studiengruppe, die sich innerhalb der GPOH mit der Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen beschäftigt und TOS durchführt. Diese heterogene Gruppe maligner Lymphome wird nach den Protokollen der NHL-BFM-Studiengruppe therapiert.

Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Publikationen der o. g. Gruppe umfassten den Zeitraum von 04/1986 bis 12/2002. Insgesamt wurden 3 aufeinander folgende TOS (NHL-BFM-86, -90, -95) [137,140-150] durchgeführt. Details zu den Studien einschließlich der Definitionen der Endpunkte sind in Tabelle 23 beschrieben.

Morbus Hodgkin

Es gab in Deutschland eine Studiengruppe (u. a. DAL-HD-90-Studie), die sich schon in den 70er-Jahren mit der Therapie des Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen beschäftigte (vgl. patientenrelevanter Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*) und TOS durchführte. Nach ihren Protokollen wurden neuerkrankte Kinder bis 07/1995 behandelt. Daneben gibt es seit 10/1990 eine weitere Studiengruppe (GPOH-HD), die inzident erkrankte Kinder therapiert. Progrediente und rezidierte Erkrankungen wurden nach den Protokollen der ST-HD-86-Studie behandelt.

Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Publikationen der o. g. Studiengruppen umfassten den folgenden Zeitraum: Die TOS DAL-HD-90 [151,152] wurden von 10/1990 bis 07/1995 durchgeführt. Die TOS GPOH-HD-90- und -95 [153-155] fanden von 10/1990 bis

01/1998 statt. Die TOS ST-HD-86 wurden von 07/1986 bis 03/2003 durchgeführt. Details zu den Studien einschließlich der Definitionen der Endpunkte sind in Tabelle 24 dargestellt.

Hirntumoren

Es gibt in Deutschland 7 Studiengruppen, die sich innerhalb der GPOH mit der Therapie von Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen, TOS durchführen und deren Publikationen in den vorliegenden Bericht eingingen. Kinder mit intrakraniellen Germinomen wurden nach den Protokollen der MAKEI-Studie behandelt. Kinder mit primitiven neuroektodermalen Tumoren, anaplastischen Ependymomen und supratentoriellen malignen Gliomen wurden nach den Protokollen der HIT-Studiengruppe therapiert. Säuglinge und Kleinkinder, die jünger als 3 Jahre bei Ersterkrankung waren, wurden nach den Protokollen der HIT-SKK-Studiengruppe behandelt. Für Kinder mit Medulloblastomen gab es eine weitere Studie. In der HIT-GBM-Studie wurden Kinder und Jugendliche mit hochmalignen Hirntumoren (WHO-Grad III und IV) behandelt. Auch Kinder und Jugendliche mit pontinen Gliomen wurden in dieser Studie therapiert. Schließlich wurden Kinder und Jugendliche mit niedrigmalignen Gliomen nach den Protokollen der HIT-LGG-Studiengruppe therapiert. Die KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studiengruppe betreute – wie der Name bereits vermuten lässt – Patienten mit Kraniopharyngeomen.

Die eingeschlossenen Publikationen der o. g. Studiengruppen umfassten den folgenden Zeitraum: Die aufeinander folgenden TOS MAKEI-83, -86, -89 [156,157] wurde von 01/1983 bis 01/1994 durchgeführt. Die TOS HIT-SKK-87, -92 [158,159] wurden von 03/1987 bis 12/1997 durchgeführt. Die TOS HIT-88/89- und die TOS HIT 91 [160-162] fanden von 08/1987 bis 1998 statt. Eine Publikation von Wolff et al. 2002 [15] zu hochmalignen Hirntumoren beschrieb die Anwendung zweier Chemotherapiestrategien (Randomisierung für Sandwich-Chemotherapie oder Erhaltungstherapie) in Kombination mit einer Tumorresektion unterschiedlichen Ausmaßes und einer Radiotherapie innerhalb der HIT 91-Studie bei Kindern mit hochmalignen Gliomen. Eine Studie mit Patienten, die an einem Medulloblastom litten, fand von 04/1992 bis 12/1997 statt [163]. Innerhalb der HIT-GBM-Studie wurden 22 Kinder, die an Glioblastomen erkrankt waren, von 1995 bis 1997 operiert, postoperativ bestrahlt und mit Chemotherapie behandelt [16]. Die von Wolff et al. [16] als externe Kontrollgruppe herangezogenen SEER-Daten wurden hier nicht berücksichtigt, weil es sich um US-amerikanische Krebsregisterdaten handelte, die sich zur Beschreibung der deutschen Versorgung nicht eignen. Außerdem wurden in derselben Studie 20 Kinder mit pontinen Gliomen behandelt und mit einer aus der HIT-DOC-Studie generierten externen Kontrollgruppe verglichen [17]. Für die Therapiegruppe wurde das PFS in den Bericht aufgenommen. Auf die Darstellung der Kontrollgruppe wurde verzichtet, weil ein PFS für sie nicht angegeben worden war. In derselben Studie wurden 310 Patienten mit hochmalignen Hirntumoren einschließlich diffuser Ponsgliome behandelt [19]. Wolff et al. [20] hatten 97 Kinder mit hochmalignen Tumoren, die zwischen 1999 und 2003 in der HIT-GBM-C-Studie diagnostiziert wurden, 2009 ausgewertet und mit den Vorgängerstudien (HIT-GBM-A und -B)

verglichen. Eine weitere Publikation zu dieser Studie berichtet über Kinder mit hochmalignen Hirntumoren [18]. Die TOS HIT-LGG 1996 [164,165] wurde von 10/1996 bis 10/2003 durchgeführt. Die KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie [166-168] fand von 10/2001 bis 06/2006 statt. Dabei handelt es sich um eine multizentrische prospektive (nicht kontrollierte) Kohortenstudie. Details zu den Studien einschließlich der Definitionen der Endpunkte sind in Tabelle 25 dargestellt.

Patientenrelevanter Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*

Akute lymphoblastische Leukämie

Die TOS ALL-BFM-95 [169] und die TOS COALL-06-97 [170] wurden zu diesem Endpunkt in den Bericht aufgenommen. Kinder mit erstmals aufgetretener ALL wurden nach den Protokollen der ALL-BFM-95- oder der COALL-06-97-Studie behandelt und infektionsbedingte Todesfälle untersucht.

Die ALL-BFM-95-Studie wurde von 1995 bis 1999 durchgeführt, und die COALL-06-97-Studie fand von 08/1997 bis 06/2003 statt.

Akute myeloische Leukämie

Die AML-BFM-Studiengruppe hat diesen Endpunkt umfassend untersucht. In den vorliegenden Berichten gingen Publikationen zu den TOS AML-BFM-78, -83, -87, -93 und -98 [21,128,129,134,136,171-173] ein. Des Weiteren wurde eine gemeinsame Auswertung der TOS AML-BFM-93 und -98 und der AMLCG-92, -99 sowie der AMLSGHD-93 und -98A-Studien in den Bericht eingeschlossen. In den AMLCG-92, -99-Studien, der AMLSG HD-93-Studie und der AMLSG HD-98A-Studie wurde die Behandlung risikoadaptiert zugeteilt [196,197], es fanden sich aber auch Randomisierungen für einzelne Behandlungsphasen [198,199].

Die eingeschlossenen Publikationen umfassten den folgenden Zeitraum: Die aufeinander folgenden AML-BFM-Studien wurden von 01/1978 bis 06/1998 durchgeführt. Der Studienzeitraum für die gemeinsam ausgewerteten Studien (AML-BFM-93 und -98-Studien, AMLCG-92, -99, AMLSGHD-93 und -98A-Studien) war 1992 bis 2004.

Non-Hodgkin-Lymphome

Zu dieser Tumorentität gingen die TOS NHL-BFM-90- und -95 [174] in den Bericht ein. Die Studiengruppe untersuchte *therapiebedingte Todesfälle* im Rahmen eines Tumorlyse-Syndroms.

Die eingeschlossenen Publikationen umfassten den folgenden Zeitraum: Die aufeinander folgenden NHL-BFM-Studien wurden von 04/1990 bis 10/1997 durchgeführt.

Morbus Hodgkin

Es wurden keine Studien zu diesem Krankheitsbild und diesem Endpunkt in den Bericht aufgenommen.

Hirntumoren

Es wurden keine Studien zu Hirntumoren und diesem Endpunkt in den Bericht eingeschlossen.

Details zu den Studien einschließlich der Definitionen der Endpunkte sind in Tabelle 26 beschrieben.

Patientenrelevanter Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zu diesem Endpunkt wurde 1 Publikation zur KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie [175] in den Bericht aufgenommen. Es handelte sich um eine multizentrische prospektive (nicht kontrollierte) Kohortenstudie. Sie begann 10/2001 und war 06/2005 noch nicht abgeschlossen. Details zur Studie einschließlich der Bezeichnung des Erhebungsinstruments sind in

Tabelle 27 dargestellt.

Patientenrelevanter Endpunkt *Schmerzen*

Zu diesem Endpunkt wurde eine deutsche Querschnittstudie [176] in den Bericht eingeschlossen. Zum internationalen Vergleich wurde eine entsprechende schwedische Querschnittstudie [103] herangezogen. Ziel der Untersuchungen war die Beschreibung des Schmerzmanagements in der pädiatrischen Onkologie.

Die deutsche Studie wurde von 1997 bis 1998 durchgeführt, und die schwedische fand 05/1994 statt. Details zu den Studien sind in Tabelle 28 beschrieben.

Patientenrelevanter Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Auxologische Langzeitfolgen

Hirntumoren

Zu dieser Langzeitfolge wurde 1 Untersuchung eingeschlossen. Es handelt sich um die Überlebendenkohorte der TOS HIT 91-Studie [177], in der Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren behandelt wurden. Die Hit 91-Studie wurde von 08/1991 bis 12/1997 durchgeführt [161]. Seit 1993 wurden zusätzlich auxologische Daten erhoben. Der Zeitraum für die hier berücksichtigte Untersuchung erstreckte sich von 09/1993 bis 05/1994. Details zur Studie sind in

Tabelle 29 dargestellt.

Zentralnervöse Langzeitfolgen

Akute Leukämien

Zu diesem Endpunkt wurden 3 Publikationen in den Bericht eingeschlossen. Es handelte sich jeweils um Überlebendenkohorten der folgenden TOS: ALL-BFM-81, -83 sowie der COALL-80- und -82 [178,179] und die AML-BFM-87-Studie [180].

Die Untersuchung der ALL-Überlebenden fand von 06/1992 bis 12/1994 statt. Die Untersuchung auf Folgeschäden am ZNS der AML-Überlebenden wurde von 12/1986 bis 03/1993 durchgeführt. Details zu den Studien sind in Tabelle 30 beschrieben.

Endokrine Langzeitfolgen

Morbus Hodgkin

Zu dieser Langzeitfolge wurde 1 Publikation in den Bericht aufgenommen. Es handelt sich um eine hochselektierte Überlebendenkohorte der (DAL-)HD-90-Studie [181] und eine gesunde Kontrollgruppe. Die Fertilität / Pubertätsentwicklung wurde anhand von Surrogatparametern vergleichend erhoben. Die Untersuchung wurde 1998 veröffentlicht, der Untersuchungszeitraum wurde nicht angegeben. Details zur Studie sind in Tabelle 31 dargestellt.

Kardiale Langzeitfolgen

Akute myeloische Leukämie

Zu diesem Endpunkt wurde 1 Publikation in den Bericht eingeschlossen. Dabei handelt es sich um die Untersuchung der Kardiotoxizität von Anthrazyklinen im Rahmen der AML-BFM-93- und -98-Studien [182]. Die aufeinander folgenden Studien wurden von 01/1993 bis 06/2003 durchgeführt. Details zur Studie sind in Tabelle 32 beschrieben.

Langzeitfolge: Rückfälle

Akute lymphoblastische Leukämie

Zu dieser Langzeitfolge wurden die TOS ALL-BFM-81, -83, -86, -90 und -95 [106,110,114,118] sowie die ALL-Rez-BFM-Studien eingeschlossen. Untersucht wurden isolierte Rückfälle, d. h. Manifestation des Rezidivs in nur einem Organ, oder kombinierte Rückfälle (mehrere Lokalisationen betroffen). Darüber hinaus wurde die Häufigkeit von Rückfällen erhoben.

Die aufeinander folgenden ALL-BFM-Studien erstreckten sich einschließlich der Nachbeobachtungszeit über den Zeitraum von 03/1981 bis 07/2001. Die ALL-Rez-BFM-Studien wurden von 03/1983 bis 12/2001 durchgeführt. Das Follow-up endete 09/2006. Details zu den Studien sind in Tabelle 33 dargestellt.

Langzeitfolge: Entwicklung von Zweittumoren

Morbus Hodgkin, akute lymphoblastische Leukämie, alle kindlichen Krebserkrankungen (C00 bis C96)

Zu diesem Endpunkt wurden die folgenden TOS in den Bericht aufgenommen: DAL HD-78, -82, -85, -87 und -90 [183,184], ALL-BFM-79, -81, 83, -86 und -90 [185] sowie die ALL-Rez-BFM-Studien [118] und eine Registerstudie basierend auf den Daten des DKKR [186]. Die Häufigkeit von Zweittumoren wurde analysiert.

Die DAL-HD-Studien wurden von 06/1978 bis 1995 durchgeführt, die Nachbeobachtung erfolgte bis 03/2004. Die ALL-BFM-Studien fanden von 04/1979 bis 04/1995 statt, das Follow-up endete 12/1997. Die ALL-Rez-BFM-Studien wurden von 03/1983 bis 12/2001 durchgeführt und die Nachbeobachtung erfolgte bis 09/2006.

Die Registerstudie enthielt Daten des DKKR über den Zeitraum von 1980 bis 1995.

Details zu den Studien sind in Tabelle 34 beschrieben.

Langzeitfolgen: Todesfälle

Morbus Hodgkin, akute lymphoblastische Leukämie

Zu dieser Langzeitfolge wurden die folgenden TOS in den Bericht eingeschlossen: DAL-HD-78, -82, -85, -87 und -90 [184], ALL-BFM-90 [110] sowie die ALL-Rez-BFM-Studien [118]. Ziel war es Häufigkeiten und Todesursachen sowie die Remissionsphasen, in denen der Tod eintrat, zu untersuchen.

Die aufeinander folgenden DAL HD-Studien wurden von 1978 bis 1995 durchgeführt, das Follow-up endete 03/2004. Die ALL-BFM-Studie fanden von 04/1990 bis 03/1995 statt, die Nachbeobachtung erfolgte bis 04/1998. Die ALL-Rez-BFM-Studien wurden von 03/1983 bis 12/2001 durchgeführt und das Follow-up endete 09/2006. Details zu den Studien sind in Tabelle 35 dargestellt.

Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Zu diesem Endpunkt wurden 2 Querschnittstudien in den Bericht aufgenommen. Ziel der ersten Studie [10] innerhalb des PATE¹⁰-Projekts war es den aktuellen Stand (2002) der palliativen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie zu erheben. Die zweite Studie [23] untersuchte den aktuellen Stand (2003/2004) der Strukturen und Klinikausstattungen.

Die Erhebung innerhalb des PATE-Projekts wurde von 03/2002 bis 11/2002 durchgeführt. Die zweite Untersuchung erstreckte sich über den Zeitraum von 09/2003 bis 06/2004.

Details zu den Studien sind in Tabelle 36 beschrieben.

Zielgröße strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation“

Zu dieser Zielgröße wurden 4 Querschnittstudien in den Bericht eingeschlossen. Ziel der ersten Untersuchung war die Erhebung der strukturellen Bedingungen der psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie [200]. Die Studie wurde von 04/1993 bis 04/1994 durchgeführt. In zwei weiteren Querschnittuntersuchungen wurden 1999/2000 und 2006 erneut Daten zu Struktur und Personal der psychosozialen Dienste erhoben [24,25].

In einer weiteren Studie befragten Winkler von Mohrenfels et al. [201] Eltern von ehemaligen ALL-Patienten zu Verhaltensauffälligkeiten bei ihren Kindern. Sie untersuchten die ehemaligen Patienten klinisch, neurophysiologisch, neuroradiologisch und psychometrisch. Die Studie wurde von 1992 bis 1994 durchgeführt.

Details zu den Studien sind in Tabelle 37 dargestellt.

¹⁰ PATE steht für „Palliative Care, Therapy, and Evaluation in Pediatric Oncology / Hematology“.

Patientenrelevanter Endpunkt *Überleben*Tabelle 19: Studiendesign – *Überleben (OS)* von Kindern mit Hirntumoren (Registerstudie)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
DKKR	Kaatsch et al. 2001 [39]	Registerstudie	1980-1999	Kinder bis unter 15 Jahre mit Hirntumoren	Überleben (overall survival)

Tabelle 20: Studiendesign – *Überleben (OS)* von krebskranken Kindern im internationalen Vergleich

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
IARC (ACCIS-Projekt)	Steliarova-Foucher et al. [100,105]	internationale Registerstudie	Tumorregistrierung in den Registern: 1978-1997 Datenzusammenführung im Projekt: 2000-2003	inzident an Krebs erkrankte Kinder bis unter 15 Jahre	Überleben (OS)

Patientenrelevanter Endpunkt ereignisfreies Überleben

Tabelle 21: Studiendesign – ereignisfreies Überleben von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Studien	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
ALL-BFM-81, -83, -86	Dördelmann et al. 1998 [106]	TOS ^d	03/1981-01/1990 Follow-up: -07/1997	Jungen mit ALL nach Erreichen einer Vollremission	“Event-free survival (EFS) was calculated from the date of diagnosis to last follow-up or to first event (failure to achieve remission, early death, resistant leukemia, relapse or death of any cause). For patients who failed to achieve remission, the EFS was set to 0.”
ALL-BFM-81, -83, -86, -90	Dördelmann et al. 1998 [107]	TOS ^d	04/1981-01/1995	Kinder mit ALL und Subgruppe mit Down-Syndrom	“Event-free survival (EFS) was calculated from the date of diagnosis to last follow-up or to first event (failure to achieve remission, early death, resistant leukemia, relapse or death of any cause). Patients who failed to achieve a complete response were assigned to a failure time of zero.”
ALL-BFM-81, -83, -86, -90	Schrappé et al. 2000 [108]	TOS ^d	04/1981-03/1995	Kinder mit ALL	“The duration of event-free survival (EFS) is defined as the time from diagnosis until the date of an adverse event (relapse, death or development of a second malignancy), or if no such event occurred, until the date of last contact. Patients who did not attain a complete remission were considered as failures at time 0.”
ALL-BFM-86, -90, -95	Möricke et al. 2005 [109]	TOS ^d	01/1986-07/1999	Kinder mit ALL	“The duration of EFS is defined as the time from diagnosis until the date of the first adverse event (relapse, death for any reason, or the development of a second malignancy) or, if no such event occurred, until the date of last contact. Patients who did not attain a complete remission were considered failures at time zero.”

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Studien	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
ALL-BFM-90	Schrappé et al. 2000 [110]	TOS ^d	04/1990-03/1995	Kinder mit ALL	“EFS was calculated from diagnosis to the time of analysis or to the first event; SE and 95 % confidence intervals (CI) are provided. Failure to achieve remission (early death or resistant leukemia), relapse, death during continuous complete remission (CCR), and second malignancy were evaluated as events; failure to achieve remission on day 1 was registered as event on day 1.”
ALL-BFM-90	Lauten et al. 2001 [111]	TOS ^d	04/1990-03/1995	Kinder mit ALL	“The duration of EFS is defined as the time from diagnosis until the date of the first adverse event (relapse, death for any reason, or the development of a second malignancy) or, if no such event occurred, until the date of last contact. Patients who did not attain a complete remission were considered failures at time zero.”
ALL-BFM-90, -95	Schrauder et al. 2006 [112]	TOS ^d	04/1990-06/2000	Kinder mit ALL	“Duration of event-free survival (EFS) was defined as the time from diagnosis until the date of the first event (ie, relapse, death from any reason, secondary malignancy) or, if no such event occurred, until the date of last contact. Patients who did not attain a CR ^[c] by the third block of intensive reconsolidation at the latest were considered as having treatment failure at time zero.”
ALL-BFM-90	Welte et al. 1996 [113]	TOS ^d	01/1991-12/1992	Kinder mit Hochrisiko-ALL	“EFS was calculated from the first day of treatment to the time of analysis or to the first event. Failure to achieve remission, relapse, death during continuous complete remission, and secondary malignancy were evaluated as events.”

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Studien	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]	TOS ^d	04/1995-06/1999 Follow-up: -07/2001	Kinder mit ALL	“The duration of EFS is defined as the time from diagnosis until the date of the first adverse event (relapse, death for any reason, or the development of a second malignancy) or, if no such event occurred, until the date of last contact. Patients who did not attain a complete remission were considered failures at time zero.”
ALL-Rez-BFM-Studien ^b	Borgmann et al. 1995 [115]	TOS ^d	04/1983-06/1993	Kinder mit einem extramedullären Rezidiv einer ALL	“The probability of 5-year event-free survival (EFS) was calculated by life table analyses according to Kaplan-Meier procedure and differences were assessed by log rank test. All treatment failures, such as non-response, therapy-related death, death in CR, subsequent relapse or second malignancy were counted as adverse events.”
ALL-Rez-BFM-Studien ^b	Borgmann et al. 1995 [116]	TOS ^d	04/1983-10/1994	Kinder mit dem ersten Rezidiv einer ALL	in Publikation n. g. (siehe Borgmann et al. 1995 [115])
ALL-Rez-BFM-Studien ^b	Borgmann et al. 1997 [117]	TOS ^d	04/1983-06/1995	Kinder mit dem Rezidiv einer ALL	“The probability of 6-year event-free survival (EFS) was calculated by life table analyses according to Kaplan-Meier procedure and differences were assessed by log rank test. All treatment failures after BMT, including therapy-related death, death in CR, subsequent relapse or second malignancy were counted as adverse events.”
ALL-Rez-BFM-83, -85, -87, -90, -95, -96	Borgmann et al. 2008 [118]	TOS ^d	03/1983-12/2001	Kinder nach dem ersten Rezidiv einer ALL (in zweiter Remission)	siehe Borgmann et al. 2003 [119] (EFS nach 10 Jahren)

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Studien	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
ALL-Rez-BFM -83, -85, -87, -90, -95, -96	Borgmann et al. 2003 [119]	TOS ^d	06/1983-04/2001	Kinder nach dem ersten Rezidiv einer ALL (in zweiter Remission)	“The probability of event-free survival (pEFS) was calculated by Kaplan-Meier life table analysis, and is given at 5 years. Differences were rated by log rank test and considered as significant at a p-value of .05 or less. Treatment failures, such as therapy-related death in CR, subsequent relapse, or second malignancy were counted as adverse events.”
ALL-Rez-BFM -87	Graf Einsiedel et al. 2005 [120]	TOS ^d	04/1987-04/1990	Kinder mit dem ersten Rezidiv einer B-Precursor-ALL oder T-Zell-ALL	“EFS time was calculated from the date of remission to the date of analysis or the date of an adverse event (ie, death in remission, relapse, and second malignancy. In case of nonresponse to therapy or death during induction therapy, EFS time set to zero.”
ALL-Rez-BFM -87, -90	Beyermann et al. 1996 [121]	TOS ^d	1987 ^a -04/1995	Kinder mit dem ersten Knochenmarkrezidiv einer ALL	“Event-free survival (EFS) was computed from date of second remission to the last date the patients were reported in second continuous CR or the date of an adverse event. In the case of nonresponse to therapy, EFS was set to 0. In patients undergoing BMT, survival time and EFS were censored with the date of transplantation.”
ALL-Rez-BFM -87, -90	Beyermann et al. 1997 [122]	TOS ^d	n. g.	Kinder mit ALL- Rezidiv und Untersuchung auf BCR-ABL-mRNA- Expression bzw. Philadelphia- Chromosom	in Publikation n. g. (siehe Beyermann et al. 1996 [121])

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Studien	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
COALL-82, -85, -89, -92	Harms et al. 2000 [123]	TOS ^d	1982-1997 ^a	Kinder mit B-Precursor-ALL oder T-ALL	“Duration of event-free survival (EFS) was defined as the time from achievement of complete remission until the date of failure (death, relapse, second malignancy and induction failures such as death during induction therapy or failure to achieve complete remission by day 56 (non-response)). Early death and non-response were considered failures at time zero.”
COALL-85, -89	Janka-Schaub et al. 1996 [124]	TOS ^d	01/1985-04/1990	Kinder mit Hochrisiko-ALL	“Adverse events included death during induction, failure to achieve remission by day 56 (nonresponse), death during remission, relapse or a second malignancy. Event-free survival (EFS) rate was estimated by using the Kaplan-Meier method [...] and log-rank tests [...] were used to evaluate the difference between the EFS on patient groups.”
COALL-92	Escherich et al. 2007 [125]	TOS ^d	02/1992-03/1994	Kinder mit B-Precursor-ALL oder T-ALL	“The duration of event-free survival (EFS) is defined as the time from diagnosis until the date of the first event (nonresponse, relapse, death of any reason or the development of a second malignancy), or if no such event occurred, based on the last follow-up data collected till September 2005. Patients who did not attain a complete remission were considered failures at time zero.”

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Studien	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Zielgröße
COALL-92	Harms et al. 2003 [126]	TOS ^d	02/1992-08/1997	Kinder mit B-Precursor-ALL oder T-ALL	“Duration of event-free survival (EFS) in this study was defined as the time from maintenance treatment until the date of failure (death, relapse, second malignancy). In alteration of the usual definition of EFS induction, failures such as death during induction therapy or failure to achieve complete remission by day 56 (nonresponse) were not considered for this investigation because this kind of event meant exclusion from randomization for maintenance treatment.”
ALL-BFM-90 und COALL-05-92	Schlieben et al. 1996 [127]	TOS ^d	n. g.	Kinder mit inzidenter ALL und Kinder mit ALL bei unbekanntem Remissionsstatus	“Event-free survival (EFS) was calculated from the first day of diagnosis to the time of last follow-up or first event (relapse, death of any cause, secondary malignancy). For patients with non-response or early death, EFS was set to 0.”
<p>a: nur Jahreszahl angegeben b: keine weiteren Angaben c: complete Remission (Vollremission) d: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p>					

Tabelle 22: Studiendesign – ereignisfreies Überleben von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
AML-BFM-78, -83, -87, -93	Creutzig et al. 2005 [128]	TOS ^c	01/1978-06/1998 Follow-up: -03/2002	Kinder mit inzidenter AML	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the last follow-up or to the first event (failure to achieve remission, resistant leukemia, relapse, second malignancy or death of any cause). Patients who did not attain a complete remission EFS were considered failures at time zero.”
AML-BFM-83, -87	Creutzig et al. 1999 [129]	TOS ^c	12/1982-10/1992 Follow-up: -04/1997	Kinder mit inzidenter AML	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (relapse or death of any cause) or date of last follow-up, ...”
AML-BMF-87	Creutzig et al. 1995 [130]	TOS ^c	12/1986-10/1992 Follow-up: -08/1994	Kinder mit inzidenter AML	“EFS was calculated from the time of diagnosis to the first event (relapse or death of any cause) or censoring (date of last follow-up) ...”
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2001 [131]	TOS ^c	01/1993- 12/1997 Follow-up: -01/2000	Kinder mit inzidenter AML	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the date of last follow-up or to the first event (failure to achieve remission, early death, resistant leukemia, relapse or death of any cause). For patients who failed to achieve remission EFS was set to zero.”
AML-BFM-87, -93	Creutzig et al. 2001 [132]	TOS ^c	01/1993-06/1998	Kinder mit inzidenter AML	“EFS was calculated from the date of diagnosis to last follow-up or to the first event (failure to achieve remission, early death, resistant leukemia, relapse, second malignancy, or death from any cause). For patients who failed to achieve remission, EFS was set to zero.”

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2004 [133]	TOS ^c	Studienzeitraum: n. g. Patienten bis 10/2002 in Analyse eingeschlossen	Kinder mit inzidenter AML	“EFS was calculated from the date of diagnosis to last follow-up or to the first event (failure to achieve remission, early death, resistant leukemia, relapse or death of any cause). Failure to achieve remission counted as event on day 0.”
AML-BFM-98	Creutzig et al. 2006 [134]	TOS ^c	07/1998-06/2003	Kinder mit inzidenter AML	“EFS was calculated from date of diagnosis to last follow-up or first event (ED ^a , resistant leukemia, relapse, second malignancy or death resulting from any cause). Failure to achieve remission was considered event on day 0.”
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2005 [135]	TOS ^c	-93: s. o. -98: 07/1998-07/2003	Kinder mit inzidenter AML, auch Kinder mit Down-Syndrom (DS) und AML	“EFS was calculated from the date of diagnosis to last follow-up or first event (failure to achieve remission, resistant leukemia, relapse, second malignancy or death of any cause). Patients who did not attain a complete remission EFS were considered failures at time zero.”
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]	TOS ^c	07/1998-06/2003	Kinder mit inzidenter AML, darunter Kinder mit Down- Syndrom (DS)	“EFS was calculated from the date of diagnosis to last follow-up or to the first event (ED ^a , resistant leukemia, relapse, second malignancy, or death of any cause). Failure to achieve remission was considered as event on day 0.”

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
AML-BFM-87, -93	Mann et al. 2001 [195]	TOS ^c	n. g.	Kinder mit akuter promyelozytischer Leukämie	siehe Creutzig et al. 2001
AML-BFM-87, -93, -98	Reinhardt et al. 2002 [138]	TOS ^c	12/1987-07/2000	Kinder mit primärem Myelosarkom	siehe Creutzig et al. 1999
AML-BFM-Rez-97	Reinhardt et al. 2002 [139]	TOS ^c	01/1997-09/2001	Kinder mit rezidivierter oder refraktärer AML	in Publikation n. g.
AML-BMF-93,-98, AMLCG 92/99, AMLSG HD 93/98A	Creutzig et al. 2008 [21]	TOS ^c	10/1992-11/2004 ^a	Kinder und junge Erwachsene mit inzidenter AML	“EFS was calculated from the date of diagnosis to last follow-up or first event (ED ^a , nonresponse, recurrence, second malignancy, or death from any cause. Patients who did not attain CR ^b were considered failures at time zero.”
<p>a: early death (früher Tod, definiert nach der AML-BFM -Studie)</p> <p>b: complete remission (Vollremission)</p> <p>c: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p>					

Tabelle 23: Studiendesign – ereignisfreies Überleben von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
NHL-BFM-86, -90, -95	Mann et al. 2007 [137]	TOS ^b	04/1986-12/2002	Kinder mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom oder B-ALL	“EFS was defined as the time from diagnosis to the first adverse event or to the date of last follow-up. Failure to achieve remission (early death, refractory disease, progression), relapse at any site, and death during complete remission (CR), or the development of a second malignancy were considered to be adverse events. Patients who failed to achieve CR were assigned to a failure time of zero.”
ALL / NHL-BFM-86	Reiter et al. 1995 [140]	TOS ^b	10/1986-03/1990	Kinder mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom oder B-ALL	“Treatment success was determined by the rate of event-free survival (EFS) of the patients. Events were as follows: death from any cause after admittance to the participating clinic, initial tumor failure, relapse, and second malignancy.”
NHL-BFM-86, -90, -95	Burkhardt et al. 2005 [141]	TOS ^b	10/1986-12/2002	Kinder mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (death from any cause, tumor progress, or SMN ^a) or to the date of last follow-up.”
NHL-BFM-86, -90, -95	Salzburg et al. 2007 [142]	TOS ^b	10/1986-12/2002	Kinder mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom	“Probability of event-free survival (pEFS) at 5 years was calculated from the date of diagnosis to the first event (death as a result of any cause, tumor progress, tumor relapse, nonresponse, or second malignancy) or to the date of last follow-up using the Kaplan and Meier method.”
NHL-BFM-90	Reiter et al. 1999 [143]	TOS ^b	04/1990-03/1995	Kinder mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom oder B-ALL	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (death from any cause, tumor progress, or second malignancy) or to the date of last follow-up. Patients lost to follow-up (LFU) were censored at the time of their withdrawal.”

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
NHL-BFM-95	Woessmann et al. 2005 [144]	TOS ^b	04/1996-03/2001	Kinder mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom oder B-ALL	“Event-free survival (EFS) was calculated from the day of diagnosis to an event (tumor failure, death for any reason, second malignancy) or to the date of last follow-up contact.”
NHL-BFM-86, -90	Neth et al. 2000 [145]	TOS ^b	10/1986-03/1995	Kinder mit Precursor-B-Zell lymphoblastischem Lymphom	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (death from any cause, initial tumor progress, relapse, or second malignancy) or to the date of last follow-up ... Patients with missing visits for > 2 years were considered lost to follow-up (LFU) and were censored at the time of their last visit.”
NHL-BFM-90	Reiter et al. 2000 [146]	TOS ^b	04/1990-03/1995 Follow-up: -10/1998	Kinder mit T-Zell lymphoblastischem Lymphom	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (death from any cause, tumor progress, or second malignancy) or to the date of last follow-up. Patients lost to follow-up (LFU) were censored at the time of their last follow-up examination.”
NHL-BFM-90	Grenzebach et al. 2001 [147]	TOS ^b	04/1990-03/1995 Follow-up: -11/2000	Kinder mit T-Zell lymphoblastischem Lymphom	s. o.
NHL-BFM-95	Burkhardt et al. 2006 [148]	TOS ^b	04/1995-03/2001	Kinder mit lymphoblastischem Lymphom	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (death from any cause, tumor progress, or second malignancy) or to the date of last follow-up ... Patients lost to follow-up were censored at the time of their last follow-up examination.”

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
NHL-BFM-86, -90, -95	Seidemann et al. 2003 [149]	TOS ^b	04/1986-08/1999	Kinder mit primärem mediastinalen großzelligen B-Zell Lymphom	“pEFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (non-response, death from any cause, tumor progress or second malignancy) or to the date of last follow-up.”
NHL-BFM-90	Seidemann et al. 2001 [150]	TOS ^b	04/1990-03/1995	Kinder mit anaplastischem großzelligen Lymphom	“EFS was calculated from the date of diagnosis to the first event (death from any cause, tumor progress, or second malignancy) or to the last follow-up. Patients lost to follow-up (LFU) were censored at the time of their withdrawal.”
<p>a: second malignant neoplasm (bösartiger Zweittumor)</p> <p>b: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p>					

Tabelle 24: Studiendesign – ereignisfreies Überleben von Kindern mit Morbus Hodgkin

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
DAL-HD-90	Schellong et al. 1999 [151]	TOS ^a	10/1990-07/1995 Follow-up: -11/1998	Kinder mit inzidentem Morbus Hodgkin	“Event-free survival (EFS) was calculated with respect to the following events: progression under therapy, relapse, death before and in first remission, and second malignancy.”
DAL-HD-90	Dieckmann et al. 2003 [152]	TOS ^a	10/1990-07/1995	Kinder mit inzidentem Morbus Hodgkin	“Event-free survival (EFS) time was defined as the period between the date of diagnosis and first occurrence of relapse or progression.”
GPOH-HD-90, -95	Claviez et al. 2005 [153]	TOS ^a	10/1990-08/2001	Kinder mit inzidentem Morbus Hodgkin	“Event-free survival (EFS) was defined from therapy start to first event (progression, relapse, second malignant neoplasia, death of any cause) or date of last contact.”
GPOH-HD-95	Dörffel et al. 1998 [154]	TOS ^a	08/1995-01/1998	Kinder mit inzidentem Morbus Hodgkin	in Publikation n. g.
ST-HD-86	Schellong et al. 2005 [155]	TOS ^a	07/1986-03/2003	Kinder mit progredientem oder rezidivierendem Morbus Hodgkin	“Probabilities of ..., event-free survival (EFS), ... were calculated according to the Kaplan-Meier method... The calculations of the survival estimates refer to the day of diagnosis of the first recurrence (progression, relapse) ... Patients alive were censored at the day of the last follow-up information.”
<p>a: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p>					

Tabelle 25: Studiendesign – ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
MAKEI-83, -86, -89	Bamberg et al. 1999 [156]	TOS ^a	01/1983-11/1988, 12/1989-01/1993, Follow-up: -09/1997	Kinder mit intrakraniellen Germinomen	“...event-free survival were used throughout the analysis and were calculated from the date of diagnosis to the date last follow-up or death... Event-free survival rate was the percentage who remained alive without complications or disease recurrence. Follow-up for all surviving patients was terminated in September 1997.”
MAKEI-89	Calaminus et al. 2004 [157]	TOS ^a	01/1989-01/1994	Kinder mit intrakraniellen Germinomen	“The Kaplan-Meier life table estimates were used for analysis from the date of diagnosis to the date of last follow-up or death. Event-free survival (EFS) was defined as the percentage of patients having achieved complete remission or stable disease and who remained alive without signs of tumor regrowth.”
HIT-SKK-87, -92	Timmermann et al. 2005 [158]	TOS ^a	03/1987-12/1997	Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren mit anaplastischen Ependymomen	“The follow-up period was defined as extending from the date of surgery to the date of latest patient contact or event. The length of survival was calculated from the date of surgery. Terminal events were defined as ... date of progression or relapse (progression-free survival [PFS]). For all patients alive without events, the length of survival was censored for the statistical analysis at the last date of documented contact with the patient. Data for patients who died without evidence of progression were censored.”
HIT- SKK-87, -92	Timmermann et al. 2006 [159]	TOS ^a	1987-1997	Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren mit supratentoriellen PNET ^b	“The follow-up period was defined as extending from the date of surgery to the date of last patient contact or last event. Terminal events were defined as ... the date of first progression or relapse after surgery (progression-free survival (PFS)).”

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Studiendesign – ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
HIT 88/89	Kühl et al. 1998 [160]	TOS ^a	08/1987-10/1991	Kinder mit PNET ^b , anaplastischen Ependymomen, supratentoriellen malignen Gliomen	“The probabilities of survival were estimated according to the method of Kaplan and Meier...Patients who died in complete remission or developed a second malignancy were censored for the calculation of progression-free survival (PFS).”
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2002 [161]	TOS ^a	1988-1998	Kinder mit supratentoriellen PNET ^b	siehe Timmermann et al. 2000 [162]
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2000 [162]	TOS ^a	03/1989-02/1990	Kinder mit anaplastischen Ependymomen	“The follow-up period was defined as extending from the date of surgery to the date of last patient contact or last event. The length of survival was calculated from the date of surgery. Terminal events were defined as ... the date of progression (progression-free survival), or the date of diagnosis, progression, or death (event-free survival). For all patients alive without events, the length of survival for the statistical analysis was considered the last date of documented contact with the patient. Data for patients who died without evidence of progression were censored.”
HIT 91	Wolff et al 2002 [15]	TOS ^a mit Randomisierung	ca. 1991-1995, Publikation 2002 ^c	Kinder mit Gliomen WHO-Grad III und IV	siehe Timmermann et al. 2000 [162]

(Fortsetzung)

Tabelle 25(Fortsetzung): Studiendesign – ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
n. g.	Rutkowski et al. 2005 [163]	TOS ^a	04/1992-12/1997	Kinder unter 3 Jahren mit Medulloblastom	“Residual postoperative tumors were evaluated with MRI within 72 hours after surgery... Complete response was defined as the total disappearance of residual tumors or macroscopic metastasis during chemotherapy or at the end of treatment. Partial response was defined as a decrease of at least 25 percent of the tumor size, stable disease as a decrease or increase of less than 25 percent, and progressive disease as an increase of at least 25 percent.”
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2000 [16]	TOS ^a	Aufnahme ^f : 07/1995-04/1997	Kinder mit Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV)	siehe Wolff et al. 2008 [19]
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2002 [17]	TOS ^a	Aufnahme ^f : 07/1995-04/1997	Kinder mit pontinen Gliomen unterschiedlicher Malignitätsgrade	“Time to progression was defined as time interval between diagnosis and either tumor growth seen in neuroimaging (>25 % product of two perpendicular diameters) or death, whatever came first.”
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2008 [19]	TOS ^a	Aufnahme ^f : 1995-2003 Follow-up bis 2005	Kinder mit Gliomen WHO-Grad III/IV und diffusen Pongliomen	“Event-free survival (EFS) was defined as time from diagnosis until an event (death of any cause, tumor relapse, tumor progression, diagnosis of metastases or diagnosis of second malignancy). If no event was observed, the observation was censored at the date of last contact.”
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2009 [20]	TOS ^a	Diagnose ^f : 1999-2003	Kinder mit hochmalignen Gliomen bzw. diffusen Pongliomen	siehe Wolff et al. 2008 [19]

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Studiendesign – *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
HIT-GBM-Studie	Kramm et al. [18]	TOS ^a	Studienzeitraum: n. g. medianes Follow-up: 12 Monate, Range: 1-65 Monate	Kinder und Jugendliche mit hochmalignen Hirntumoren	siehe Wolff et al. 2008 [19]
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2000 [164]	TOS ^a	10/1996-10/1999	Kinder mit Gliomen, WHO ^c -Grad I und II	siehe Gnekow et al. 2004
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2004 [165]	TOS ^a	10/1996-10/2003	Kinder mit Gliomen, WHO ^c -Grad I und II	“EFS ^d is measured from the time of diagnosis up to an event. Events following primary tumor diagnosis include relapse, progression, and death of any cause as well as the necessity to start non-surgical treatment. Progression-free survival is calculated for those children following the initiation of non-surgical treatment as either chemotherapy or radiotherapy and is measured from the start of therapy (unless otherwise specified) to progression of a residual tumor, relapse following complete remission, appearance of new or progression of existing metastases or death for all reasons.”
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2004 [166]	multizentrische prospektive (nicht kontrollierte) Kohortenstudie	10/2001-03/2004	Kinder mit Kraniopharyngeomen	Im Studienprotokoll zum <i>ereignisfreien Überleben</i> vermerkt: „Als Ereignis werden gewertet: Tod, Rezidiv, Progression des Tumorrestes“.

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Studiendesign – ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2006 [167]	multizentrische prospektive (nicht kontrollierte) Kohortenstudie	10/2001-03/2006	Kinder mit Kraniopharyngeomen	siehe Müller et al. 2004 [166]
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2008 [168]	multizentrische prospektive (nicht kontrollierte) Kohortenstudie	10/2001-06/2006	Kinder mit Kraniopharyngeomen	siehe Müller et al. 2004 [166]
<p>a: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p> <p>b: primitive neuroektodermale Tumoren</p> <p>c: World Health Organization</p> <p>d: ereignisfreies Überleben</p> <p>e: Der genaue Studienzeitraum wurde nicht angegeben. Es wird Bezug genommen auf die HIT 91-Studie und eine einarmige Studie zu malignen Gliomen / Glioblastomen, die 1995 begann.</p> <p>f: Der genaue Studienzeitraum wurde nicht angegeben, sondern die Erfassung im Studienregister bzw. der Diagnosezeitraum.</p>					

Patientenrelevanter Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*Tabelle 26: Studiendesign – *therapiebedingte Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
ALL-BFM-95	Grigull et al. 2003 [169]	TOS ^a	1995-1999	Kinder mit inzidenter ALL	“There is consensus that invasive fungal infections (IFI) are life threatening conditions of cancer treatment ... In the present report we included all patients who died in the context of a proven or probable IFI according to the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) criteria.”
COALL-06-97	Graubner et al. 2008 [170]	TOS ^a	08/1997-06/2003 (Zwischenauswertung für Kinder, deren Therapie bis 10/2000 beendet war)	Kinder mit inzidenter ALL	“An infectious complication was defined as fever requiring antibiotic (and / or antimycotic and / or antiviral) treatment. Infectious episodes were categorized as microbiologically or clinically documented infections or as fever of unknown origin (FUO). Gastrointestinal infections or urinary tract infections were excluded from the analysis ... The definitions for infections of the European Organization for Research and Treatment of Cancer [13] were used ...”
AML-BFM-78-93	Creutzig et al. 2005 [128]	TOS ^a	01/1978-06/1998	Kinder mit inzidenter AML	„Since the main cause of death is different in each specific phase of initial treatment, ED was subclassified into (a) ED before starting treatment , (b) ED during and after the first therapy course (≤ 14 days of treatment), (c) ED in aplasia between day 15-42 before remission with bone marrow regeneration is generally seen (after the second induction course). This classification reflects the ED rate due to initial problems (hyperleukocytosis, leukostasis) or due to aplasia after induction therapy.”
AML-BFM-83,-87	Creutzig et al. 1999 [129]	TOS ^a	12/1982-10/1992	Kinder mit inzidenter AML	„Early death: death before or during the first 6 weeks after starting treatment ...”

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Studiendesign – *therapiebedingte Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
AML-BFM-93, -98, AMLCG-92, -99, AMLSG HD-93, -98A	Creutzig et al. 2008 [21]	TOS ^a	1992-2004	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit inzidenter AML	“Early death (ED) patients were those dying within the first six weeks of treatment.”
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2003 [171]	TOS ^a	01/1993-07/1998	Kinder mit inzidenter AML	<p>„Für die Auswertung wurde sowohl die Zeitperiode, in der der Tod eintrat, wie auch der Status (Frühtod, early death = ED, Nonresponder = NR, in Remission = CR) berücksichtigt ... Diese Zeitperioden wurden entsprechend den hauptsächlich vorkommenden Todesursachen gewählt.</p> <p>Als Frühtodesfälle (ED) wurden Patienten bezeichnet, die entweder vor Therapie oder in den ersten 6 Wochen (42 Tage) der Therapie verstarben. Zusätzlich wurde ein Frühtod vor Beginn der Therapie oder während der ersten 15 Tage (ED < Tag 15) von weiteren Frühtodesfällen, die zwischen Tag 15 und Tag 42 auftraten (ED ≥ Tag 15) unterschieden.</p> <p>... war bei Todesfällen in Aplasie nicht immer zu entscheiden, ob bereits eine ‘Remission’ im Sinne eines guten Ansprechens vorlag oder nicht. Todesfälle in Aplasie, bei denen vorher keine Remission erreicht worden ist, wurden jedoch nach Tag 42 als Tod bei Nonresponse gewertet.</p> <p>In unserer Analyse werden Patienten, bei denen noch kein Respons zu erkennen war, eingeteilt in Patienten, die vor Tag 150, d. h. während der intensiven Therapie verstarben und diejenigen, die als Nonresponder länger mit Blasten überlebten und dann später überwiegend am Progress der Leukämie starben. Tod in kontinuierlicher kompletter Remission (CCR) wurde eingeteilt in Todesfälle ohne Stammzelltransplantation und im Zusammenhang mit Stammzelltransplantation in erster CR.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Studiendesign – *therapiebedingte Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2003 (Fortsetzung)	TOS ^a			Unter den infektionsassoziierten Todesfällen wurden auch Todesfälle gewertet, bei denen zwar kein für den Krankheitsverlauf ursächlicher Erreger nachgewiesen werden konnte, jedoch klinische oder radiologische Befunde für eine Infektion sprachen (klinisch / radiologisch dokumentiert).“
AML-BFM-93	Lehrnbecher et al. 2004 [172]	TOS ^a	n. g.	Kinder mit inzidenter AML	<p>“Neutropenia was defined as an absolute neutrophil count $\leq 500/\mu\text{l}$. Infectious episodes were categorized as microbiologically or clinically documented infections or as fever without as identifiable source (FUO). Bacteriemia was defined as fever with positive blood culture for bacteria (peripheral blood or from central venous indwelling catheter). If the bloodstream isolate was a potential skin contaminant (eg coagulase-negative staphylococci (CoNS), Propionibacterium spp, Bacillus spp), the presence of an intravascular catheter was required for the diagnosis of a bloodstream infection.</p> <p>The diagnosis of infection of the gastrointestinal (GI) tract was made when clinical symptoms could be attributed to a pathogen (such as Clostridium difficile or rotavirus).</p> <p>Diarrhoe alone or the recovery of a pathogen in the stool without clinical symptoms did not fulfil the criteria of GI tract infection ... Fungal infection were defined as proven invasive infection (positive histopathologic findings or positive culture) or probable invasive infection (at least one host factor criterion, such as neutropenia for more than 10 days or persistent fever refractory to broad-spectrum antibacterial treatment in high-risk patients; and one microbiological criterion, such as positive result of culture for Aspergillus spp from sputum or bronchioalveolar lavage fluid samples or a positive result for Aspergillus antigen in at least two blood samples;) ...”</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Studiendesign – *therapiebedingte Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Definition der Zielgröße
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2004 [173]	TOS ^a	01/1993-10/2002	Kinder mit inzidenter AML	“ <i>Early death</i> . Early death (ED) was defined as death before or within the first 6 weeks (42 days) of treatment. ED was further subdivided into two types: ED before start of treatment or within the first 15 days of therapy, which mainly reflects lethal events due to leukostatis and bleeding; and ED in the period between day 16 and 42 of treatment, which mainly reflects deaths caused by complications from infections during aplasia after induction therapy ... We recognized that some of the patients who died due to treatment-related complications before hematologic recovery might have achieved CR.”
AML-BFM-98	Creutzig et al. 2006 [134]	TOS ^a	01/1998-06/2003	Kinder mit inzidenter AML	“Early death (ED) was defined as death before or within the first 6 weeks of treatment.”
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]	TOS ^a	07/1998-06/2003	Kinder mit inzidenter AML	“Early death (ED) was defined as death before or within the first 6 weeks of treatment.”
NHL-BFM-90, -95	Seidemann et al. 1998 [174]	TOS ^a	04/1990-10/1997	Kinder mit NHL oder B-ALL	“The presence of tumor lysis syndrom was assumed if renal function was impaired and at least one additional abnormality was detected: serum concentration of uric acid above 7 mg/dl (400mmol/l), serum levels of phosphate above 3 mmol/l, of potassium above 6 mmol/l, of calcium below 2 mmol/l or calcium-phosphate product of above 5.”
<p>a: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p>					

Tabelle 27: Studiendesign – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Erhebungsinstrument	
					Bezeichnung	validiert
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2005 [175]	Kohortenstudie	10/2001 bis n. g. Publikationszeitpunkt, online: 06/2005	Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeomen	Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH)	ja

Tabelle 28: Studiendesign – Schmerzen

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Anzahl (N) der in die Publikation aufgenommenen / ausgewerteten Einrichtungen	Thema der Erhebung	beteiligte Berufsgruppen	Art der Datenerhebung	Studienzeitraum
n. g.	Zernikow et al. 2002 [176]	Querschnittstudie	76/60 ^a	Schmerzkontrolle bei krebskranken Kindern	Ärzte, Kinderkrankenschwestern und Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes pädiatrisch-onkologischer Einrichtungen	schriftliche Befragung	1997/1998
n. g.	Ljungman et al. 1996 [103]	Querschnittstudie	47/35 ^b	Schmerzkontrolle bei krebskranken Kindern	Ärzte, Kinderkrankenschwestern pädiatrisch-onkologischer Einrichtungen	schriftliche Befragung	05/1994
<p>a: 60 Einrichtungen hatten die Fragebögen nicht anonym zurückgeschickt. Sie behandelten ca. 85% der krebskranken Kinder in Deutschland.</p> <p>b: Nur 35 von 47 Einrichtungen behandeln krebskranke Kinder.</p>							

Tabelle 29: Studiendesign – auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Art der Zielgröße
HIT 91	Dörr et al. 1996 [177]	Überlebendenkohorte der HIT 91-Studie	09/1993-05/1994 ^a	Kinder mit Hirntumoren	Längenwachstum und Entwicklung des Körpergewichts nach onkologischer Behandlung
a: nur Zeitraum der Datenerhebung zu Langzeitfolgen gegeben					

Tabelle 30: Studiendesign – zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Art der Zielgröße
ALL-BFM-81, -83 und COALL-80/82	Hertzberg et al. 1997 [178]	Überlebendenkohorten der AML-BFM-81, -83 und COALL-80/82	06/1992-12/1994	Kinder mit ALL	Spätfolgen am ZNS, gemessen als Intelligenz im Vergleich zu einer Referenzbevölkerung; Messung mit verschiedenen validierten Instrumenten
ALL-BFM-81, -83	Überall et al. 1997 [179]	Überlebendenkohorten der AML-BFM-81, -83	06/1992-12/1994	Kinder mit ALL	Intelligenzmessung nach ZNS-Prophylaxe bei ALL, Messung mit verschiedenen validierten Instrumenten
AML-BFM-87	Reinhardt et al. 2002 [180]	Überlebendenkohorte der AML-BFM-87	12/1986- 03/1993	Kinder mit AML	Intelligenzmessung nach ZNS-Prophylaxe bei AML, Messung mit verschiedenen validierten Instrumenten

Tabelle 31: Studiendesign – endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Art der Zielgröße
(DAL-)HD-90	Gerres et al. 1998 [181]	Überlebendenkohorte der HD-90	n. g.	Jugendliche und junge Männer nach Behandlung eines M. Hodgkin	Testosteronspiegel in Abhängigkeit vom Tanner-Stadium und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

Tabelle 32: Studiendesign – kardiale Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Art der Zielgröße
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2007 [182]	TOS ^a	01/1993-06/2003	Kinder mit AML	<p>Kardiotoxizität nach Anthrazylingabe, Definition der Zielgröße: „Clinical cardiotoxicity was defined as clinical signs and symptoms of cardiomyopathy not attributable to other known causes such as sepsis or renal failure. Subclinical cardiotoxicity was defined as the lack of clinical signs and symptoms of cardiomyopathy, however with an abnormal SF^b of the ventricle measured by echocardiography (ECHO).</p> <p>As the lower limit of normal SF is defined between 28 % and 30 % in the majority of studies, we defined a decrease SF^b < 30 % as abnormal. Early cardiotoxicity started during intensive AML chemotherapy or within 1 year afterwards, and late cardiotoxicity after more than 1 year after the end of intensive AML chemotherapy. Patients with persistence of early cardiomyopathy were included in both categories. The outcome of patients suffering from clinical anthracycline – induced cardiomyopathy was categorized as „death“, „alive with anticongestive treatment“, „recovery without current requirement for anticongestive treatment, but previous congestive treatment“, or „alive without anticongestive treatment and no cardiac abnormality detected (NCAD).“</p>
<p>a: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p> <p>b: shortening fraction</p>					

Tabelle 33: Studiendesign – Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Art der Zielgröße
ALL-BFM-81, -83, -86	Dördelmann et al. 1998 [106]	TOS ^a	03/1981-01/1990 Follow-up: -07/1997	Jungen mit ALL nach Erreichen einer Vollremission	kumulative Inzidenz eines isolierten testikulären Rückfalls
ALL-BFM-90	Schrappé et al. 2000 [110]	TOS ^a	04/1990-03/1995 Follow-up: -04/1998	Kinder mit ALL	isolierte und kombinierte Rückfälle (kumulative Inzidenz) aller Lokalisationen
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]	TOS ^d	04/1995-06/1999 Follow-up: -07/2001	Kinder mit ALL	ZNS-Rezidive isoliert oder in Kombination
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	TOS ^a	03/1983-12/2001 Follow-up: -09/2006	Kinder mit dem ersten Rezidiv einer B-Zell-ALL	Häufigkeit wiederholter Rückfälle
<p>a: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p>					

Tabelle 34: Studiendesign – Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Art der Zielgröße
DAL HD-78, -82, -85, -87	Schellong et al. 1997 [183]	TOS ^{a, b}	06/1978-09/1990	Kinder mit M. Hodgkin	Häufigkeit von Zweittumoren (kumulative Inzidenz und SIR)
DAL HD-78, -82, -85, -87, -90	Schellong et al. 2004 [184]	TOS ^{a, b}	1978-1995 Follow-up: -03/2004	Kinder mit M. Hodgkin	Zweittumoren nach einer onkologischen Behandlung (kumulative Inzidenz)
ALL-BFM-79, -81, -83, -86, -90	Löning et al. 2000 [185]	TOS ^{a, b}	04/1979-04/1995 Follow-up: -12/1997	Kinder mit ALL	Zweittumoren nach einer onkologischen Behandlung (kumulative Inzidenz und SIR)
Kinderkrebsregister	Westermeier et al. 1998 [186]	Registerstudie	1980-1995	Kinder mit Leukämien, malignen Lymphomen oder Hirntumoren	Zweittumoren nach einer onkologischen Behandlung (SIR)
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	TOS ^{a, b}	03/1983-12/2001 Follow-up: -09/2006	Kinder mit dem ersten Rezidiv einer B-Zell-ALL	Zweittumoren nach einer onkologischen Behandlung (kumulative Inzidenz und SIR)
<p>a: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p> <p>b: Es hatte ein Abgleich mit dem DKKR stattgefunden.</p>					

Tabelle 35: Studiendesign – Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Studienzeitraum	Studienpopulation	Art der Zielgröße
DAL HD-78, -82, -85, -87, -90	Schellong et al. 2004 [184]	TOS ^a	1978-1995 Follow-up: -03/2004	Kinder mit M. Hodgkin	Häufigkeit der Todesfälle und Todesursachen
ALL-BFM-90	Schrappé et al. 2000 [110]	TOS ^a	04/1990-03/1995 Follow-up: -04/1998	Kinder mit ALL	Häufigkeit der Todesfälle nach erster kompletter Remission
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	TOS ^a	03/1983-12/2001 Follow-up: -09/2006	Kinder mit dem ersten Rezidiv einer B-Zell-ALL	Todesfälle in verschiedenen Remissionsphasen
<p>a: TOS sind klinische Interventionsstudien. Dabei bezieht sich der Begriff „Intervention“ auf die Therapie der onkologischen Grunderkrankung und darüber hinaus auf eine umfassende Betreuung, z. B. die notwendige supportive Therapie sowie die psychosoziale Betreuung. TOS weisen häufig mehrere Behandlungsgruppen auf, weil die betroffenen Kinder und Jugendlichen risikoadaptiert behandelt werden. Historische Vergleiche der patientenrelevanten Endpunkte zwischen den aufeinander folgenden Studien sind nicht unüblich.</p>					

Tabelle 36: Studiendesign – *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Anzahl (N) der in die Publikation aufgenommenen / ausgewerteten Einrichtungen	Thema der Befragung	beteiligte Berufsgruppen	Art der Datenerhebung	Zeitraum der Datenerhebung
PATE ^a	Friedrichsdorf et al. 2005 [10]	Querschnittstudie	73/71	aktueller Stand der palliative Versorgung in der pädiatrischen Onkologie	Chefärzte, leitende Krankenschwester	schriftliche (63/71) und telefonische (8/71) Befragungen	03/2002-11/2002
n. g.	Herold et al. 2007 [23]	Querschnittstudie	53/49 ^b	aktueller Stand zu Strukturen und Ausstattung pädiatrisch-onkologischer Einrichtungen	Chefärzte, leitende	schriftliche Befragung	09/2003-06/2004
<p>a: Palliative Care, Therapy, and Evaluation in Pediatric Oncology / Hematology</p> <p>b: Die angeschriebenen 53 Einrichtungen behandeln jährlich mindestens 10 onkologische Patienten im Alter bis unter 15 Jahren.</p>							

Tabelle 37: Studiendesign – strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Studiendesign	Anzahl (N) der in der Publikation ausgewerteten Einrichtungen / Personen	Thema der Befragung	beteiligte Gruppen	Art der Datenerhebung	Zeitraum der Datenerhebung
PSAPOH	Griessmeier 1995 [200]	Querschnittstudie	52/59 Kliniken	strukturelle Bedingungen der psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie	psychosoziale Mitarbeiter	schriftliche Befragung	04/1993-04/1994
n. g.	Winkler von Mohrenfels et al. 2002 [201]	Querschnittstudie	103/122 Überlebenden einer ALL und deren Eltern 7 Jahre nach Erstdiagnose	Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten, körperliche Beschwerden	Patienten Eltern der Patienten	klinische, bildgebende und psychometrische Untersuchungen schriftliche Befragung der Eltern mit validiertem Instrument ^a	1992-1994
PSAPOH	Griessmeier et al. 2003 [24]	Querschnittstudie	50/90 Kliniken	strukturelle Bedingungen der psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie	psychosoziale Mitarbeiter, Leiter der onkologischen Abteilungen	schriftliche Befragung	1999-2000
PSAPOH	Griessmeier et al. 2008 [25] ^b	Querschnittstudie	2006: 57/96 Kliniken	strukturelle Bedingungen der psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie	n. g.	schriftliche Befragung	letzte Untersuchung: 2006
<p>a: Child Behavior Checklist</p> <p>b: Aus dieser Publikation wurden nur die neuesten Ergebnisse aus dem Jahr 2006 in den Bericht aufgenommen, weil die älteren bereits im Bericht enthalten sind (siehe [24,200]).</p>							

5.2.2.2 Studienpopulation

Für die patientenrelevanten Endpunkte *Überleben (Mortalität, Überleben (OS), ereignis- / oder progressionsfreies Überleben)*, *therapiebedingte Todesfälle*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität*, *Schmerzen*, *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* sowie die Zielgrößen *Informationen zu Standards und Leitlinien*, *besondere Merkmale der Strukturqualität* und *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation* wurden im Folgenden die Charakteristika der Studienpopulationen beschrieben. Darüber hinaus wurden Angaben zur Zielgruppe der Versorgungsstandards (*Informationen zu Standards und Leitlinien*) gemacht.

Wie unter 5.2.2.1 erfolgte die Darstellung stratifiziert nach Endpunkten / Zielgrößen und ggf. innerhalb der Zielgrößen nach Krankheitsbildern. Für den patientenrelevanten Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* wurde nach Art der Langzeitfolge unterschieden.

Patientenrelevanter Endpunkt *Überleben*

Mortalität

Das DeStatis erfasst alle in Deutschland Verstorbenen [98] und berichtet jährlich. Die Verstorbenen der Altersgruppen der 0- bis unter 15-Jährigen und der 15- bis unter 20-Jährigen wurden in die vorliegende Untersuchung aufgenommen. Der Berichtszeitraum der Todesursachenstatistik 2006 [98] erstreckte sich vom 01.01. bis 31.12. des Kalenderjahres.

Überleben (OS)

Für das *Überleben (OS)* wurden Daten des DKKR in den Bericht eingeschlossen. Das Kinderkrebsregister erfasste alle an Krebs erkrankten Kinder der deutschen Wohnbevölkerung bis unter 15 Jahre [8].

Tabelle 38 enthält Informationen zu der Registerstudie [39], die das Überleben von Kindern mit Hirntumoren beschrieb.

Der internationale Vergleich des *Überlebens (OS)* krebskranker Kinder wurde anhand des ACCIS-Projekts [100,105] dargestellt. 62 bevölkerungsbezogene Krebsregister beteiligten sich, um Inzidenzen und Überlebenswahrscheinlichkeiten in Europa zu untersuchen. 88 465 Kinder bis unter 15 Jahre und 15 369 Jugendliche bis unter 19 Jahre wurden in das ACCIS-Projekt eingeschlossen. Da das DKKR die Altersgruppe der 15- bis unter 19-Jährigen nicht systematisch registriert hatte, wurde der Vergleich auf die zuerst genannte Altersgruppe beschränkt.

Die Neuerkrankungen wurden in den Registern von 1978 bis 1997 erhoben. Tabelle 39 enthält weitere Informationen zum ACCIS-Projekt.

Ereignis- und / oder progressionsfreies Überleben

Akute lymphoblastische Leukämie

ALL-BFM-Studien

In den Studien ALL-BFM-81, -83, -86, -90 und -95 [106-114] wurden Kinder mit inzidenter ALL im Alter von 0 bis unter 18 Jahren behandelt. Die o. g. Studien wurden einzeln oder kombiniert von den Studiengruppen ausgewertet. Neben Analysen, die gesamte Studienpopulation betreffend, wurden auch Auswertungen zu Teilpopulationen in den Bericht aufgenommen. Es handelte sich dabei um Kinder mit verschiedenen Subtypen der ALL, z. B. der Precursor-B-ALL oder der T-ALL, oder dem Down-Syndrom als Komorbidität. Da die Therapie risikoadaptiert erfolgte, wurden innerhalb der Studien Therapiegruppen gebildet. Es wurde unterschieden zwischen einer Standardrisiko-, einer mittleren Risiko- und einer Hochrisikogruppe. In den Bericht aufgenommen wurden Analysen zu allen oder einzelnen Risikogruppen, z. B. Jungen mit Standardrisiko-ALL. Therapiegruppen wurden im vorliegenden Bericht nur beschrieben, wenn der o. g. Endpunkt nach Therapiegruppen stratifiziert angegeben wurde.

Die Risikogruppen wiesen tendenziell eine unterschiedliche Altersverteilung auf. Insgesamt erkrankten etwas mehr Jungen als Mädchen an ALL, bei der Hochrisikogruppe war der Unterschied in der Geschlechtsverteilung besonders deutlich.

Nicht zur ALL-BFM-Studienpopulation gehörten vorbehandelte Kinder mit ALL, Kinder mit ALL, die im Ausland diagnostiziert worden waren, sowie Kinder, die in andere Studien eingeschlossen werden sollten. Ausgeschlossen wurden auch Kinder, bei denen eine Therapie nach dem Studienprotokoll nicht durchgeführt werden oder bei denen wegen fehlender Daten keine Zuteilung zu einer Risiko- / Therapiegruppe vorgenommen werden konnte. Außerdem wurden Kinder mit einer ALL als Zweitumor oder mit einer rezidierten ALL nicht in die ALL-BFM-Studien aufgenommen. Schließlich wurden Kinder, bei denen eine ALL nicht sicher diagnostiziert werden konnte, nicht in die o. g. Studien eingeschlossen.

ALL-Rez-BFM-Studien

In die ALL-Rez-BFM-Studien [115-122] wurden Kinder und Jugendliche mit rezidivierter ALL im Alter von 0 bis unter 18 Jahren aufgenommen. Es handelte sich dabei um das erste oder zweite Rezidiv. Der Zeitpunkt, an dem ein Rückfall auftrat (frühes oder spätes Rezidiv), sowie die Lokalisation des Rezidivs, z. B. extramedullär, wurden beschrieben.

Therapiegruppen wurden – wie für Kinder mit inzidenter ALL – im vorliegenden Bericht dargestellt, wenn der o. g. Endpunkt nach Therapiegruppen stratifiziert angegeben wurde. Die Häufigkeit von prognostischen Faktoren (Vorhandensein eines Philadelphia-Chromosoms / eines BCR-ABL-Fusionsgens) wurde für die Kinder mit einem Rückfall beschrieben, weil

deren Auswirkung auf den o. g. Endpunkt untersucht worden war. Darüber hinaus wurde die Teilpopulation mit rezidivierter Non-T-ALL untersucht.

Die meisten Kinder waren zum Zeitpunkt des Rückfalls zwischen 0 und 10 Jahre alt. Mehr Jungen als Mädchen erlitten ein Rezidiv.

COALL-Studien

In den Studien COALL-82, -85 [123-126] wurden Kinder mit erstmals aufgetretener Precursor-B-ALL oder T-ALL im Alter von 0 bis unter 18 Jahren behandelt. Säuglinge wurden ab der COALL-89-Studie mit einem anderen Protokoll therapiert als ältere Kinder, sodass in die folgenden Studien COALL-89, -92 Kinder mit ALL im Alter von 1 bis 18 Jahren aufgenommen wurden. Die Studien wurden – wie die ALL-BFM-Studien – einzeln oder kombiniert analysiert. Die in den Bericht eingeschlossenen Publikationen beschrieben meist Untersuchungen der gesamten Studienpopulation. Da die Therapie risikoadaptiert erfolgte, wurden innerhalb der Studien Therapiegruppen gebildet. Sie wurden im vorliegenden Bericht beschrieben, wenn der o. g. Endpunkt nach Therapiegruppen stratifiziert angegeben wurde. Bei der Therapie wurde zwischen einer Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko (low risk) und einer Hochrisikogruppe (high risk) unterschieden. Eine gesonderte Analyse zur Hochrisiko-ALL wurde in den Bericht aufgenommen.

Insgesamt erkrankten etwas mehr Jungen als Mädchen an ALL, bei der Hochrisikogruppe war der Unterschied in der Geschlechtsverteilung besonders deutlich und die Kinder dieser Gruppe waren tendenziell älter.

Nicht zu der COALL-Studienpopulation gehörten Kinder, die länger als 2 Wochen oder anders als mit Vincristin, Daunorubicin und Prednison vorbehandelt worden waren. Kinder mit reifer B-ALL wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

In den Bericht wurde eine gemeinsame Auswertung der ALL-BFM- und der COALL-Studien eingeschlossen [127]. Die Studienpopulation setzte sich aus 673 inzident an ALL erkrankten und 125 an einem ALL-Rezidiv erkrankten Kinder zusammen. Die Auswertung enthielt darüber hinaus noch 38 Kinder mit AML und 54 weitere, die fälschlicherweise als ALL diagnostiziert worden waren. Diese 92 Kinder wurden im Bericht nicht berücksichtigt. 574 Kinder waren nach dem ALL-BFM- und 99 nach dem COALL-Protokoll behandelt worden. Ausgewertet wurden 557 von 648 an ALL neuerkrankte Kinder, deren Immunphänotypisierung erfolgreich gewesen war. 3,2 % davon waren BCR-ABL-positiv. Ihr medianes Alter bei Erstdiagnose wurde mit 90 Monaten angegeben, die BCR-ABL-negativen Kinder waren jünger, der Median lag bei 58 Monaten. Es erkrankten mehr Jungen als Mädchen.

Eine detaillierte Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit ALL findet sich in Tabelle 40.

Akute myeloische Leukämie

AML-BFM-Studien

In den Studien AML-BFM-78, -83, -87, -93 und -98 [128-136,138,195] wurden Kinder mit inzidenter AML im Alter von 0 bis unter 18 Jahren behandelt. Die o. g. Studien wurden einzeln oder kombiniert von den Studiengruppen ausgewertet. Neben Analysen der gesamten Studienpopulation wurden auch Untersuchungen zu Teilpopulationen, z. B. Kinder mit AML und Down-Syndrom, in den Bericht aufgenommen. Da die Therapie, wie bei der ALL, risikoadaptiert erfolgte, wurden innerhalb der Studien Therapiegruppen gebildet. Eine Standardrisiko- und eine Hochrisikogruppe wurden unterschieden. Sie wurden als Straten in den Bericht aufgenommen. Die Studienpopulationen der aufeinander folgenden TOS wurden nach den einzelnen Studien stratifiziert dargestellt. Therapiegruppen wurden im vorliegenden Bericht nur beschrieben, wenn der o. g. Endpunkt nach Therapiegruppen stratifiziert angegeben wurde. 2 histologische Subentitäten wurden gesondert berichtet: Bei der ersten handelte es sich um 22 Kinder mit der akuten Promyelozyten-Leukämie, die im Median 9,3 Jahre alt und deren Geschlechtsverhältnis 1:1 war. Die zweite betraf 37 Kinder mit dem sehr seltenen Myelosarkom. Die Kinder waren im Median 5,1 Jahre alt. Es erkrankten deutlich mehr Jungen als Mädchen daran.

Insgesamt erkrankten an AML mehr Jungen als Mädchen. Kinder mit einem Down-Syndrom, die an AML litten, waren deutlich jünger als Kinder mit AML ohne Trisomie 21.

Kinder mit Myelosarkom, sekundärer AML, Down-Syndrom und Patienten, die mehr als 14 Tage vorbehandelt worden waren, wurden in den AML-BFM-Studien erfasst und mit der Standardtherapie, aber teilweise mit reduzierter Dosierung behandelt. Ihre Auswertungen erfolgten getrennt von den primär erkrankten AML-Patienten.

AML-Rez-BFM-Studie

In die AML-Rez-BFM-97-Studie [139] wurden 69 Kinder und Jugendliche mit rezidivierter oder refraktärer AML im Alter von 0,4 bis 16,6 Jahren aufgenommen. Es handelte sich dabei um 61 Patienten mit Rezidiven, 3 Kindern mit partieller Remission und 5 Patienten mit refraktärer Erkrankung. Auch hier waren mehr Jungen als Mädchen betroffen.

In einer gemeinsamen Auswertung der Studien AML-BFM 93, -98 und AMLCG 92/99 sowie AMLSG HD 93/98A [21] wurden insgesamt 1181 Patienten bis unter 30 Jahren eingeschlossen. 891 Kinder und Jugendliche waren nach den AML-BFM-Protokollen behandelt worden. 82 Patienten stammten aus der AMLCG 92/99 und 108 aus der AMLSG HD 93/98A. 685 Patienten aller Studien waren jünger als 13 Jahre bei Ersterkrankung, 276 weitere waren jünger als 21 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Auch hier waren mehr Jungen / Männer als Mädchen / Frauen vertreten.

Eine detaillierte Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ von Kindern mit AML findet sich Tabelle 41.

Non-Hodgkin-Lymphome

NHL-BFM-Studien

In den Studien NHL-BFM-86, -90, und -95 [137,140-150] wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom behandelt. Die Altersspanne reichte von 0 bis 23,8 Jahren. Das mediane Erkrankungsalter lag in allen Studien unter 10 Jahren. Die o. g. Studien wurden einzeln oder kombiniert ausgewertet. Neben Analysen der gesamten Studienpopulation wurden auch Untersuchungen zu Teilpopulationen, z. B. Kinder mit einem anaplastischen großzelligen Lymphom, in den Bericht aufgenommen. Die Therapie erfolgte, wie bei den akuten Leukämien, risikoadaptiert. Sie orientierte sich an der Tumorausbreitung bei Erstdiagnose (und anderen Kriterien). Der o. g. Endpunkt wurde nach den Tumorstadien (St. Jude Klassifikation) stratifiziert in den Publikationen dargestellt und folglich in den Bericht übernommen. Für die o. g. aufeinander folgenden NHL-BFM-Studien wurde eine gesonderte Auswertung zu Säuglingen beschrieben. Es handelte sich um 20 Kinder im medianen Alter von 7,6 Monaten bei Ersterkrankung, Jungen und Mädchen waren gleichermaßen betroffen. Des Weiteren wurden Analysen von mehreren histologischen Subentitäten separat berichtet: Es fanden sich mehrere Untersuchungen zu Kindern mit verschiedenen lymphoblastischen Lymphomen. Die meisten Kinder waren bei Diagnosestellung jünger als 10 Jahre, und mehr Jungen als Mädchen waren von diesen Lymphomen betroffen.

Das *ereignisfreie Überleben* von 30 Kindern mit einem primären mediastinalen großzelligen (sklerosierenden) B-Zell-Lymphom wurde mit der gesamten Studienpopulation der o. g. TOS verglichen. Diese Patienten waren meist älter als 10 Jahre. Es erkrankten Jungen und Mädchen im Verhältnis 1:1 daran. 89 Kinder, mit einem anaplastischen großzelligen Lymphom, die im Median 10,5 Jahre waren, wurden gesondert untersucht. 2/3 der Kinder waren Jungen.

Eine Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ von Kindern mit NHL findet sich in Tabelle 42.

Morbus Hodgkin

DAL-HD- und GPOH-HD-Studien

In den Studien DAL-HD-90 [151,152], GPOH-HD-90 und -95 [153,154] wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit inzidentem Morbus Hodgkin behandelt. Die Altersspanne reichte von 0 bis 20,2 Jahre. Die meisten Patienten waren bei Erstdiagnose jünger als 15 Jahre. Die o. g. Studien wurden einzeln oder kombiniert von den

Studiengruppen ausgewertet. Neben Analysen der gesamten Studienpopulation wurden auch Untersuchungen zu Teilpopulationen, z. B. Patienten, die eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus aufwiesen, in den Bericht aufgenommen. Darüber hinaus wurde die Patientengruppe mit Lymphknotenpaketen (bulky disease) mit der Gruppe ohne solche Lymphknotenpakete (non-bulky disease) verglichen. Es erkrankten insgesamt mehr Jungen als Mädchen an einem Morbus Hodgkin.

ST-HD-86-Studie

In die ST-HD-86-Studie [155] wurden 176 Kinder und Jugendliche mit progredientem oder rezidiviertem Hodgkin-Lymphom im medianen Alter von 14,7 Jahren therapiert. Auch hier waren mehr Jungen als Mädchen betroffen.

Eine detaillierte Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Hodgkin findet sich in Tabelle 43.

Hirntumoren

MAKEI-Studien

In den Studien MAKEI-83, -86, -89 [156,157] wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit intrakraniellen Keimzelltumoren (Germinomen) behandelt. Die Altersspanne reichte von 0 bis 31 Jahre. Die meisten Patienten waren bei Erstdiagnose jünger als 13 Jahre. Die o. g. Studien wurden zusammen ausgewertet. Die Studie MAKEI-89 wurde darüber hinaus einzeln berichtet. Es erkrankten insgesamt mehr Jungen als Mädchen an einem intrakraniellen Germinom.

HIT-SKK-Studien

In die HIT-SKK-87, -92-Studien [158,159] wurden Kinder, die bei Erstdiagnose maximal 37 Monate alt waren, aufgenommen. Darunter fanden sich 33 Säuglinge und Kleinkinder mit anaplastischen Ependymomen sowie 29 Kinder mit supratentoriellen PNET. Am anaplastischen Ependymom erkrankten mehr Jungen als Mädchen, beim PNET war das Geschlechterverhältnis zu Ungunsten der Mädchen verschoben.

HIT-Studien

In den HIT 88/89- und HIT 91-Studien [160-162] wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 3 bis 20 Jahren therapiert. Sie litten an den folgenden Tumoren: Medulloblastom, anaplastisches Gliom, Ependymom oder primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET). Es erkrankten mehr Jungen als Mädchen an Hirntumoren. Zu den Studien fanden sich mehrere Auswertungen, die Teilpopulationen betrafen: 63 Kinder im medianen Alter von 6,3 Jahren mit einem supratentoriellen PNET und 55 Patienten mit anaplastischen Ependymomen im medianen Alter von 6,2 Jahren wurden gesondert untersucht. 52 Kinder

(20 Jungen und 32 Mädchen) im Alter von 3 Jahren bis 17 Jahren mit hochmalignen Hirntumoren (WHO-Grad III/IV) wurden in der HIT 91-Studie von Wolff et al. [15] mit einer kombinierten Therapie aus Tumorresektion (stereotaktische Biopsie bis vollständige Tumorentfernung), Strahlentherapie und Chemotherapie behandelt. Dabei wurde eine randomisierte Zuteilung für die Chemotherapie vorgenommen (Sandwich-Therapie vs. Erhaltungstherapie).

Studie zu Medulloblastomen

In einer weiteren Studie [202] wurden 43 Kinder mit Medulloblastomen therapiert. Es handelte sich zu 65 % um Jungen. Das Alter bei Erstdiagnose wurde nicht angegeben.

HIT-GBM-Studie

Wolff et al. [16] berichteten 2000 über 22 Kinder im Alter von 3 bis 15 Jahren, die an einem Glioblastoma multiforme erkrankt waren und in der o. g. Studie behandelt wurden. 12 von 22 Patienten waren weiblich. Außerdem wurden 20 Kinder (9 Jungen und 11 Mädchen) im Alter von 3 bis 15 Jahren mit pontinen Gliomen in dieser Studie therapiert [17]. In einer weiteren Publikation zur HIT-GBM-Studie wurde über 173 Jungen und 137 Mädchen im Alter zwischen 3 und 18 Jahren mit hochmalignen Gliomen bzw. diffusen Pongliomen berichtet [19]. Die Therapie bestand in einer operativen Tumorentfernung, soweit möglich, und / oder einer Bestrahlung und / oder einer Chemotherapie. Wolff et al. [20] berichteten 2009 über 97 Kinder und Jugendliche (57 Jungen und 40 Mädchen) im Alter von 3 bis 17 Jahren mit hochmalignen Gliomen bzw. diffusen Pongliomen, die nach dem HIT-GBM-C-Protokoll behandelt worden waren, und verglichen sie mit 97 Kindern mit ähnlichen Tumoren. Sie waren in den vorangegangenen HIT-GBM-A- und -B-Studien therapiert worden. In einer weiteren Publikation zur HIT-GBM-Studie wurden 85 Kinder und Jugendliche (50 Jungen und 35 Mädchen) unter 19 Jahren mit hochmalignen Hirntumoren (WHO-Grad III und IV) behandelt [18]. 34 Kinder wiesen einen Tumor WHO-Grad III und 51 Kinder einen Tumor WHO-Grad IV auf. Bei 25 Kindern wurde der Tumor makroskopisch vollständig entfernt, bei 37 Patienten subtotal, und bei 23 Kindern wurde lediglich eine Biopsie entnommen.

HIT-LGG-Studie

In der Studie HIT-LGG 1996 [164,165] wurden Kinder im Alter von 0 bis 14 Jahren, die an einem niedrigmalignen Gliom erkrankt waren, behandelt. Auch hier waren mehr Jungen als Mädchen betroffen. Die Therapie erfolgte risikoadaptiert: Nach einer chirurgischen Tumorentfernung wurde in Abhängigkeit vom Resektionsbefund entweder bis zur Progression nur beobachtet oder eine additive Chemotherapie oder Radiotherapie durchgeführt. Die additiven Therapien wurden als Straten in den Bericht aufgenommen.

KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie

In die KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie [166-168] wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren aufgenommen. Mehr Jungen als Mädchen waren von diesem Tumor betroffen. Insgesamt gingen 3 Auswertungen mit 48 bzw. 88 Kindern (2 Publikationen) in den vorliegenden Bericht ein.

Eine detaillierte Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt *ereignisfreies / progressionsfreies Überleben* von Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren befindet sich in Tabelle 44.

Patientenrelevanter Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*

Akute lymphoblastische Leukämie

ALL-BFM-95-Studie

In der Studie ALL-BFM-95 [169] wurden 2021 Kinder mit inzidenter ALL im Alter von 1,3 bis unter 18,6 Jahren behandelt. Es erkrankten mehr Jungen als Mädchen an einer ALL. Alle Kinder wurden für diesen Endpunkt gemeinsam ausgewertet.

COALL-06-96-Studie

In der Studie COALL-06-96 [170] wurden 293 Kinder mit erstmals aufgetretener ALL im Alter von 1 bis unter 18 Jahren behandelt. Insgesamt erkrankten mehr Jungen als Mädchen. In die Analyse zum o. g. Endpunkt gingen die Kinder ein, deren Therapie bis 10/2000 abgeschlossen war.

Akute myeloische Leukämie

AML-BFM-Studien

In den Studien AML-BFM-78, -83, -87, -93 und -98 [21,128,129,134,136,171-173] wurden Kinder mit inzidenter AML im Alter von 0 bis unter 18 Jahren behandelt. Die o. g. Studien wurden einzeln oder kombiniert ausgewertet. Insgesamt erkrankten mehr Jungen als Mädchen.

Innerhalb der AML-BFM-98-Studie wurden für eine Analyse zur Wirksamkeit von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren 2 Gruppen mit 317 Kindern gebildet. Eine Gruppe erhielt einen hämatopoetischen Wachstumsfaktor und die andere nicht. Die Kinder waren mehrheitlich jünger als 10 Jahre. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen unterschied sich. Kinder, die keinen hämatopoetischen Wachstumsfaktor erhielten, waren tendenziell älter, und in dieser Gruppe war der Anteil der Mädchen höher.

Studien AML-BFM-93, -98 und AMLCG 92/99 sowie AMLSG HD93/98A

Zur Studienpopulation der gemeinsamen Auswertung der Studien AML-BFM-93, -98 und AMLCG 92/99 sowie AMLSG HD93/98A siehe Endpunkt *ereignisfreies Überleben* bei Kindern mit AML.

Non-Hodgkin-Lymphome

NHL-BFM-90 und -95-Studien

In den Studien NHL-BFM-90 und -95 [174] wurden 1192 Kinder und Jugendliche mit inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom behandelt. Die Altersspanne reichte von 0 bis 18 Jahre. Das mediane Erkrankungsalter und das Geschlechtsverhältnis wurden in der Publikation nicht angegeben. Die o. g. Studien wurden gemeinsam ausgewertet.

Eine Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle* findet sich in Tabelle 45.

Patientenrelevanter Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie

Der vorliegende Bericht nahm 1 Auswertung mit 102 Kindern der KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie [175] auf. Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 19,2 Jahren wurden in diese Studie eingeschlossen. Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwei Gruppen in Abhängigkeit von der tumorbedingten Hypothalamusschädigung gebildet. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 8,3 Jahren (Hypothalamus betroffen) bzw. 8,1 Jahren (Hypothalamus nicht betroffen). Mehr Jungen als Mädchen erkrankten. Eine Darstellung der Studienpopulation zu diesem Endpunkt findet sich in Tabelle 46.

Patientenrelevanter Endpunkt *Schmerzen*¹¹

Zu diesem Endpunkt wurden 2 Querschnittuntersuchungen mit medizinischem Personal aufgenommen. 60 deutsche und 35 schwedische Einrichtungen der pädiatrischen Hämatologie beteiligten sich. An der deutschen Studie [176] nahmen Ärzte, Kinderkrankenschwestern und Mitarbeiter der psychosozialen Dienste teil. Bei der schwedischen Studie [103] wurden Ärzte und Kinderkrankenschwestern befragt. Eine Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt findet sich in Tabelle 47.

¹¹ Für die Studien zu diesem Endpunkt fanden sich keine Studienbezeichnungen wie z. B. für den Endpunkt ereignisfreies Überleben.

Patientenrelevanter Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie**Auxologische Langzeitfolgen*

Hirntumoren

HIT 91-Studie

Zu diesem Endpunkt wurde die HIT 91-Studie [177] in den Bericht eingeschlossen. 227 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 0 bis 28,2 Jahren mit Hirntumoren waren in der Studie behandelt worden. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 6,7 Jahren. Bei den Tumoren handelte es sich um Medulloblastome, Ependymome, PNET und Astrozytome. Mehr Jungen als Mädchen waren betroffen. 133 Patienten wurden in die Nachuntersuchung einbezogen und 122 ausgewertet. Eine Darstellung der Studienpopulation zum Endpunkt findet sich in Tabelle 48.

Zentralnervöse Langzeitfolgen

Akute Leukämien

ALL-BFM-,COALL- und AML-BFM-Studien

Zu diesem Endpunkt wurden die TOS ALL-BFM-81, -83 als auch die TOS COALL-80 und -82 [178] in den Bericht aufgenommen. Zu den TOS ALL-BFM-81 und -83 gab es noch eine zweite Auswertung [179]. Darüber hinaus wurde die TOS AML-BFM-87 [180] mit 1 Publikation berücksichtigt.

Die Kinder, die erstmals an einer ALL erkrankten, waren im Mittel 5,77 Jahre alt. Bei der Nachuntersuchung lag das mittlere Alter bei 14,72 Jahren. Es wurden mehr Mädchen als Jungen untersucht. Insgesamt hatte die Studiengruppe 250 Patienten angeschrieben. 118 bzw. 110 davon nahmen an den Untersuchungen teil.

Die Kinder der TOS AML-BFM-87 waren bei Erstdiagnose im Median 8,5 Jahre alt. Das Geschlechtsverhältnis war zu Ungunsten der Jungen verschoben. In die TOS wurden insgesamt 307 Patienten mit AML aufgenommen. Von diesen waren 155 Langzeitüberlebende und davon wurden 85 in die Nachuntersuchungen eingeschlossen. Das Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde nicht angegeben.

Eine Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt findet sich in Tabelle 49.

Endokrine Langzeitfolgen

Morbus Hodgkin

(DAL-)HD-90-Studie

Endokrine Langzeitfolgen wurden für die (DAL-)HD-90-Studie [181] untersucht. 46 männliche Patienten, die bei Erstdiagnose eines Morbus Hodgkins 14,9 Jahre und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 17,2 Jahre alt waren, wurden bezüglich der Pubertätsentwicklung / Fertilität mit gesunden 37 Kontrollen verglichen. In die o. g. TOS waren ursprünglich 317 männliche Patienten eingeschlossen worden. Eine Darstellung der Studienpopulation zum Endpunkt findet sich in Tabelle 50.

Kardiale Langzeitfolgen

Akute myeloische Leukämie

AML-BFM-Studien

Zu diesem Endpunkt wurde eine Auswertung von 1207 an AML erkrankten Kindern und Jugendlichen der Studien AML-BFM-93, -98 [182] eingeschlossen. Darunter waren 1010 Protokollpatienten, 121 Kinder mit AML und Down-Syndrom sowie 76 Patienten mit einer sekundären AML. Die Alters- und Geschlechtsverteilung wurde in der Publikation nicht angegeben. Eine Darstellung der Studienpopulation zum Endpunkt findet sich in Tabelle 51.

Langzeitfolge: Rückfälle

Akute lymphoblastische Leukämie

ALL-BFM-Studien

Im Rahmen der Studien ALL-BFM-81, 83 und -86 [106] wurde die Häufigkeit des testikulären Rückfalls einer ALL in Abhängigkeit von der Therapie untersucht. Insgesamt standen 1144 Jungen zur Verfügung. Durch die Einschlusskriterien (nur Jungen mit Standardrisiko-ALL) und die Ausschlusskriterien der Untersuchung (größere Protokollverletzungen, Standardrisikopatienten ohne Reinduktion in ALL-BFM-83 und -86 oder mit testikulärer Erkrankung bei Erstdiagnose) wurde die Studienpopulation auf die 191 Kinder reduziert. Diese 191 Jungen waren bei Ersterkrankung meist jünger als 10 Jahre. Sie waren in zwei Therapiegruppen behandelt worden: 86 Jungen hatten eine kraniale Bestrahlung erhalten, und 105 Kinder waren einer Chemotherapie mit Methotrexat in mittlerer Dosierung unterzogen worden.

In der ALL-BFM-90-Studie [110] wurden Rückfälle für die gesamte Studienpopulation analysiert. Es handelte sich um insgesamt 2178 Kinder, die bei Erstdiagnose im Median 4,6 Jahre alt waren. Jungen waren häufiger betroffen als Mädchen.

In der Studie ALL-BFM-95 [114] wurden 2021 Kinder mit inzidenter ALL im Alter von 1,3 bis unter 18,6 Jahren behandelt. (Für die Auswertung zu diesem Endpunkt wurden 9 Kinder wegen fehlender ZNS-Daten ausgeschlossen.) Es erkrankten mehr Jungen als Mädchen an einer ALL. Alle Kinder wurden für diesen Endpunkt gemeinsam ausgewertet.

ALL-Rez-BFM-Studie

In der ALL-Rez-BFM-Studie [118] wurden Rückfälle nach dem ersten Rezidiv einer B-Zell-ALL untersucht. Die 1376 Kinder waren zum Zeitpunkt des Rezidivs im Median 8,3 Jahre alt, das Geschlechtsverhältnis war zu Ungunsten der Jungen verschoben.

Eine Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt findet sich in Tabelle 52.

Langzeitfolge: Entwicklung von Zweittumoren

Morbus Hodgkin

DAL-HD-Studien

Die Studien DAL-HD-78, -82, -85 und -87 [183] wurden gemeinsam zu dem o. g. Endpunkt untersucht. 667 Kinder waren an einem Morbus Hodgkin erkrankt. Ihr medianes Alter bei Erstdiagnose war 12,3 Jahre. Bei der Nachuntersuchung waren sie im Median 19,8 Jahre alt. Fast zwei Drittel der Kinder waren Jungen.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die o. g. DAL-HD-Studien zusammen mit der DAL-HD-90-Studie [184] erneut ausgewertet. Die 1245 Patienten wurden untersucht. Bei der Nachuntersuchung waren die Patienten im Median 23,4 Jahre alt. Jungen waren von der Erkrankung häufiger betroffen als Mädchen.

Akute lymphoblastische Leukämie

ALL-BFM-Studien

Die 5006 ALL-Patienten der Studien ALL-BFM-79, -81, -83, -86 und -90 [185] wurden ebenfalls auf die Entwicklung von Zweittumoren untersucht. Sie waren bei Ersterkrankung im Median 4,8 Jahre alt, Mädchen waren seltener betroffen als Jungen.

ALL-Rez-BFM-Studien

Schließlich wurden die ALL-Rez-BFM-Studien [118] in den Bericht eingeschlossen. Es handelte sich um 1376 Kinder mit dem ersten Rezidiv einer B-Zell-ALL. Sie waren zum Zeitpunkt des Rückfalls im Median 8,3 Jahre alt. Mehr Jungen als Mädchen waren betroffen.

Alle kindlichen Krebserkrankungen (C00 bis C96)

Kinderkrebsregister

Eine Auswertung des Kinderkrebsregisters [186] mit 20 388 krebskranken Kindern im Alter von 0 bis unter 15 Jahren wurde in die vorliegende Untersuchung aufgenommen. Das Geschlechtsverhältnis wurde nicht angegeben, die Vollständigkeit der Erfassung im Register lag bei ca. 95 %.

Eine Darstellung der Studienpopulationen zum Endpunkt findet sich in Tabelle 53.

Langzeitfolge: Todesfälle

Morbus Hodgkin

DAL-HD-Studien

Die Häufigkeit von Todesfällen und die Todesursachen wurden für die Patienten der Studien DAL-HD-78, -82, -85, -87 und -90 [184] untersucht. (Zur Studienpopulation siehe *Entwicklung von Zweittumoren.*)

Akute lymphoblastische Leukämie

ALL-BFM-Studien

In der ALL-BFM-90-Studie [110] wurde die Häufigkeit von Todesfällen in der ersten kompletten Remission bei 2178 Kindern untersucht. Sie waren im medianen Alter von 4,6 Jahren an ALL erkrankt. Das Geschlechtsverhältnis war zu Ungunsten der Jungen verschoben.

ALL-Rez-BFM-Studien

Im Rahmen der ALL-Rez-Studien [118] wurde die Häufigkeit von Todesfällen untersucht. Da der Endpunkt in Abhängigkeit von der Therapie dargestellt wurde, wurde die Verteilung der Patienten auf die Therapiegruppen beschrieben (Alters- und Geschlechtsverteilung: s. o.).

Eine detaillierte Darstellung der Studienpopulationen zu diesem Endpunkt findet sich in Tabelle 54.

Zielgröße Informationen zu Standards und Leitlinien

Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Leitlinien und Empfehlungen beschäftigen sich mit den unter 4.1.1 angegebenen Patienten. Darüber hinaus wurden auch Versorgungsstandards, die allgemein Themen der pädiatrischen Onkologie behandeln (z. B.: psychosoziale Betreuung krebskranker Kinder) und die für die Zielpopulation des Berichts relevant sind, berücksichtigt.

Zur Darstellung der „leitlinienkonformen Behandlung“ wurden Daten des DKKR herangezogen. Das DKKR registriert alle Kinder im Alter von 0 bis unter 15 Jahren¹², die an Krebs (ICD-10 C00-C96) erkranken. Die Registrierung dieser Patienten bezieht sich auf die deutsche Wohnbevölkerung. Folglich werden Kinder, die im Ausland leben und nur zur Behandlung nach Deutschland kommen, nicht berücksichtigt.

Zielgröße besondere Merkmale der Strukturqualität

Zu diesem Endpunkt wurden 2 Querschnittstudien, in deren Rahmen medizinisches Personal befragt wurde, aufgenommen.

PATE-Projekt

Die Untersuchung erfolgte im Rahmen des PATE-Projekts [10] (siehe Fußnote 10). In 71 von 73 angeschriebenen pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Einrichtungen wurde eine Befragung zur palliativen Versorgung krebskranker Kinder durchgeführt. Die leitenden Ärzte und Kinderkrankenschwestern der Einrichtungen machten Angaben dazu.

Bei der zweiten Untersuchung¹³ [23] wurden die leitenden Ärzte der 53 pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Einrichtungen, die mindestens 10 inzident erkrankte Kinder pro Jahr behandeln, schriftlich zu Strukturen und Ausstattung der Kliniken befragt.

Eine Darstellung der beiden Studienpopulationen zum Endpunkt findet sich in Tabelle 55.

Zielgröße strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation

Zu dieser Zielgröße gingen 3 Querschnittstudien in den Bericht ein.

¹² Die Strukturvereinbarung des G-BA [2] sieht vor, dass (künftig) alle Kinder und Jugendlichen bis unter 18 Jahre, die an Krebs erkranken, im DKKR erfasst werden.

¹³ Für die Querschnittstudie von Herold et al. 2007 wurde keine Studienbezeichnung genannt.

PSAPOH

Im Rahmen der PSAPOH-Studie [200] wurden 133 Mitarbeiter der psychosozialen Dienste in 52 pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Einrichtungen zur Situation der psychosozialen Mitarbeiter in den Kliniken befragt.

In einer zweiten Studie¹⁴ [201] wurde bei 122 ehemaligen ALL-Patienten eine umfangreiche klinische, bildgebende und psychometrische Untersuchung durchgeführt, und die Eltern wurden zu Verhaltensauffälligkeiten befragt. Für 103 von 122 Patienten lagen die Ergebnisse der Child Behavior Checklist vor. In der Publikation wurden die Ergebnisse für diese Gruppe vorgestellt. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel $14,48 \pm 3,99$ Jahre alt. 50 von 103 Patienten (48,5 %) waren männlich. Zwischen dem Ende der Primärtherapie und den in der Publikation beschriebenen Untersuchungen lagen $7,23 \pm 1,81$ Jahre.

Im Rahmen einer 2. Querschnittuntersuchung der PSAPOH wurden Angaben zur Strukturqualität der psychosozialen Dienste erhoben [24]. 1999/2000 beteiligten sich daran 50 von 90 kontaktierten pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Abteilungen mit 248 Mitarbeitern der psychosozialen Dienste.

In der 3. Querschnittuntersuchung der PSAPOH wurden 96 pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Abteilungen mit 312 Mitarbeitern der psychosozialen Dienste im Jahr 2006 zur Entwicklung ihres Fachbereichs befragt [25]. Eine Darstellung der Studienpopulationen findet sich in Tabelle 56.

¹⁴ Die Untersuchung von Winkler von Mohrenfels et al. hatte keine Studienbezeichnung.

Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulation – *Überleben (OS)* von Kindern mit Hirntumoren

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)
Deutsches Kinderkrebsregister	Kaatsch et al. 2001 [39]	Hirntumoren	N = 4046 ^c	Median	n. g.	1715/2229 ^{b, c}
				Range ^a	n. g.	
a: Im Kinderkrebsregister wurden Kinder von 0 Jahren bis unter 15 Jahren systematisch erfasst.						
b: nur absolute Zahlen gegeben						
c: Für einzelne Variablen wie Histologie oder Geschlecht fehlen teilweise Werte (missing data) im Register.						

Tabelle 39: Charakterisierung der Studienpopulation – *Überleben (OS)* von krebskranken Kindern im internationalen Vergleich

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Anzahl (N) und Art der beteiligten Krebsregister	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)
IARC (ACCIS-Projekt)	Steliarova-Foucher et al. 2006 [105]	alle Krebserkrankungen	N = 62 europäisch, bevölkerungsbezogen	N ₁ = 88 465 Kinder N ₂ = 15 369 Jugendliche ^a	Median	n. g.	n. g.
					Range	n. g. ^b	
a: In den vorliegenden Bericht gingen nur Kinder von 0 Jahren bis unter 15 Jahren (N ₁) ein.							
b: Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis unter 19 Jahren wurden in die Auswertung der IARC eingeschlossen. Im vorliegenden Bericht wurden Kinder bis unter 15 Jahren berücksichtigt, weil das DKKR über keine belastbaren Daten zu Jugendlichen im Alter von 15 bis unter 19 Jahren verfügt.							

Patientenrelevanter Endpunkt ereignisfreies ÜberlebenTabelle 40: Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung, ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben				Geschlecht w / m (%)	Weitere Aspekte	
ALL-BFM-81, -83, -86	Dördelmann et al. 1998 [106]	nur SR-ALL ^a	EFS nur für ALL-BFM-81: N = 191 CRT ^b : 86/191 MTX ^c : 105/191	[0; 1[[1; 10[[10; 18[1,7 74,0 24,3			0/100	Lost to follow-up: 0,9 % (von 346)	
ALL-BFM-81, -83, -86, -90	Dördelmann et al. 1998 [107]	ALL ± Down-Syndrom	N = 4110 DS ^d : 61/4110 NDS ^e : 4049/4110	[0; 1[[1; 6[[6; 18[- 49,0 51,0	NDS ^e 2,6 58,8 38,6		DS ^d : 55,7/44,3 NDS ^e : 56,6/43,4	Lost to follow-up: n. g.	
ALL-BFM-81, -83, -86, -90	Schrappé et al. 2000 [108]	ALL	N = 4440 ausgewertet aus -81: 611/4440 -83: 653/4440 -86: 998/4440 -90: 2178/4440	ALL-BFM [0; 1[[1; 9] [10; 18[-81 1,5 75,0 23,6	-83 2,0 77,8 20,2	-86 3,4 77,6 19	-90 2,7 79,6 17,7	-81: 43,4/56,6 -83: 44,7/55,3 -86: 45,1/54,9 -90: 42,1/57,9	Lost to follow-up: 406/4440 (9,1 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung und ggf. Subgruppe oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben			Geschlecht w /m (%)	Weitere Aspekte
ALL-BFM-86, -90, -95	Möricke et al. 2005 [109]	ALL: Precursor-B-ALL ^m , T-ALL ⁿ	ALL: N = 5181 erfolgreich immunphänotypisiert: 4988/5181 Precursor-B-ALL ^m : 4326/4988 T-ALL ⁿ : 662/4988	Precursor-B-ALL ^{m,ar}	T-ALL ^{n,ar}		Precursor-B-ALL ^m : 45,9/54,1 T-ALL ⁿ : 25,2/74,8	Für 193 von 5181 Kindern fehlen Angaben zu Alter und Geschlecht (außerdem Druckfehler in Publikation [4356 statt 4326]).
ALL-BFM-90	Schrappé et al. 2000 [110]	ALL	N = 2178	SRG ⁱ	MRG ^j	HRG ^k	SRG ⁱ : 47,5/52,5 MRG ^j : 42,0/58,0 HRG ^k : 28,8/71,2	Lost to follow-up: n. g.
				[0; 1[0,9	3,2	4,9	
				[1; 5]	62,9	63,7	36,2	
				[6; 9]	21,9	16,7	25,1	
				[10; 18[14,3	16,4	33,8	

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben			Geschlecht w / m (%)	Weitere Aspekte
ALL-BFM-90	Lauten et al. 2001 [111]	ALL mit „good response“ ^d	N = 1935 < 1000 Blasten/μl an Tag 8: 660/1935 ≥ 1000 Blasten/μl an Tag 8: 1275/1935	alle	< 1000 Blasten/μl an Tag 8	≥ 1000 Blasten/μl an Tag 8	alle: 43,5/56,5 < 1000 Blasten / μl an Tag 8: 48,5/51,5 ≥ 1000 Blasten / μl an Tag 8: 40,9/59,1	Lost to follow-up: n. g.
ALL-BFM-90, -95	Schrauder et al. 2006 [112]	HR-T-ALL ^t	SCT ^u : N = 191 -90: 104/ 191 -95: 87/191 CR ^y : 179/191 CT ^v : 143/191 MSD-SCT ^w : 23/191 MUD- / MMFD-SCT ^x : 13/191	Altersverteilung n. g. ^{as}			CT ^v : 23,8/76,2 MSD-SCT ^w : 52,2/47,8 MUD/MMFD-SCT ^x : 30,8/69,2	Lost to follow-up: n. g., CR ^y : 179/191 (93,7 %), Angaben zum Geschlechtsverhältnis beziehen sich nur auf die 179 Patienten mit CR ^y (Angaben zu 12 Patienten fehlend)
ALL-BFM-90	Welte et al. 1996 [113]	HR-ALL ^f	N = 34 G-CSF ^g : 17/34 Kontrolle ^h : 17/34	Median	G-CSF ^g 9,2	Kontrolle ^h 7,6	G-CSF ^g : 3/14 ^{ah} Kontrolle ^h : 4/13 ^{ah}	Lost to follow-up: n. g.
				Range	[2,7; 15,9]	[2,2; 16,0]		

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben					Geschlecht w / m (%)	Weitere Aspekte	
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]	ALL	N = 2012 CNS1 ^o : 1605/2012 CNS2 ^p : 103/2012 CNS3 ^q : 58/2012 TLP ^{-r} : 111/2012 TLP ^{+s} : 135/2012		CNS1 ^o	CNS2 ^p	CNS3 ^q	TLP ^{-r}	TLP ^{+s}	CNS1 ^q : 45/56 ^{aq} CNS2 ^p : 43/57 CNS3 ^q : 31/69 TLP ^{-r} : 36/64 TLP ^{+s} : 42/59 ^{aq}	0,4 % fehlende Daten: Ausschluss
ALL-Rez-Studien	Borgmann et al. 1995 [115]	isoliertes extramedulläres Rezidiv einer ALL	N = 165 Therapiegruppen: CT: 134/165 allogene BMT: 17/165 autologe BMT: 14/165	Median	CT ^{ae}	BMT ^{af}				CT ^{ae} : 23/77 BMT ^{af} : 19/81	Lost to follow up: 2/165

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	Weitere Aspekte		
ALL-Rez-Studien	Borgmann et al. 1995 [116]	ALL in 2. Remission	N = 104 CT ^{ac} : 52/104 BMT ^{af} : 52/104	Median Range	CT ^{ac} 4,7 [0; 14]	BMT ^{af} 4,3 [0; 15]	CT ^{ac} : 33/67 BMT ^{af} : 33/67	Lost to follow-up: n. g., Matched-Pair-Analyse: 52 BMT ^{af} mit 52 CT ^{ac}
ALL-Rez-Studie	Borgmann et al. 1997 [117]	ALL in der 3. Remission	N = 169 R2: 136/169 R3: 33/169	BMT in 2. Remission (R2) oder 3. Remission (R3) Median Range	R2 4 [0; 15]	R3 4 [1; 13]	R2: 37/63 R3: 39/61	
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	1. Rezidiv einer ALL	N = 1376	bei Rezidiv Median IQR ^{ai}	alle: 8,3 5,7-12,0		1:1,8 ^{ah}	Lost to follow-up: 12/1376
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2003 [119]	ALL in 2. Remission	N = 162 UD-SCT ^{ag} : 81/162 CT ^v : 81/162	bei Rezidiv [0; 10[[10; 18[UD-SCT ^{ag} 62,0 38,0	CT ^v 62,0 38,0	UD-SCT ^{ag} : 31/69 CT ^v : 33/67	Matched-Pair-Analyse: 81 UD - SCT ^{ag} 81 CT ^v -Patienten

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben			Geschlecht w / m (%)	Weitere Aspekte	
ALL-Rez-BFM -87	Einsiedel et al. 2005 [120]	1. Rezidiv einer ALL	N = 183 frühes Rezidiv: 56/183 (A) spätes Rezidiv: 101/183 (B) isoliertes extramedulläres Rezidiv: 26/183 (C)	bei Rezidiv [0; 5[[5; 10[[10; 18[A ^{ar} 18 22 16	B ^{ar} 4 56 41	C ^{ar} 7 9 10	A: 28/28 ^{ah} B: 49/52 ^{ah} C: 6/20 ^{ah}	Lost to follow-up: n. g.
ALL-Rez-BFM -87, -90	Beyermann et al. 1996 [121]	Non-T-ALL ^z	N = 148 BCR-ABL ^{+aa} : 20/148 BCR-ABL ^{-ab} : 128/148	(Monate) Median Minimum Maximum	BCR-ABL ^{+aa} 111 3 210	BCR-ABL ^{-ab} 67,5 2 257	BCR-ABL-Fusionskript ^{aa, ab} + : 8/12 ^{ah} - : 54/74 ^{ah}	Lost to follow-up: 0/148	
ALL-Rez-BFM -87, -90	Beyermann et al. 1997 [122]	Rezidiv einer Ph+ / Ph-ALL ^{ac, ad}	N = 60 Ph ^{+ac} : 30/60 Ph ^{-ad} : 30/60	(Monate) Mittelwert SD	Ph ^{+ac} 96,2 n. g.	Ph ^{-ad} 60,6 n. g.	alle (N = 307) 76,5 n. g.	Ph ^{+ac} : 6/24 ^{ah} Ph ^{-ad} : 11/19 ^{ah}	Matched-Pair-Analyse: 30/307 Kinder mit und 30/307 Kinder ohne Ph-Chromosom

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w /m (%)	Weitere Aspekte
COALL-82, -85, -89, -92	Harms et al. 2000 [123]	Precursor-B-ALL ^m / T-ALL ⁿ	N = 1191 -82: 133/1191 -85: 3057/1191 -89: 215/1191 -92: 538/1191	[0;1[[1; 9] [10; 18[-82: -85: -89: -92: 48,1/51,9 -85: 42,3/57,7 -89: 38,6/61,4 -92: 41,6/58,4	70 Ausschlüsse (Vorbehandlung), Lost to follow-up: -82: 9 % -85: 10 % -89: 12 % -92: 2 %
COALL-85, -89	Janka-Schaub et al. 1996 [124]	HR-ALL ^{aj}	N = 201 SR ^{ak} : 101/201 RR ^{al} : 100/201	[0; 1[[1; 9] [10; 18[SR ^{ak, ar} RR ^{al, ar} 4 2 55 59 42 39	SR ^{ak} : 30/70 RR ^{al} : 42/58 4 Ausschlüsse wegen Vorbehandlung
COALL-92	Escherich et al. 2007 [125]	Precursor-B- und T-ALL ^{m, n}	N = 101 DNR 1h ^{am} : 43/101 DNR 24h ^{an} : 58/101	Median Minimum Maximum	DNR 1h ^{am} DNR 24h ^{an} 4,9 4,9 1,1 1,4 17,9 14,9	DNR 1h ^{am} : 20/23 ^{ah} DNR 24h ^{an} : 21/37 ^{ah} für 129/178 randomisierte Kinder Blutausstriche ausgewertet; 28/129 ausgeschlossen wegen fehlender Daten

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung und ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	Weitere Aspekte	
COALL-92	Harms et al. 2003 [126]	Precursor-B- und T-ALL ^{m, n}	N = 521 MP ^{ao} : 238/521 Thio ^{ap} : 236/521 nicht randomisiert: 47/521	Median Range	MP ^{ao} 4,8 [1,0; 17,8]	Thio ^{ap} 4,7 [1,0; 16,4]	MP ^{ao} : 103/135 ^{ah} Thio ^{ap} : 98/138 ^{ah}	47 von 521 Kindern wurden nicht randomisiert (darunter 14 Verweigerungen), Alters- und Geschlechtsverteilung für diese Kinder n. g.
ALL-BFM-90 und COALL-05-92	Schlieben et al. 1996 [127]	inzidente ALL	N = 557 BCR-ABL ^{+aa} : 21/557 BCR-ABL ^{-ab} : 536/557	Median (Monate) Range (Monate)	BCR-ABL ^{+aa} 90 [16; 187]	BCR-ABL ^{-ab} 58 [2; 217]	BCR-ABL ^{+aa} : 1/2,5 ^{ah} BCR-ABL ^{-ab} : 1/1,42 ^{ah}	648 erfolgreich phänotypisiert; Angaben zu 91 Kindern fehlen
<p>a: Standardrisiko-ALL b: prophylaktische kraniale Bestrahlung c: Methotrexat intravenös (i. v.) d: Down-Syndrom e: Kinder, die kein Down-Syndrom aufweisen f: Hochrisiko-ALL g: Kinder erhielten neben der protokollgemäßen Behandlung einen haematopoietischen Wachstumsfaktor h: Kinder erhielten nur die protokollgemäße Behandlung und keinen haematopoietischen Wachstumsfaktor i: Standardrisikogruppe j: mittlere Risikogruppe k: Hochrisikogruppe</p>								

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

l: < 1000 Blasten / μl im peripheren Blut am Tag 8 der Behandlung, wurden als gutes Ansprechen auf Prednison gewertet.
m: Subentität der ALL der B-Zellreihe
n: ALL der T-Zellreihe
o: nichttraumatische Punktion, keine leukämischen Blasten (nach der Zentrifugation) in Liquorprobe
p: nichttraumatische Punktion, ≤ 5 leukämische Blasten / μl in Liquorprobe
q: nichttraumatische Punktion, > 5 leukämische Blasten / μl in Liquorprobe
r: traumatische Punktion, keine leukämischen Blasten / μl in Liquorprobe
s: traumatische Punktion, leukämische Blasten / μl in Liquorprobe
t: Hochrisiko-T-ALL
u: Stammzelltransplantation
v: Chemotherapie
w: matched sibling donor stem cell transplantation (Transplantat von kompatibelem Geschwisterkind)
x: matched unrelated donor stem cell transplantation (Transplantat von kompatibelem Fremdspender) und mismatched family donor stem cell transplantation (Transplantat von Familienspender, nicht vollständig kompatibel)
y: complete remission (Vollremission)
z: ALL, die nicht der T-Zellreihe entspringt
aa: BCR-ABL-Fusionskript (ABL bezeichnet das Gen, BCR die Exons) vorhanden
ab: BCR-ABL-Fusionskript (ABL bezeichnet das Gen, BCR die Exons) nicht vorhanden
ac: Philadelphia-Chromosom positive ALL
ad: Philadelphia-Chromosom negative ALL
ae: Chemotherapie
af: Knochenmarktransplantation
ag: (matched) unrelated donor stem cell transplantation (Transplantat von einem nicht verwandten kompatiblen Spender)
ah: Geschlechtsverhältnis nicht als relative Häufigkeit (%) angegeben
ai: interquartile range
aj: Hochrisiko-ALL

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

ak: SR steht bei der COALL-Studie für „slow rotation“

al: RR steht bei der COALL-Studie für „rapid rotation“

am: Daunorubicin, über eine Stunde infundiert

an: Daunorubicin, über 24 Stunde infundiert

ao: Mercaptopurin

ap: Thioguanin

aq: Rundungsfehler?

ar: Altersverteilung nur in absoluten Häufigkeiten gegeben

as: Kinder im Alter von 0 bis unter 18 Jahren konnten in die Studie aufgenommen werden (Einschlusskriterium).

Tabelle 41: Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED) relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben				Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
AML-BFM-78, -83, -87, -93	Creutzig et al. 2005 [128]	AML	N = 1111 -78: 151/1111 -83: 182/1111 -87: 307/1111 -93: 471/1111	[0; 2[[2; 9] [10; 18[-78 15,2 36,4 48,3	-83 18,1 37,9 44,0	-87 21,8 40,1 38,1	-93 23,8 36,9 39,3	-78: 46,4/53,6 -83: 45,6/54,4 -87: 45,9/54,1 -93: 45,9/54,1	Lost to follow-up in CCR ^a : -78: 12/151 -83: 11/182 -87: 18/307 -93: 9/471
AML-BFM-83, -87	Creutzig et al. 1999 [129]	AML	N = 489 -83: 182/489 -87: 307/489 SR1 ^b : 150/489 SR2 ^c : 39/489 HR ^d : 300/489	[0; 2[[2; 10[[10; 18[-83 18,1 37,9 44,0	-87 22,1 39,7 38,1	alle 20,7 39,1 40,3	-83: 45,6/54,4 -87: 45,3/54,7 alle: 45,4/54,6	Lost to follow-up in CCR ^a : -83: 10/182 -87: 1/307	

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED) relative Häufigkeit (%), soweit gegeben, soweit nicht anders gegeben				Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
AML-BFM-87	Creutzig et al. 1995 [130]	AML	N = 307 FAB ^c M0: 17/307 M1: 30/307 M2: 84/307 M3: 15/307 M4: 66/307 M5: 69/307 M6: 8/307 M7: 17/307 basophile Leukämie: 1/307	alle	Median	7,9	Range	n. g.	alle: m / w: 1.2°	
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2001 [131]	AML	N = 435 ADE ^g : 175/435 AIE ^h : 183/435 nicht randomisiert (non-rand.): 77/435	alle	Median	7,9	Range	[0; 17,8]	ADE ^g : 8,6 AIE ^h : 8,3 non-rand.: 6,2	m / w: 234:201 = 1,16° ADE ^g : 100:75 = 1,33° AIE ^h : 98:85 = 1,15° non-rand.: 36:41 = 0,88°

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED) relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2001 [132]	AML	N = 471		alle	218/253 ^o	Vergleich mit AML-BFM-87 Studie (s. o.), 196/310 Hochrisiko-Patienten für frühe bzw. späte HAM ^{i,j} -Gabe randomisiert, 114/310 Hochrisiko-Patienten nicht für frühe bzw. späte HAM ^{i,j} -Gabe randomisiert	
				Median	7,8			
				Range	[0,0; 17,8]			
				SR ^f : 161/471	n. g.	n. g.		
				HR ^d : 310/471	Median	5,39		137/173 ^o
					Range	[0,0; 17,8]		
				HAM früh ⁱ : 98/310	Median	5,07		m / w: 56/46 ^o
					Range	[0,3; 16,5]		
HAM spät ⁱ : 98/310	Median	5,3	m / w: 54/44 ^o					
	Range	[0,2; 17,8]						
		HR ^d , nicht randomisiert: 114/310	Median	5,74	m / w: 63/51 ^o			
			Range	[0,0; 16,8]				
AML-93, -98	Creutzig et al. 2004 [133]	AML	N = 901		-93	-98	Vergleich mit AML-BFM-83, -87, Lost to follow-up in CCR ^a : 14/901	
					-93: 471/901			-93: 45,9/54,1
				SR ^f : 161/471	[0; 2[23,8		24,4
				HR ^d : 310/471	[2; 10[36,9		31,2
				-98: 430/901				
				SR ^f : 151/430	[10; 18[39,3		44,4
HR ^d : 279/430								

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben			Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2006 [134]	AML	N = 944 -93: 471/944 SR ^f : 176/471 HR ^d : 295/471 -98: 473/944 SR ^f : 192/473 HR ^d : 281/473	[0; 2[[2; 18[-93: 112 ^p -98: 359 ^p	-98: 112 ^p 361 ^p	-93: n. g. -98: n. g.	Lost to follow-up in CCR ^a : -93: 15/471 -98: 2/473
AML-93, -98	Creutzig et al. 2005 [135]	AML und DS ^l	N = 1017 DS ^k : 110/1017 NDS ^l : 907/1017	Median Range	-93: DS ^k 1,8 n. g.	-98: DS ^k 1,7 n. g.	-93, -98: NDS ^l 8,5 n. g.	-93: 51 DS ^k -Kinder -98: 67 DS ^k -Kinder -93/-98: 907 NDS ^l
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]	AML	N = 317 G-CSF ^m : 161/317 SR ^f : 58/161 HR ^d : 76/161 DS ^k : 27/161 Non G-CSF ⁿ : 156/317 SR ^f : N = 63/156 HR ^d : N = 75/156 DS ^k : 18/156	[0; 1[[1; 9] [10; 18[G-CSF ^m 34,8 32,3 32,9	Non G-CSF ⁿ 26,3 30,1 43,6	G-CSF ^m : 40,4/59,6 Non G-CSF ⁿ : 53,8/46,2	Lost to follow-up: G-CSF ^m : 1/161 Non G-CSF ⁿ : 2/156, 45 Kinder mit Down-Syndrom nicht ausgewertet

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
AML-BFM-87, -93	Mann et al. 2001 [195]	akute Promyelozyten Leukämie (APL)	N = 44 ATRA ^q : 22/44 kein ATRA ^q : 22/44	Median [Jahre] Range [Jahre]	ATRA ^q 9,3 [1,8; 16,3]	kein ATRA ^q 12,3 [3,2; 16,7]	ATRA ^q : m / w: 1/1 ^o kein ATRA ^q : m / w: 1/1 ^o	Insgesamt hatten 28 Kinder der AML-BFM-93-Studie eine APL, davon wurden 22 mit ATRA ^q behandelt. 6 nicht mit ATRA ^q behandelte Kinder der AML-BFM-93-Studie und 16 nicht mit ATRA ^q behandelte Kinder der AML-BFM-87-Studie ergaben die Kontrollgruppe.
AML-87, -93, -98	Reinhardt et al. 2002 [138]	isoliertes Myelosarkom	N = 37	Median [Jahre] Range [Jahre]	5,1 [0,1; 17,7]		m / w: 1,8/1 ^o	
AML-Rez-BFM-97	Reinhardt et al. 2002 [139]	rezidierte / refraktäre AML	N = 69	Art des Lagemaßes n. g. Art des Streuungsmaßes n. g.	8,2 [0,4; 16,6]		1/1,4 ^o	61 Rezidive, 3 partielle Remissionen, 5 refraktäre AML

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben						Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
				AML-BFM		alle Studien ^f		≤ 5 % Blasten	> 5 % Blasten		
AML-BMF-93, -98, AMLCG 92/99, AMLSG HD 93/98A	Creutzig et al. 2008 [21]	AML	alle Studien: N = 1181								für 1021/1181 Patienten (86 %) Blastenzahl gegeben
			AML-BFM: N = 891	[0; 15[89,3	[0; 2[222	87	13	49/51	
			≤ 15 Jahre: 796/891	[15; 18[10,7	[2; 13[463	79	21	44/56	
			> 15 Jahre: 95/891			[13; 21[276	75	25	46/54	
			AML SG / CG: N = 290			[21; 30[220	61	39	49/51	
< 21 Jahre: 70/290											
≥ 21 Jahre: 220/290											

a: continuous complete remission (anhaltende Vollremission)
b: Standardrisikogruppe mit ≤ 5 % Blasten im Knochenmark am 15. Tag
c: Standardrisikogruppe mit > 5 % Blasten im Knochenmark am 15. Tag
d: Hochrisikogruppe
e: FAB, d. h. French American British Classification: hier Einteilung der AML nach morphologischen und histochemischen Kriterien [203]
f: Standardrisikogruppe
g: Ara-C, Daunorubicin und Etoposid
h: Ara-C, Idarubicin und Etoposid

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

i: HAM: hochdosiertes Ara-C (3 g/m^2 Körperoberfläche [KOF]) alle 12 Stunden für 3 Tage, gefolgt von Mitoxantron (10 mg/m^2 KOF) an Tagen 4 und 5, gegeben vor dem Konsolidierungsblock

j: HAM: hochdosiertes Ara-C (3 g/m^2 Körperoberfläche [KOF]) alle 12 Stunden für 3 Tage, gefolgt von Mitoxantron (10 mg/m^2 KOF) an Tagen 4 und 5, gegeben nach dem Konsolidierungsblock

k: Kinder mit AML und Down-Syndrom

l: Kinder mit AML ohne Down-Syndrom

m: Gruppe mit Granulozytenkolonie-Wachstumsfaktor

n: Gruppe ohne Granulozytenkolonie-Wachstumsfaktor

o: Geschlechtsverhältnis nicht als relative Häufigkeit (%) gegeben.

p: Altersverteilung nicht anders gegeben

q: All-Trans-Retinsäure

r: nur absolute Häufigkeiten gegeben

Tabelle 42: Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben			Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
NHL-BFM-86, -90, -95	Mann et al. 2007 [137]	Säuglinge mit NHL	N = 20 Stadien ^f : I: 4/20 II: 0/20 III: 11/20 IV: 4/20 B-ALL: 1/20	Median (Monate)	alle ^d 7,6		50/50	20 Kinder entsprachen ca. 1 % der Studienpopulation.
ALL / NHL-BFM-86	Reiter et al. 1995 [140]	NHL	N = 302 B ^a : 225/302 Non-B ^b : 77/302	Median	alle	B ^a Non-B ^b	alle: 1/2,8 ^c	Lost to follow-up: 25/302
				Range	8,8	n. g. n. g.	n. g. n. g.	
NHL-BFM-86, -90, -95	Burkhardt et al. 2005 [141]	NHL	N = 2084 Stadien ^f (%): I: 10 II: 20 III: 48 IV: 22	Median	alle		1/2,7 ¹	
				Range	9,2			
					[0,6; 17,8]			
					[0,2; 18,5]			

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
NHL-BFM-86, -90, -95	Salzburg et al. 2007 [142]	NHL ^m	N = 2086 CNS positiv: 112/2086 CNS negativ: 1927/2086 CNS-Status n. g.: 44/2086 LBL, < 5 Blasten/ μ l im Liquor: 3/2086	alle Median 9,37 Range [0,2; 23,8]	alle: 1/2,7 ⁿ	ursprünglich 2381 Patienten, Alters- und Geschlechtsverteilung für alle 2381 Patienten gegeben, 295 begründet ausgeschlossen, ausgewertet N = 2086
NHL-BFM-90	Reiter et al. 1999 [143]	NHL, B-ALL ^e	N = 413 Stadien ^f : I: 49/413 II: 115/413 III: 169/413 IV: 24/413 B-ALL: 56/413	alle ^d Median 9,0 Range [1,2; 17,9]	alle ^d : 22,3/77,7	18 von 431 Kindern ausgeschlossen, Lost to follow-up: 21/413
NHL-BFM-95	Woessmann et al. 2005 [144]	B-NHL, B-ALL ^e	N = 505 Stadien ^f : I: 53/505 II: 119/505 III: 221/505 IV: 33/505 B-ALL ^e : 79/506	alle ^d Median 9,3 Range [1,4; 19,7]	alle: 119/386 ^{c,d}	Lost to follow-up: 14/505

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
NHL-BFM-86,-90	Neth et al. 2000 [145]	PBLL ^g	N = 27 Stadien ^f : I: 3/27 II: 7/27 III: 9/27 IV: 8/27	alle Median 5,8 Range [0,7; 15]	alle: 33,3/66,7	Lost to follow-up: 2/27
NHL-BFM-90	Reiter et al. 2000 [146]	TLBL ^h	N = 105 Stadien ^f : I: 2/105 II: 2/105 III: 82/105 IV: 19/105	alle [0; 10[54,3 [10; 18[45,7	alle: 22,9/77,1	Fehldiagnose: 1 bei 106 Kindern, Lost to follow-up: 2/105
NHL-BFM-90	Grenzebach et al. 2001 [147]	TLBL ^h	N = 105 Stadien ^f : siehe Reiter et al. 2000	alle Median 8,8 Range [1,1; 16,4]	alle: 22,9/77,1	Lost to follow-up: 1/105
NHL-BFM-95	Burkhardt et al. 2006 [148]	Lymphoblast. Lymphom, Stadien ^f III und IV, CNS-negativ	N = 156 Stadien ^f : III: 116/156 IV: 40/156	alle [0; 10[58 [10; 14[31]14; 18[11	alle: 37/63	13 von 169 Kindern (Stadium III/IV, ZNS negativ) begründet ausgeschlossen, Lost to follow-up: 7/156

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
NHL-BFM-86, -90, -95	Seidemann et al. 2003 [149]	PMLBL ^j	N = 30	[0; 14]]14; 18[43,3 56,7	50/50 Kontrolle ^k : N = 1620 Non-PMLBL-Patienten
NHL-BFM-90	Seidemann et al. 2001 [150]	ALCL ⁱ	N = 89 Stadien ^f : I: 8/89 II: 20/89 III: 55/89 IV: 6/89	Median Range	alle 10,5 [0,8; 17,3]	alle: 30,3/69,6° Lost to follow-up: 5/89
<p>a: Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe b: Non-B-NHL, die nicht von B-Zellen abstammen c: Geschlechtsverhältnis nicht anders gegeben d: Alters- und Geschlechtsverteilung nur für die Gesamtgruppe gegeben e: B-Zell-ALL f: Krankheitsstadien nach dem St. Judes Staging System g: Precursor-B-Cell lymphoblastic Lymphoma h: T-Zell lymphoblastisches Lymphom i: Anaplastisches großzelliges Lymphom j: Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (mit Sklerose) k: Insgesamt wurden 1650 Kinder in den o. g. Studien behandelt, darunter 30 mit PMLBL. Zu den Kindern mit anderen NHL-Entitäten gibt es keine weiteren Angaben.</p>						

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

l: Geschlechtsverhältnis nicht anders gegeben

m: Alters- und Geschlechtsverteilung beziehen sich auf 2381 in die Studie eingeschlossene Kinder.

n: Im Vergleich zu Burkhardt et al. 2005 ist das Geschlechtsverhältnis umgekehrt (Druckfehler?).

o: Rundungsfehler in der Publikation

Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Morbus Hodgkin

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
DAL-HD-90	Schellong et al. 1999 [151]	M. Hodgkin	N = 578 Jungen: 319/578 Mädchen: 259/578	alle		1,23/1 ^c	
				[0; 5[5,5		
				[5; 10[21,8		
				[10; 15[48,8		
				[15; 18[23,9		
DAL-HD-90	Dieckmann et al. 2003 [152]	M. Hodgkin	N = 552 bulky ^a : 258/552 non-bulky ^b : 294/552	Jungen N = 319	Mädchen N = 259	alle: 43,8/56,2	26 von 578 Kindern wegen fehlender Daten ausgeschlossen
				Median	11,8	13,8	
				Range	[2,7; 17,9]	[2,9; 17,8]	
GPOH-HD-90,-95	Claviez et al. 2005 [153]	M. Hodgkin	N = 842 EBV + ^c : 263/842 EBV - ^d : 579/842	EBV + ^c	EBV - ^d	EBV + ^c : 32/68 EBV - ^d : 51/49	
				Median	11,0	14,4	
				Range	[2,7; 19,1]	[2,2; 20,2]	
GPOH-HD-95	Dörffel et al. 1998 [154]	M. Hodgkin	N = 385	Median	n. g.	1/1,36 ^e	
				Range	[2; 18]		

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Morbus Hodgkin

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
ST-HD-86	Schellong et al. 2005 [155]	Progression oder Rezidiv eines M. Hodgkin	N = 176	Alter bei Rückfall Median 14,7 Range [4,3; 24,5]	37,5/62,5	mediane Zeit von ED bis Rezidiv: 5 Jahre
<p>a: Bulky disease (Erkrankung mit größeren Lymphknotenpaketen) wurde von den Autoren definiert als: „A bulk was defined as a tumor mass with diameter of $d_1 \geq 4$ cm and $d_2 \geq 5$ cm in two directions and a tumor volume of more than 50 cm³.“</p> <p>b: Non-bulky disease erfüllt die unter Position „e“ angegebenen Kriterien nicht.</p> <p>c: positiv auf Epstein-Barr-Virus getestet</p> <p>d: negativ auf Epstein-Barr-Virus getestet</p> <p>e: Geschlechtsverhältnis nicht anders gegeben</p>						

Tabelle 44: Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
MAKEI-83, -86, -89	Bamberg et al. 1999 [156]	intrakranielles Germinom	N = 60	alle	Median 13 Range [6; 31]	25,0/75,0	
MAKEI-89	Calaminus et al. 2004 [157]	MNGGT ^f	N = 41 Protokoll-Patienten: 27/41 Non-Protokoll-Patienten: 14/41	alle	Median 11 Range [2; 24]	alle: 12/29 ^e	
HIT-SKK-87, -92	Timmermann et al. 2005 [158]	anaplastisches Ependymom ^g	N = 34	(Monate) alle	Median 20,5 Range [1,0; 33,0]	47,1/52,9	
HIT-SKK-87, -92	Timmermann et al. 2006 [159]	ST PNET ^d	N = 29 Jungen: 13/29 Mädchen: 16/29 Altersgruppe (Monate) ^m : < 18: 13/29 > 18: 16/29	Monate alle	Median 23,0 Range [3,0; 37,0]	alle: 55/45	

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) [Jahre] als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben					Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
				alle	MB ^a	AG ^b	EP ^c	PNET ^d		
HIT 88/ 89	Kühl et al. 1998 [160]	Hirntumoren	N = 147 MB ^a : 94/147 AG ^b : 22/147 EP ^c : 21/147 PNET ^d : 10/147	alle	MB ^a	AG ^b	EP ^c	PNET ^d	alle: 1/1,5 ^c	90 % der Patienten < 16 Jahre
				Median	8	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
				Range	[3,0; 29,9] ¹	[3; 9]	[4; 20]	[3; 16]	[3; 14]	
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2002 [161]	ST PNET ^d	N = 63 Mädchen: 26/63 Jungen: 37/63 Altersgruppen (Jahre) [3; 6]: 30/63 [6; 18]: 33/63	alle:					alle: 41/59	
				Median	6,3					
				Range	[2,9; 17,7]					
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2000 [162]	anaplastisches Ependymom	N = 55 Mädchen: 27/55 Jungen: 28/55 Altersgruppen (Jahre) [1; 6]: 26/55 [6; 18]: 29/55 komplette Tumorresektion: 28/55 inkomplette Resektion: 27/55	alle					alle: 49/51	
				Median	6,2					
				Range	[3; 16,6]					

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) [Jahre] als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2000 (Fortsetzung)	anaplastisches Ependymom	keine Metastasen: 50/55 Metastasen vorhanden: 5/55					
HIT 91	Wolff et al. 2002 [15]	hochmaligne Gliome (WHO-Grad III/IV)	N = 52	Median	Sandwich-CT ¹ : (N = 30) 8	Erhaltungstherapie: (N = 22) 10	Sandwich-CT ¹ : 16:14 ^p Erhaltungstherapie: 16:6 ^p	6 von 58 Kindern begründet aus der Auswertung ausgeschlossen
n. g.	Rutkowski et al. 2005 [163]	MB ^a	N = 43	Median	n. g.		35/65	19 von 62 Kindern begründet ausgeschlossen
				Range	n. g. ^h			
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2000 [16]	Glioblastoma multiforme	N = 22	Median	9 ^u		12:10 ^p	externe Kontrollgruppe (SEER-Daten ^s) nicht berücksichtigt
				Range	[3; 15]			
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. [17]	pontine Gliome	N = 20	Median	6		11:9 ^p	26 Kinder einer externen Kontrollgruppe blieben unberücksichtigt
				Range	[3; 15]			

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben			Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2008 [19]	Hochmaligne Hirntumoren, diffuse Ponsgliome	N = 310	Median	10,0		137:173 ^p	
				Range	[3;17]			
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2009 [20]	Hochmaligne Hirntumoren, diffuse Ponsgliome	N = 194		HIT-GBM-C	HIT-GBM-A, -B	HIT-GBM-C: 40/57 ^p	
			HIT-GBM-C: 97/194	Median	9,84	n. g.	HIT-GBM-A, -B: n. g. ^t	
			HIT-GBM-A/B: 97/194	Range	[3,22; 17,93]	[3;18] ^v		
HIT-GBM-Studie	Kramm et al. 2006 [18]	hochmaligne Hirntumoren (WHO-Grad III/IV)	N = 85	Median	11		41,2/58,8	
				Range	[0;18]			
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2000 [164]	progredientes Gliom niedriger Malignität	N = 130		CT ⁱ	interstitielle RT ^j	externe RT ^j	CT ⁱ : 35/49 ^p
			CT ⁱ : 84/130			N = 20	N = 26	RT ^j ,
			RT ^j : 46/130	Median	2,99	6,73	8,85	interstitiell und extern: 18/28 ^p
				Range	[0,22; 14,20] ^o	[0,63; 14,78]	[1,06; 14,78]	
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2004 [165]	LGG ^k	N = 198 ^q		alle (N = 198):	CT ⁱ	RT ^j	alle (N = 198):
			(EFS)	Median	3,6	2,9	6,3	54,5/45,5
			N = 150 ^r	Range	[0,2; 16,3]	[0,2; 16,3]	[0,6; 12,7]	CT ⁱ : 72/51 ^e
			(PFS)					RT ^j : 16/11 ^e
			CT ⁱ : 123/150					
			RT ^j : 27/150					

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2004 [166]	Kraniopharyngeom	N = 48	Median 9 Range [3; 17]	47/53	
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2006 [167]	Kraniopharyngeom	N = 88	Median 9,4 Range [1; 17]	n. g.	88 von 98 Kindern ausgewertet; mehrere unterschiedliche Altersangaben für die Kinder der KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie angegeben
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2008 [168]	Kraniopharyngeom	N = 88	alle: Median 9,4 Range [1; 17]	n. g.	98 Patienten in Studie aufgenommen, aber nur 88 Patienten nach Angaben der Autoren auswertbar
a: Medulloblastome b: anaplastische Gliome c: Ependymome d: supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor e: Geschlechtsverhältnis nicht anders gegeben f: (intrakranieller) maligner nichtgerminomatöser Keimzelltumor						

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mi

g: Subgruppenanalyse für Kinder < 3 Jahren

h: Es wird nur angegeben, dass es sich um Kinder unter 3 Jahren handelt.

i: Chemotherapie

j: Radiotherapie

k: chiasmatisch-hypothalamisches Gliom niedrigen Malignitätsgrads

l: Die HIT 88/89-Studie war für Patienten von 3 bis 30 Jahren offen, sofern einer der von Kühl et al. genannten Tumoren aufgetreten war.

m: Altersverteilung so in der Publikation angegeben

o: Der Range wurde nur für 82 von 84 Kindern angegeben.

p: Geschlechtsverhältnis nur als absolute Häufigkeiten gegeben

q: In dieser Gruppe finden sich außer den 150 genannten Kindern (Operation + Chemotherapie oder Operation + Radiotherapie) noch 48 Kinder, die nach einer zweiten Operation beobachtet wurden, aber keine Chemo- bzw. Radiotherapie erhalten hatten. Für sie wurde das ereignisfreie Überleben ausgewertet.

r: Diese Gruppe umfasst 150 Kinder (Operation + Chemotherapie oder Operation + Radiotherapie), für die das progressionsfreie Überleben ausgewertet wurde.

s: Surveillance Epidemiology and End Results (Programm der amerikanischen Krebsregister)

t: Die Angaben zum Geschlechtsverhältnis stimmen nicht mit den Angaben der zitierten Publikationen überein [16,17,204,205].

u: Der Median wurde aus den in der Publikation gegebenen Altersangaben berechnet.

v: Die konkrete Altersverteilung der Studienpopulation wurde nicht angegeben. Kinder im Alter von 3 bis 18 Jahren wurden in die Studie aufgenommen (Einschlusskriterium).

Patientenrelevanter Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*Tabelle 45: Charakterisierung der Studienpopulation – *therapiebedingte Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
ALL-BFM-95	Grigull et al. 2003 [169]	ALL	N = 2021	Median Range	n. g. n. g.	n. g. siehe Tabelle 40
COALL-06-97	Graubner et al. 2008 [170]	ALL	N = 293]1; 4]]4; 10]]10; 18[N = 125 ^f N = 114 ^f N = 54 ^f	40,6/59,4 293/667, deren Therapie bis 10/2000 abgeschlossen war
AML-BFM-78, -83, -87, -93	Creutzig et al. 2005 [128]	AML	N = 1111 -78: 151/1111 -83: 182/1111 -87: 307/1111 -93: 471/1111	[0; 2[[2; 10[[10; 18[-78 -83 -87 -93 15,2 18,1 21,8 23,8 36,4 37,9 40,1 36,9 48,3 44,0 38,1 39,3	-78: 46,4/53,6 -83: 45,6/54,4 -87: 45,9/54,1 -93: 45,9/54,1 Lost to follow-up in CCR ^a : 78: 12/151 -83: 11/182 -87: 18/307 -93: 9/471
AML-BFM-83, -87	Creutzig et al. 1999 [129]	AML	N = 489 -83: 182/489 -87: 307/489	[0; 2[[2; 10[[10; 18[-83 -87 18,1 22,1 37,9 39,7 44,0 38,1	s. o. Lost to follow-up in CCR ^a : -83: 10/182 -87: 1/307, Altersangaben zu -87 in [78] und [79] stimmen nicht überein

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *therapiebedingte Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
AML-BFM-93, -98; AMLCG-92, -99; AMLSG HD-93, -98A	Creutzig et al. 2008 [21]	AML	BFM-93, -98: N = 891	[0; 15[: 796/891	[0; 15[89,3	n. g.	von 1021/1181 Patienten (86 %) Blastenzahl gegeben	
			[15; 18[: 95/891	[15; 18[10,7	n. g.			
			alle Studien ^b : N = 1181		Blasten			alle Studien:
			[0; 2[: 222/1181	[0; 2[≤ 5 % 87	> 5 % 13		49/51
			[2; 13[: 463/1181	[2; 13[79	21		44/56
			[13; 21[: 276/1181	[13; 21[75	25		46/54
			[21; 30[: 220/1181	[21; 30[61	39		49/51
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2003 [171]	AML	N = 471	Median	n. g.	n. g.	Lost to follow-up: 9/471	
				Range	[0; 17] ^h			
AML-BFM-93	Lehrnbecher et al. 2004 [172]	AML	N = 304	Median ^c	5 Jahre 10 Monate	45,7/54,3		
				Range ^c	1 Monat bis 17 Jahre 9 Monate			
AML-BFM -93, -98	Creutzig et al. 2004 [173]	AML	N = 901	alle:		alle:		
			-93: 471/901	[0; 2[24	46/54		
			-98: 430/901	[2; 9]	34			
				[10; 18[42			

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *therapiebedingte Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED) (Jahre) als relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
AML-BFM-93,-98	Creutzig et al. 2006 [134]	AML	N = 944 -93: 471/944 -98: 473/944	-93 -98	alle: n. g. -93: 45,9/54,1 -98: 46,5/53,5	Lost to follow-up in CCR ^a : -93: 15/471 -98: 2/473
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]	AML	N = 317 kein G-CSF ^d : 156/317 G-CSF ^e : 161/317	kein G-CSF ^d G-CSF ^e	G-CSF ^c kein G-CSF ^d : 53,8/46,2 G-CSF ^e : 40,4/59,6	
NHL-BFM-90,-95	Seidemann et al. 1998 [174]	NHL ^c und B-ALL ^g	N = 1192	Median Range	n. g. [0; 18] ^h	n. g.
<p>a: continuous complete remission (anhaltende Vollremission)</p> <p>b: Hier werden über die Zielpopulation des Berichts (bis unter 18 Jahre) hinaus alle Altersgruppen, wie in der Publikation angegeben, genannt.</p> <p>c: Median und Range wurden in der Publikation so angegeben.</p> <p>d: Patientengruppe, die keinen Granulozytenkolonie-Wachstumsfaktor erhalten hat.</p> <p>e: Patientengruppe, die einen Granulozytenkolonie-Wachstumsfaktor erhalten hat.</p> <p>f: Altersverteilung nicht anders gegeben</p> <p>g: Akute lymphoblastische Leukämie der B-Zellreihe</p> <p>h: Einschlusskriterium der Studie</p>						

Patientenrelevanter Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität*Tabelle 46: Charakterisierung der Studienpopulation – *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED) relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2005 [175]	Kraniopharyngeom	N = 102	Alter bei Operation		Follow-up-Intervall ^a	
		Tumorlokalisation:					
		Hypothalamus betroffen	60/102	Median	8,3	46,7/53,3	3,4 [1,7; 4,4]
				Range	[0,1; 20,5]		
		Hypothalamus nicht betroffen	42/102	Median	8,1	52,4/47,6	3,5 [1,7; 4,6]
				Range	[1,2; 19,2]		
a: als Median und Range gegeben							

Patientenrelevanter Endpunkt *Schmerzen*Tabelle 47: Charakterisierung der Studienpopulation – *Schmerzen*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Anzahl (N) der für den Bericht relevanten Einrichtungen	Thema der Befragung	Beteiligte Berufsgruppen	Art der Datenerhebung	weitere Informationen zur Studie
n. g.	Zernikow et al. 2002 [176]	60 (76 Einrichtungen angeschrieben)	Schmerzkontrolle bei krebskranken Kindern	Ärzte, Kinderkrankenschwestern, psychosozialer Dienst	schriftliche Befragung mit standardisiertem Fragebogen	jeweils 5 Fragebögen an jede Einrichtung; die 60 Einrichtungen behandeln 85 % der krebskranken Kinder in Deutschland
n. g.	Ljungman et al. 1996 [103]	35 ^a (47 Einrichtungen angeschrieben)	Schmerzkontrolle bei krebskranken Kindern	Ärzte, Kinderkrankenschwestern	schriftliche Befragung mit standardisiertem Fragebogen	jeweils 2 Fragebögen an jede Einrichtung, 35/47 an der Betreuung krebskranker Kinder beteiligt
a: Nur 35 schwedische Einrichtungen versorgen Kinder und Jugendliche mit hämato-onkologischen Erkrankungen.						

Patientenrelevanter Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*Tabelle 48: Charakterisierung der Studienpopulation – *auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED), relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
HIT 91	Dörr et al. 1996 [177]	N = 133	Hirntumoren: Medulloblastome: 59 % Ependymome: 19 % PNET ^a : 8 % Astrozytome: 5 % andere: 8 %	alle Mittelwert 6,7 Range [0,22; 28,2]	41,4/58,6	133/227 Patienten der HIT 91-Studie wurden in die Nachuntersuchung aufgenommen. Bei den Auswertungen fehlen bereits zu Beginn 11 Werte zum Längenwachstum bzw. 9 Werte zur Gewichtsentwicklung.
a: Primitiver neuroektodermaler Tumor						

Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulation – *zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED), relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
ALL-BFM-81, -83, COALL-80/82	Hertzberg et al. 1997 [178]	N = 115	ALL	Alter bei ED: Mittelwert ± SD ^a	5,77 ± 4,08	50,8/49,2	
				Alter bei Follow-up-Untersuchung: Mittelwert ± SD ^a	14,72 ± 4,40		
ALL-BFM-81, -83	Überall et al. 1997 [179]	N = 110	ALL	Mittelwert ± SD ^a	5,88 ± 4,08	52,7/47,3	250 Patienten angeschrieben
AML-BFM-87	Reinhardt et al. 2002 [180]	N = 85	Kinder mit AML	Median	8,5	48,2/51,8	rekrutiert für die AML-BFM-87-Studie: N = 307, 85/155 von Langzeitüberlebenden untersucht
				Range	[0,3; 17,5]		
a: Standardabweichung							

Tabelle 50: Charakterisierung der Studienpopulation – *endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED), relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
HD-90	Gerres et al. 1998 [181]	Patienten: N = 46 gesunde Kontrollen: N = 37	M. Hodgkin	Alter bei ED: Mittelwert \pm SD ^a Alter bei Follow-up-Untersuchung: Mittelwert \pm SD ^a	14,9 \pm 1,5 17,2 \pm 1,6	0/100 46/317 Jungen der HD-90-Studie untersucht
a: Standardabweichung						

Tabelle 51: Charakterisierung der Studienpopulation – *kardiale Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose, relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Informationen zur Studie
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2007 [182]	N = 1207 885/1207 ^a 547/1207 ^b	Kinder mit AML	Kinder unter 18 Jahre ^d	n. g.	1010 Protokoll-Patienten, 121 DS ^c -Patienten, 76 Patienten mit sekundärer AML
a: Anzahl der Patienten, die für die Untersuchung der frühen Kardiotoxizität zur Verfügung stehen b: Anzahl der Patienten, die für die Untersuchung der späten Kardiotoxizität zur Verfügung stehen c: Down-Syndrom (Trisomie 21) d: Einschlusskriterium der Studie						

Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulation – *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose, relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben					Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte	
ALL-BFM-81, -83, -86	Dördelmann et al. 1998 [106]	ALL-BFM-81: N = 191 SR-A ^b : 86/191 SR-B ^c : 105/191	nur SR ^a -ALL	alle: [0; 1[1,7 [1; 10[74,0 [10; 18[24,3					alle: 0/100	Lost to follow-up: 0,9 % (von allen 346 Patienten der Studien)	
ALL-BFM-90	Schrappe et al. 2000 [110]	N = 2178	ALL	Median	4,6				42,1/57,9	Lost to follow-up: 1,1 % (von 2178)	
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]	N = 2012	ALL		CNS1 ^d	CNS2 ^e	CNS3 ^f	TLP – ^g	TLP + ^h	CNS1: 45/56 ^k CNS2: 43/57 CNS3: 31/69 TLP -: 36/64 TLP +: 42/59 ^k	0,4 % fehlende Daten: Ausschluss
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	N = 1376	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL	Alter bei Rezidiv: Median	8,3				1/1,8 ⁱ		
				IQR ⁱ	5,7–12,0						

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle*

- a: Standardrisiko
- b: Standardrisiko, Gruppe erhielt kein Methotrexat, aber eine kranielle Bestrahlung
- c: Standardrisiko, Gruppe erhielt 0,5g/m² KOF Methotrexat, keine kranielle Bestrahlung
- d: nichttraumatische Punktion, keine leukämischen Blasten (nach der Zentrifugation) in Liquorprobe
- e: nichttraumatische Punktion, ≤ 5 leukämische Blasten / μl in Liquorprobe
- f: nichttraumatische Punktion, > 5 leukämische Blasten / μl in Liquorprobe
- g: traumatische Punktion, keine leukämischen Blasten / μl in Liquorprobe
- h: traumatische Punktion, leukämische Blasten / μl in Liquorprobe
- i: Geschlechtsverhältnis nicht anders gegeben
- j: Interquartile Range
- k: Rundungsfehler, in Publikation so angegeben

Tabelle 53: Charakterisierung der Studienpopulation – *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED), relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
DAL HD-78, -82, -85, -87	Schellong et al. 1997 [183]	N = 667	M. Hodgkin	Alter bei ED		37,3/62,7	
				Median	12,3		
				Range	[1,9; 16,3]		
				Alter bei Follow-up-Untersuchung:			
				Median	19,8		
				Range	[2,5; 31,1]		
DAL HD-78, -82, -85, -87, -90	Schellong et al. 2004 [184]	N = 1245	M. Hodgkin	Alter bei letzter Information an Studienzentrale		40,8/59,2	
				Median	23,4		
				Range	[2,5; 41,1]		
ALL-BFM-79, -81 -83, -86, -90	Löning et al. 2000 [185]	N = 5006	B-Precursor- oder T-Zell-ALL	Median	4,8	43/57	
				Range	[0; 20]		
Kinderkrebsregister	Westermeier et al. 1998 [186]	N = 20 388	Leukämien, maligne Lymphomen, Hirntumoren	Median	n. g.	n. g.	verstorben zum Zeitpunkt der Analyse: 3793/20 388, Lost to follow-up: 548/20 388 (2,7 %)
				Range	[0; 15[

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED), relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben		Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	N = 1376	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL	Alter bei Rezidiv		1/1,8 ^b	
				Median	8,3		
				IQR ^a	5,7-12,0		
a: Interquartile Range							
b: Geschlechtsverhältnis nicht anders gegeben							

Tabelle 54: Charakterisierung der Studienpopulation – *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	für den Bericht relevante Anzahl (N) der Kinder	Erkrankung ggf. Sub- oder Risikogruppe	Altersverteilung in (Jahren) bei Erstdiagnose (ED), relative Häufigkeit (%), soweit nicht anders gegeben	Geschlecht w / m (%)	weitere Aspekte
DAL HD-78, -82, -85, -87, -90	Schellong et al. 2004 [184]	N = 1245	Kinder mit M. Hodgkin	Alter bei letzter Information an Studienzentrale: Median 23,4 Range [2,5; 41,1]	40,8/59,2	
ALL-BFM-90	Schrappé et al. 2000 [110]	N = 2178	ALL	Median 4,6 Range [0,01; 18,53]	42,1/57,9	
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	N = 1376	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL	Alter bei Rezidiv: Median 8,3 IQR ^a [5,7; 12,0]	1/1,8 ^b	
a: Interquartile Range b: Geschlechtsverhältnis nicht anders gegeben						

Tabelle 55: Charakterisierung der Studienpopulation – *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Teilnehmende Einrichtungen	Beteiligungsrate	Klinikgröße	an der Befragung beteiligte Berufsgruppen	
			absolute Häufigkeit und (%)	absolute Häufigkeiten ^b (N)	relative Häufigkeit ^c	
PATE ^a	Friedrichsdorf et al. 2005 [10]	pädiatrisch-onkologische Einrichtungen	71/73 (97 %)	< 10 inzidente Kinder pro Jahr 10 bis 50 inzidente Kinder pro Jahr > 50 inzidente Kinder pro Jahr	N = 20 N = 36 N = 15	Kinderkrankenschwestern: 59 % Ärzte: 34 % psychosoziales Team: 7 %
n. g.	Herold et al. 2007 [23]	pädiatrisch-onkologische Einrichtungen ^d	49/53 (92 %)	siehe Tabelle 98		Chefärzte / leitende Ärzte n. g.
<p>a: Palliative care, therapy, and evaluation in pediatric oncology / hematology b: nur absolute Häufigkeiten (Anzahl [N] der Kliniken) gegeben c: nur relative Häufigkeiten gegeben d: Einrichtungen, die mindestens 10 inzidente Kinder bis unter 15 Jahren pro Kalenderjahr behandeln</p>						

Tabelle 56: Charakterisierung der Studienpopulation – strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation

Studiengruppe	Autoren und Referenzen	Teilnehmende Einrichtungen / Personen	Beteiligungsrates		an der Befragung / Untersuchung beteiligte Gruppen		
			absolute Häufigkeit und (%)		absolute Häufigkeit (N)	%	
PSAPOH	Griessmeier 1995 [200]	52 (39 west- und 13 ostdeutsche Kliniken)	n. g.		psychosoziale Mitarbeiter	N = 133	n. g.
n. g.	Winkler von Mohrenfels et al. 2002 [201]	103 Überlebende einer ALL und deren Eltern, Alter der ALL-Überlebenden bei Untersuchung: Mittelwert = 14,48 ± 3,99, Geschlechtsverhältnis (%): w / m = 51,5/48,5	103/122 ^a		ehemalige ALL-Patienten ^b und deren Eltern	N = 103	n. g.
PSAPOH	Griessmeier et al. 2003 [24]	50 Kliniken (37 west- und 10 ostdeutsche Kliniken, 2 Kliniken aus der Schweiz, 1 aus Österreich)	50/90 Kliniken (55,6 %)		psychosoziale Mitarbeiter und Leiter der onkologischen Abteilung	N = 248	n. g.
PSAPOH	Griessmeier et al. 2008 [25] ^d	1993: 52 Kliniken 2000: 50 Kliniken 2006: 57 Kliniken	1993: 52/59 (88,1 %) 2000: 50/90 (55,6 %) 2006: 57/96 (59,4 %)		n. g. ^c	N = 312	n. g.
<p>a: nur absolute Anzahl gegeben</p> <p>b: In dieser Publikation wurde nur ein Teil der Ergebnisse der Querschnittstudie, nämlich die Befragung der Eltern mittels der Child Behavior Checklist, beschrieben und keine weiteren Untersuchungen.</p> <p>c: Die Fragebögen wurden an die pädiatrischen Onkologien geschickt und zu den Stellen im psychosozialen Dienst befragt.</p> <p>d: Aus dieser Publikation wurden nur die Ergebnisse der Erhebung aus 2006 übernommen, weil die Untersuchungen aus 1993/1994 und 1999/2000 bereits im Bericht enthalten sind, siehe [200] und [24].</p>							

5.2.3 Studien- und Publikationsqualität

Insgesamt wurden 106 Studien bewertet: Bei den anderen Publikationen handelte es sich um Leitlinien, Empfehlungen der Fachgesellschaften und Tumorzentren und narrative Reviews. Sie wurden nicht methodisch bewertet (siehe 4.3). Die meisten der bewerteten Studien (101 von 106) wurden den patientenrelevanten Endpunkten *EFS / PFS, therapiebedingte Todesfälle, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen und Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* zugeordnet. 5 Querschnittstudien gehörten zu den Zielgrößen *besondere Merkmale der Strukturqualität und strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*.

76 Studien wiesen keine oder leichte Mängel auf. Bei der Beurteilung „leichte Mängel“ hätte die Korrektur dieser Mängel die Studienergebnisse wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflusst. 30 Studien [15-17,19,20,109,122,125,127,132,138,139,152,153,155-157,160,166-169,172,175,177,178,180,181,195,201] wiesen grobe Mängel auf, d. h., dass ihre Ergebnisse wenig belastbar sind bzw. die Studien nicht transparent beschrieben wurden, z. B. fehlende Beschreibung der statistischen Methoden.

Ein häufiges Problem, die Studien- und Publikationsqualität betreffend, war die Intransparenz des Patientenflusses. Gelegentlich traten Dateninkonsistenzen in den Publikationen auf. Die statistischen Verfahren wurden nicht immer (im Methodenteil der Publikation) beschrieben. Angaben zum Lost-to-Follow-up fehlten gelegentlich.

Wenn mindestens eines der folgenden Kriterien (Transparenz des Patientenflusses, Darstellung der statistischen Auswertung und Ergebnisse, Dateninkonsistenzen der Publikation) die Beurteilung „inadäquat“ erhielt, wurde die Publikationsqualität auf „grobe Mängel“ heruntergestuft. Wenn die statistischen Verfahren nicht in einem Methodenteil beschrieben wurden, wurde die Publikation ebenfalls mit „grobe Mängel“ bewertet, und zwar unabhängig vom möglichen Verzerrungspotenzial der Studie.

Die Ergebnisse der Bewertung sind in Tabelle 57 bis Tabelle 68 dargestellt. Da der vorliegende Bericht die Versorgung in der pädiatrischen Onkologie anhand der patientenrelevanten Endpunkte beschreibt und keine kausalen Schlüsse bezüglich der Therapie zieht, wurde das Studien- bzw. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“ sowohl im Text als auch in den Ergebnistabellen lediglich deskriptiv dargestellt

Tabelle 57: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *Überleben* von Kindern mit Hirntumoren

Autoren und Referenzen	verfügbare Patienten (Vollständigkeit der Erfassung im Register)	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Kaatsch et al. 2001 [39]	Vollständigkeit der Erfassung Krebs _{gesamt} ^a : > 95 %, bei Hirntumoren geringer	adäquat	ja	leichte Mängel
a: Krebs _{gesamt} umfasst die Tumorentitäten C00 bis C96.				

Tabelle 58: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Dördelmann et al. 1998 [106]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Dördelmann et al. 1998 [107]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Schrapppe et al. 2000 [108]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Möricke et al. 2005 [109]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel ^a
Schrapppe et al. 2000 [110]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Lauten et al. 2001 [111]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Schrauder et al. 2006 [112]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Welte et al. 1996 [113]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Bürger et al. 2003 [114]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Borgmann et al. 1995 [115]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Borgmann et al. 1995 [116]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Borgmann et al. 1997 [117]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Borgmann et al. 2008 [118]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Borgmann et al. 2003 [119]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Graf Einsiedel et al. 2005 [120]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Beyermann et al. 1996 [121]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Beyermann et al. 1997 [122]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Harms et al. 2000 [123]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Janka-Schaub et al. 1996 [124]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Escherich et al. 2007 [125]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel
Harms et al. 2003 [126]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Schlieben et al. 1996 [127]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
a: Aus dieser Publikation [109] wurde nur die gemeinsame Auswertung aller in die Untersuchung aufgenommenen Kinder (N = 5181) zum ereignisfreien Überleben übernommen.				

Tabelle 59: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit AML

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Creutzig et al. 2005 [128]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Creutzig et al. 1999 [129]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Creutzig et al. 1995 [130]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Creutzig et al. 2001 [131]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Creutzig et al. 2001 [132]	adäquat	inadäquat	ja	grobe Mängel
Creutzig et al. 2004 [133]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Creutzig et al. 2006 [134]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Creutzig et al. 2005 [135]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Lehrnbecher et al. [136]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Mann et al. 2001 [195]	adäquat	inadäquat	ja	grobe Mängel
Reinhardt et al. 2002 [138]	adäquat	inadäquat	ja	grobe Mängel
Reinhardt et al. [139]	inadäquat	inadäquat	ja	grobe Mängel
Creutzig et al. [21]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel

Tabelle 60: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Mann et al. 2007 [137]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Reiter et al. 1995 [140]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Burkhardt et al. 2005 [141]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Salzburg et al. 2007 [142]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Reiter et al. 1999 [143]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Woessmann et al. 2005 [144]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Neth et al. 2000 [145]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Reiter et al. 2000 [146]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Grenzebach et al. 2001 [147]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Burkhardt et al. 2006 [148]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Seidemann et al. 2003 [149]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Seidemann et al. 2001 [150]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel

Tabelle 61: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben* von Kindern mit Morbus Hodgkin

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Schellong et al. 1999 [151]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Dieckmann et al. 2003 [152]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel
Claviez et al. 2005 [153]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Dörffel et al. 1998 [154]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Schellong et al. 2005 [155]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel

Tabelle 62: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Bamberg et al. 1999 [156]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Calaminus et al. 2004 [157]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel
Timmermann et al. 2005 [158]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Timmermann et al. 2006 [159]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Kühl et al. 1998 [160]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel
Timmermann et al. 2002 [161]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Timmermann et al. 2000 [162]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Wolff et al. 2002 [15]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Rutkowski et al. 2005 [163]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Wolff et al. 2000 [16]	adäquat	inadäquat	ja	grobe Mängel
Wolff et al. 2002 [17]	adäquat	inadäquat	ja	grobe Mängel
Wolff et al. 2008 [19]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Wolff et al. 2009 [20]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *ereignis-* und / oder *progressionsfreies Überleben* von Kindern mit Hirntumoren

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Kramm et al. 2006 [18]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Gnekow et al. 2000 [164]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Gnekow et al. 2004 [165]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Müller et al. 2004 [166]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel
Müller et al. 2006 [167]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel
Müller et al. 2008 [168]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel

Tabelle 63: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *therapiebedingte Todesfälle*

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Grigull et al. 2003 [169]	adäquat	inadäquat	ja	grobe Mängel
Graubner et al. 2008 [170]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Creutzig et al. 2005 [128]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Creutzig et al. 1999 [129]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Creutzig et al. 2008 [21]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Creutzig et al. 2003 [171]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Lehrnbecher et al. 2004 [172]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Creutzig et al. 2004 [173]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Creutzig et al. 2006 [134]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Lehrnbecher et al. 2007 [136]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Seidemann et al. 1998 [174]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel

Tabelle 64: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Autoren und Referenzen	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Müller et al. 2005 [175]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel

Tabelle 65: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *Schmerzen*

Autoren und Referenzen	verfügbare Teilnehmer, Einschlusskriterien, Auswahl	Beteiligungsrates (Antworten / Angeschriebene)	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Diskussion der Studienschwächen	Publikationsqualität
Zernikow et al. 2002 [176]	adäquat	60/76 Abteilungen (ca. 80 %)	adäquat	ja	adäquat	leichte Mängel
Ljungman et al. 1996 [103]	adäquat	35/35 (100 %) ^a	adäquat	ja	adäquat	keine erkennbaren Mängel

Tabelle 66: Studien- und Publikationsqualität für den patientenrelevanten Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Publikation	Transparenz des Patientenflusses	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz der Publikationen	Publikationsqualität
Dörr et al. 1996 [177]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Hertzberg et al. 1997 [178]	inadäquat	adäquat	nein	grobe Mängel
Überall et al. 1997 [179]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Reinhardt et al. 2002 [180]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Gerres et al. 1998 [181]	inadäquat	adäquat	ja	grobe Mängel
Creutzig et al. 2007 [182]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Dördelmann et al. 1998 [106]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Schrapppe et al. 2000 [110]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Bürger et al. 2003 [114]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Borgmann et al. 2008 [118]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Schellong et al. 1997 [183]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Schellong et al. 2004 [184]	adäquat	adäquat	ja	leichte Mängel
Löning et al. 2000 [185]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel
Westermeier et al. 1998 [186]	adäquat	adäquat	ja	keine erkennbaren Mängel

Tabelle 67: Studien- und Publikationsqualität für die Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Publikation	verfügbare Teilnehmer, Beteiligungsrate (Antworten / Angeschriebene)	Einschlusskriterien, Auswahl	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Diskussion der Studienschwächen	Publikationsqualität
Friedrichsdorf et al. 2005 [10]	71/73 Abteilungen (ca. 97,3 %)	adäquat	adäquat	ja	adäquat	leichte Mängel
Herold et al. 2007 [23]	49/53 (ca. 92 %)	adäquat	adäquat	ja	adäquat	leichte Mängel

Tabelle 68: Studien- und Publikationsqualität für die Zielgröße *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*

Publikation	verfügbare Teilnehmer, Beteiligungsrate (Antworten / Angeschriebene)	Einschlusskriterien, Auswahl	Darstellung der statistischen Auswertung und der Ergebnisse	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Diskussion der Studienschwächen	Publikationsqualität
Griessmeier et al. 1995 [200]	52/59 Abteilungen (ca. 88 %)	adäquat	adäquat	ja	adäquat	leichte Mängel
Winkler von Mohrenfels et al. 2002 [201]	122/103 (ca. 84 %)	unklar (angegeben: Für 103 von 122 Patienten lag die Child Behavior Checklist vor.)	inadäquat	ja	inadäquat	grobe Mängel
Griessmeier et al. 2003 [24]	50/90 Kliniken (55 %)	adäquat	adäquat	ja	adäquat	leichte Mängel
Griessmeier et al. 2008 [25] ^a	57/96 Kliniken (59 %)	adäquat	adäquat	ja	inadäquat	leichte Mängel
a: Aus dieser Publikation wurden nur die Ergebnisse von 2006 in den Bericht aufgenommen, weil die Ergebnisse von 1993/1994 und 1999/2000 bereits im Bericht enthalten sind (siehe [24,200]).						

5.3 Ergebnisse zu den Zielgrößen

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen (siehe 4.1.3) wurden, wie unter 4.4 beschrieben, dargestellt. Sie wurden zu den einzelnen Endpunkten in Fließtext zusammengefasst und detaillierte Angaben finden sich in tabellarischer Form.

5.3.1 Patientenrelevanter Endpunkt: *Überleben*

5.3.1.1 Mortalität

Zunächst wurde die Mortalität anhand der Bevölkerungsdaten und der Todesursachenstatistik des DeStatis für das Jahr 2006 beschrieben. Zum 31.12.2006 lebten 11 441 366 Kinder bis unter 15 Jahre und 4 762 364 Jugendliche bis unter 20 Jahre in Deutschland [97]. Im Jahr 2006 verstarben 274 Kinder bis unter 15 Jahre und 140 Jugendliche bis unter 20 Jahre an bösartigen Neubildungen [98]. Insgesamt verstarben 133 Personen bis unter 20 Jahre an den sogenannten Systemerkrankungen (ICD-10 C81 bis C96).

Der Anteil der an bösartigen Neubildungen im Alter bis unter 15 Jahre Verstorbenen entspricht ca. 7 % aller in dieser Altersgruppe Verstorbenen. Bei den Verstorbenen im Alter bis unter 20 Jahre sind es ca. 9 %. Weitere Angaben finden sich in Tabelle 69.

Tabelle 69: *Mortalität* von Kindern und Jugendlichen 2006

	Altersgruppen	
	0 bis unter 15 Jahre	15 bis unter 20 Jahre
Anzahl der Verstorbenen	3891	1498
MR^a [pro 100 000]	34,0	31,5
Anzahl der an Krebs Verstorbenen	274	140
Krebsspezifische MR^b [pro 100 000]	2,4	2,9
Anzahl der an Systemerkrankungen Verstorbenen	83	50
Systemerkr.spezif. MR^c [pro 100 000]	0,7	1,0
a: rohe Mortalitätsrate		
b: krebsspezifische Mortalitätsrate (ICD-10 C00 bis C96)		
c: systemerkrankungsspezifische Mortalitätsrate (ICD-10 C81 bis C96)		

5.3.1.2 Überleben

Überleben krebskranker Kinder

Das Überleben (OS) krebskranker Kinder¹⁵ in Deutschland wurde für den Zeitraum 1980 bis 2004 beschrieben. Diese Daten hatte das Kinderkrebsregister [8] publiziert. Die Daten lagen – mit Ausnahme der AML – in nach Krankheitsgruppen aggregierter Form vor.

Patienten mit malignen Lymphomen hatten demnach die günstigsten Überlebenswahrscheinlichkeiten: Für den Diagnosezeitraum 2000 bis 2004 wurde die 5-J-ÜLW mit 92 % und die 10-J-ÜLW mit 91 % angegeben. Kinder mit lymphatischen Leukämien hatten im selben Zeitraum eine 5-J-ÜLW von 89 % und eine 10-J-ÜLW von 86 %. Die 5-J-ÜLW von Kindern mit Hirntumoren lag im Zeitraum von 2000 bis 2004 bei 71 % und nach 10 Jahren bei 65 %. Bei Kindern mit AML wurden die 5-J-ÜLW und die 10-J-ÜLW mit 62 % beschrieben. Die 5-J-ÜLW aller Kinder mit Krebserkrankungen (ICD-10 C00 bis C96) lag bei 80 % und bezogen auf 10 Jahre bei 76 %. Die besten 15-J-ÜLW im Zeitraum von 2000 bis 2004 wiesen Kinder mit malignen Lymphomen auf (89 %), die schlechtesten Patienten mit Hirntumoren (62 %) und mit AML (60 %). Insgesamt haben sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten seit Anfang der 80er-Jahre verbessert: Während im Zeitraum 1980 bis 1984 die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für Leukämien bei 69 % lagen, wurden für den Zeitraum 2000 bis 2004 84 % angegeben. Bei malignen Lymphomen stieg die 5-J-ÜLW im selben Zeitraum von 80 % auf 92 % und für ZNS-Tumoren bis 1999 von 55 % auf 71 % [8]. Weitere Informationen sind Tabelle 70 zu entnehmen.

Allerdings muss bei der Interpretation des Verlaufs berücksichtigt werden, dass das Register in der Aufbauphase nicht vollzählig war, d. h., dass nicht alle erkrankten Kinder erfasst wurden. Deshalb sind die Daten zum Überleben aus den Aufbaujahren mit einer größeren Unsicherheit belegt. Über Ausmaß und Richtung einer möglichen Verzerrung der „frühen Ergebnisse“ lässt sich keine Aussage treffen.

¹⁵ Der Jahresbericht 2006 / 2007 des DKKR weist die Überlebenswahrscheinlichkeiten nur für Kinder bis unter 15 Jahre aus, siehe auch 1.2.1.

Tabelle 70: Überlebenswahrscheinlichkeiten krebskranker Kinder in Deutschland von 1980 bis 2004 [8]

Erkrankungsgruppe ^a	Diagnosezeitraum	Anzahl der Fälle (N)	5-J-ÜLW ^{b,c} (%)	10-J-ÜLW ^{b,c} (%)	15-J-ÜLW ^{b,c} (%)
Leukämien	1980-1984	N = 2000	69 [67; 71] ^d	64 [62; 67] ^d	63 [61; 65] ^d
	1985-1989	N = 2027	71 [69; 73] ^d	68 [65; 70] ^d	66 [64; 68] ^d
	1990-1994	N = 2820	77 [76; 79] ^d	75 [73; 76] ^d	73 [71; 74] ^e
	1995-1999	N = 3130	81 [80; 83] ^d	79 [78; 81] ^e	77 [75; 79] ^e
	2000-2004	N = 3091	84 [82; 85] ^e	81 [80; 83] ^e	79 [77; 81] ^e
lymphatische Leukämien	1980-1984	N = 1628	76 [74; 78] ^d	71 [69; 73] ^d	70 [67; 72] ^d
	1985-1989	N = 1622	78 [76; 80] ^d	74 [72; 76] ^d	73 [70; 75] ^d
	1990-1994	N = 2294	85 [83; 86] ^d	82 [80; 83] ^d	79 [78; 81] ^e
	1995-1999	N = 2514	87 [86; 88] ^d	85 [83; 86] ^e	83 [81; 84] ^e
	2000-2004	N = 2427	89 [87; 90] ^e	86 [84; 87] ^e	83 [82; 85] ^e
akute myeloische Leukämie	1980-1984	N = 292	39 [33; 44] ^d	36 [31; 42] ^d	36 [30; 41] ^d
	1985-1989	N = 313	43 [38; 49] ^d	42 [36; 47] ^d	40 [35; 46] ^d
	1990-1994	N = 430	46 [41; 51] ^d	45 [40; 50] ^d	44 [39; 49] ^e
	1995-1999	N = 452	58 [54; 63] ^d	57 [52; 61] ^e	55 [50; 60] ^e
	2000-2004	N = 432	62 [57; 67] ^e	62 [57; 67] ^e	60 [55; 65] ^e
Lymphome	1980-1984	N = 687	80 [77; 83] ^d	79 [75; 82] ^d	78 [75; 81] ^d
	1985-1989	N = 639	86 [83; 88] ^d	85 [82; 88] ^d	84 [81; 87] ^d
	1990-1994	N = 1064	91 [89; 93] ^d	90 [88; 92] ^d	88 [86; 90] ^e
	1995-1999	N = 1116	91 [89; 92] ^d	90 [88; 92] ^e	88 [86; 90] ^e
	2000-2004	N = 1103	92 [90; 94] ^e	91 [89; 93] ^e	89 [87; 92] ^e
Hirntumoren	1980-1984	N = 747	55 [51; 59] ^d	50 [46; 54] ^d	46 [42; 50] ^d
	1985-1989	N = 1238	68 [65; 71] ^d	63 [60; 66] ^d	60 [57; 63] ^d
	1990-1994	N = 1633	68 [66; 71] ^d	63 [61; 66] ^d	60 [58; 63] ^e
	1995-1999	N = 1957	71 [68; 73] ^d	64 [62; 67] ^e	61 [58; 64] ^e
	2000-2004	N = 1978	71 [69; 74] ^e	65 [62; 68] ^e	62 [58; 65] ^e
alle Krebserkrankungen (ICD-10 C00-C96)	1980-1984	N = 5137	67 [66; 69] ^d	64 [62; 65] ^d	62 [61; 64] ^d
	1985-1989	N = 5940	73 [72; 74] ^d	70 [68; 71] ^d	68 [67; 69] ^d
	1990-1994	N = 8233	76 [75; 77] ^d	74 [73; 74] ^d	72 [71; 73] ^e
	1995-1999	N = 9161	81 [80; 81] ^d	77 [76; 78] ^e	75 [74; 76] ^e
	2000-2004	N = 9231	80 [79; 81] ^e	76 [75; 78] ^e	74 [73; 76] ^e
<p>a: Der Jahresbericht 2006/2007 des Deutschen Kinderkrebsregisters [8] weist die Ergebnisse in der dargestellten aggregierten Form auf.</p> <p>b: Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) nach 5 Jahren, 10 Jahren bzw. 15 Jahren</p> <p>c: 95 %-Konfidenzintervalle in eckigen Klammern</p> <p>d: ÜLW wurde nach Kaplan und Meier geschätzt [206].</p> <p>e: ÜLW wurde nach Brenner et al. geschätzt [207].</p>					

Überleben von Kindern mit Hirntumoren

Da die Gruppe der Hirntumoren verschiedene Tumorentitäten mit unterschiedlicher Dignität umfasst [208], wurde das *Überleben (OS)* dieser Gruppe anhand einer Publikation des DKKR 2001 [39] ausführlich dargestellt. Basierend auf den populationsbezogenen Daten des Kinderkrebsregisters wurde von den Kaatsch et al. [39] das *Überleben (OS)* stratifiziert nach Histologie, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose und Diagnosezeitraum publiziert (siehe Tabelle 71). Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1980 bis 1999. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach Kaplan und Meier geschätzt.

Betrachtete man alle Kinder mit Hirntumoren gemeinsam, so lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren bei 69 %, nach 5 Jahren waren es 64 % und nach 10 Jahren noch 59 %. Patienten mit einem Kraniopharyngeom hatten die besten 5-J-ÜLW mit 91 % und Kinder mit Astrozytomen WHO-Grad III und IV mit 24 % die schlechtesten.

Patienten mit Kraniopharyngeomen wiesen bessere 10-J-ÜLW (87 %) auf als Kinder und Jugendliche mit Astrozytomen WHO-Grad I und II (80 %), gefolgt von den Patienten mit Ependymomen (49 %), Medulloblastomen (43 %), supratentoriellen PNET (42 %). Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern mit Astrozytomen, den häufigsten Hirntumoren, unterschied sich deutlich in Abhängigkeit vom WHO-Grad: Die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit Astrozytomen WHO-Grad III und IV lagen nach 3 Jahren unter 30 % gegenüber 83 % bei Astrozytomen vom WHO-Grad I und II. Nach 10 Jahren lebten nur noch 21 % der Kinder mit Astrozytomen WHO-Grad III und IV gegenüber 80 % der Patienten mit einem Astrozytom WHO-Grad I und II (siehe Tabelle 71).

Für das Geschlecht konnte statistisch kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, die Ergebnisse für Mädchen sind nur geringfügig besser als für Jungen.

Je jünger das Kind bei Erstdiagnose war, desto ungünstiger war die Überlebenswahrscheinlichkeit. Während Säuglinge, die an einem Hirntumor erkrankten, eine 5-J-ÜLW von 51 % aufwiesen, wurde für Kinder mit Hirntumoren, die im Alter von 10 bis 14 Jahren erkrankten, eine 5-J-ÜLW von 69 % beschrieben. Für Kinder mit Astrozytomen wurde dieser Alterseffekt nicht beobachtet.

Im zeitlichen Verlauf hatten sich die 5-J-ÜLW vom Diagnosezeitraum 1980/1984 bis 1990/1994 verbessert. Während zu Beginn der 80er-Jahre 55 % der Kinder mit Hirntumoren 5 Jahre überlebten, waren es Anfang der 90er-Jahre 67 % (siehe Tabelle 71). Allerdings war die Erfassung zu Beginn der Registrierung im DKKR nicht vollzählig und somit besteht für die „frühen Ergebnisse“ wie bei dem Endpunkt *Überleben (OS)* die Möglichkeit einer Verzerrung.

Tabelle 71: Überlebenswahrscheinlichkeiten von Kindern mit Hirntumoren im Beobachtungszeitraum 1980 bis 1999 [39]

Gruppen	Anzahl (N) der Kinder	Überlebenswahrscheinlichkeit (OS ^d) (%) und 95-%-KI ^a		
		nach 3 Jahren	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren
alle Kinder mit Hirntumoren	N = 4046 ^c	69 [67; 70]	64 [63; 66]	59 [57; 61]
nach Histologie				
Astrozytome	N = 1618	77 [75; 80]	76 [73; 78]	73 [71; 76]
Astrozytome WHO-Grad I bis II	N = 1370	83 [81;85]	82 [80; 84]	80 [77; 83]
Astrozytome WHO-Grad III bis IV	N = 163	28 [21;35]	24 [17; 32]	21 [13; 30]
Medulloblastome	N = 689	59 [55; 63]	53 [49; 57]	43 [39; 48]
ST PNET ^b	N = 265	59 [52; 65]	52 [46; 59]	42 [34; 50]
Ependymome	N = 414	66 [61; 71]	57 [51; 62]	49 [42; 55]
Kraniopharyngeome	N = 183	93 [89; 97]	91 [86; 96]	87 [80; 94]
nach Geschlecht				
Jungen	N = 2229	67 [65; 70]	63 [61; 65]	57 [54; 59]
Mädchen	N = 1715	69 [67; 72]	65 [62; 68]	60 [57; 63]
nach Altersgruppen				
[0; 1[N = 261	54 [47; 60]	51 [45; 58]	49 [42; 56]
[1; 4]	N = 1267	66 [63; 68]	62 [59; 65]	57 [54; 61]
[5; 9]	N = 1370	69 [67; 72]	65 [62; 67]	59 [55; 62]
[10; 14]	N = 1046	74 [71; 77]	69 [65; 72]	61 [57; 65]

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Überlebenswahrscheinlichkeiten von Kindern mit Hirntumoren im Beobachtungszeitraum 1980 bis 1999

Gruppen	Anzahl (N) der Kinder	Überlebenswahrscheinlichkeit (OS ^d) (%) und 95 %-KI ^a		
		nach 3 Jahren	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren
nach Diagnosezeitraum				
1980-1984	N = 705	60 [56; 64]	55 [51; 58]	49 [45; 53]
1985-1989	N = 1092	72 [69; 74]	68 [65; 71]	63 [60; 67]
1990-1994	N = 1317	71 [69; 74]	67 [65; 70]	n. g.
1995-1999	N = 932	69 [65; 73]	n. g.	n. g.
a: 95 %-Konfidenzintervall				
b: supratentorielle primitive neuroektodermale Tumoren				
c: Für einzelne Variablen wie Histologie oder Geschlecht fehlen teilweise Werte (missing data).				
d: overall survival				

5.3.1.3 Internationaler Vergleich des Überlebens

Dieser Vergleich basiert auf dem ACCIS-Projekt [100,105]. Die Auswertung der Überlebenszeiten erfolgte im Jahr 2003 mit der Sterbetafel-Methode (actuarial life table method). Bei der beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeit handelt es sich um die kumulative Wahrscheinlichkeit, das Inzidenzdatum um 5 Jahre zu überleben. Der in die Auswertung eingeschlossene Diagnosezeitraum erstreckte sich von 1978 bis 1997.

Tabelle 72 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten für nach Krankheiten aggregierte und nach Ländern stratifizierte Gruppen [100].

Tabelle 72: Internationaler Vergleich der beobachteten kumulativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern und Jugendlichen¹⁶, stratifiziert nach Ländern

Land	beobachtete kumulative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und 95 %-Konfidenzintervall (%)			
	alle Krebserkrankungen (ICD-10 C00-C96)	Leukämien	maligne Lymphome	Hirntumoren
Europa	63 [63; 63]	61 [60; 61]	75 [74; 75]	58 [57; 58]
Bulgarien	56 [51; 60]	50 [43; 57]	76 [66; 83]	45 [33; 56]
Dänemark	65 [63; 67]	64 [60; 67]	65 [61; 69]	65 [61; 69]
Deutschland	74 [73; 74]	74 [73; 75]	87 [85; 88]	65 [63; 67]
Estland	31 [28; 34]	19 [15; 24]	48 [40; 55]	32 [26; 38]
Finnland	62 [60; 63]	53 [50; 56]	67 [63; 72]	61 [58; 64]
Frankreich	70 [69; 71]	69 [66; 71]	83 [80; 86]	61 [58; 64]
Großbritannien	57 [56; 57]	55 [54; 56]	68 [66; 70]	52 [51; 53]
Irland	70 [63; 77]	68 [49; 82]	81 [60; 91]	65 [52; 75]
Island	70 [64; 76]	64 [51; 74]	78 [54; 90]	72 [58; 81]
Italien	66 [64; 67]	64 [62; 67]	75 [72; 79]	62 [58; 65]
(ehemaliges) Jugoslawien	14 [9; 21]	18 [10; 29]	31 [13; 50]	- ^a
Litauen	36 [32; 40]	33 [26; 39]	46 [36; 55]	36 [27; 46]
Malta	68 [57; 77]	64 [41; 95]	57 [30; 77]	45 [8; 77]
Niederlande	69 [67; 71]	71 [68; 74]	77 [73; 82]	63 [58; 66]
Norwegen	62 [60; 63]	58 [55; 61]	67 [61; 73]	58 [55; 62]
Polen	68 [64; 71]	62 [55; 69]	84 [75; 90]	59 [51; 67]

(Fortsetzung)

¹⁶ Das ACCIS-Projekt weist die Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) für zwei Altersgruppen aus: 0-14 und 0-19. Hier werden die ÜLW für Kinder bis unter 15 dargestellt, weil das DKKR für Deutschland nur Kinder bis unter 15 Jahren systematisch erfasste.

Tabelle 72 (Fortsetzung): Internationaler Vergleich der beobachteten kumulativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern und Jugendlichen, stratifiziert nach Ländern

Land	beobachtete kumulative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und 95 %-Konfidenzintervall (%)			
	alle Krebserkrankungen (ICD-10 C00-C97)	Leukämien	maligne Lymphome	Hirntumoren
Portugal	69 [64; 73]	57 [47; 66]	89 [81; 94]	71 [60; 79]
Rumänien	33 [27; 39]	28 [18; 39]	38 [24; 51]	24 [12; 38]
Slowakei	49 [48; 51]	49 [46; 52]	62 [57; 66]	42 [38; 46]
Slovenien	57 [54; 59]	46 [41; 51]	71 [64; 76]	51 [45; 57]
Spanien	65 [63; 67]	59 [56; 62]	75 [71; 79]	58 [54; 62]
Schweden	68 [66; 69]	62 [60; 64]	80 [77; 83]	70 [67; 72]
Schweiz	69 [66; 73]	64 [57; 70]	84 [75; 90]	64 [55; 71]
Weißrussland	63 [61; 65]	54 [51; 58]	73 [68; 76]	50 [46; 54]
a: Hier wurden keine Daten angegeben.				

Im internationalen Vergleich wies Deutschland die besten Überlebenswahrscheinlichkeiten für Kinder mit Leukämien und Kinder mit Krebserkrankungen insgesamt (ICD-10 C00 bis C96) auf. Deutschland rangierte hinter Portugal an zweiter Stelle bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten für Kinder mit malignen Lymphomen. Gemeinsam mit Dänemark und Irland stand Deutschland an dritter Stelle bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten für Kinder mit Hirntumoren. Folglich waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten für Kinder, die in Deutschland behandelt wurden, im internationalen Vergleich gut.

Bei einer 5-J-ÜLW von 74 %, bezogen auf alle Krebserkrankungen (ICD-10 C00 bis C96), besteht jedoch ein Verbesserungspotenzial. Dabei sollte aber beachtet werden, dass die in die Analyse eingegangenen Daten sich auf den Inzidenzzeitraum von 1978 bis 1997 beziehen und die Nachbeobachtungszeit 2002 endete.

Aktuellere Überlebenswahrscheinlichkeiten für Kinder der deutschen Wohnbevölkerung bietet Tabelle 70. Für krebskranke Kinder im Diagnosezeitraum 2000 bis 2004 weist das DKKR eine 5-J-ÜLW von 80 % aus. Allerdings wurde ein anderes Verfahren zur Schätzung als im ACCIS-Projekt benutzt.

5.3.1.4 Ereignisfreies bzw. progressionsfreies Überleben

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum *ereignis-* bzw. *progressionsfreien Überleben* stratifiziert nach Erkrankungen dargestellt. Zunächst werden die Ergebnisse für die ALL, die AML, die NHL und den Morbus Hodgkin gezeigt. Abschließend werden die Ergebnisse für die Hirntumoren vorgestellt.

Akute lymphoblastische Leukämie

Insgesamt wurden 22 Publikationen zum patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben (EFS)* bei Kindern und Jugendlichen mit ALL identifiziert. Sie erfüllten alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium. Unter ihnen fanden sich 9 Publikationen zu ALL-BFM-Studien, 8 zu ALL-Rez-BFM-Studien, 4 zu COALL-Studien sowie 1 gemeinsame Publikation der ALL-BFM- und COALL-Studien.

ALL-BFM-Studien

Dördelmann et al. [106] berichteten im Rahmen der aufeinander folgenden Studien ALL-BFM-81, -83 und -86 über 191 Jungen mit einer Standardrisiko-ALL. Geprüft wurde der Einfluss einer kraniellen Bestrahlung gegen die systemische Verabreichung einer mittleren Dosis Methotrexat (MTX) auf das *ereignisfreie Überleben*. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren wurde das *EFS* für die bestrahlte Gruppe mit 74% und für die andere Gruppe mit 66 % angegeben.

Eine weitere Untersuchung von Dördelmann et al. [107] im Rahmen der aufeinander folgenden Studien ALL-BFM-81, -83, -86 und -90 stellte für 61 Kinder mit ALL und Down-Syndrom das *ereignisfreie Überleben* im Vergleich zu den 4049 Kindern ohne Down-Syndrom dar: Nach 6 Jahren betrug das *EFS* für Kinder mit Down-Syndrom 58 % und für die andere Gruppe 70 %. Das – nach Angaben der Autoren - etwas schlechtere Ergebnis für Kinder mit Down-Syndrom und ALL war statistisch nicht signifikant.

Schrappe et al. [108] untersuchten das *EFS* von Kindern mit ALL innerhalb der Studien ALL-BFM-81, -83, -86 und -90. Die Ergebnisse wurden nach den Einzelstudien stratifiziert ausgewertet. Das *EFS* nach 5 bzw. 8 bzw. 10 Jahren betrug für die ALL-BFM-81- und die -83-Studien zwischen 60 % und 70 %. Das *EFS* nach 5 bzw. 8 bzw. 10 Jahren für die ALL-BFM-86- und -90-Studien lag bei ca. 70 % und höher. Im zeitlichen Verlauf verbesserte sich folglich das *EFS*.

Möricke et al. [109] untersuchten im Rahmen der Studien ALL-BFM-86, -90 und -95 das *EFS* von 5181 Kindern nach 8 Jahren. Als Straten wurden Altersgruppen und histologische Subentitäten gewählt. Die Altersgruppe der 1- bis 5-Jährigen hatte mit 82 % das beste ereignisfreie Überleben. Die schlechteste Prognose wiesen Jugendliche im Alter von 10 bis 14 Jahren (59 %) und Kinder, die bei Erstdiagnose jünger als 1 Jahr waren, auf. Auch für die Gruppe der Kinder mit Precursor-B-ALL waren die Altersgruppen prognostisch relevant. Die Spanne des *EFS* reichte von 83 % bis zu 43 %. Bei den Kindern mit T-ALL erreichte die Altersgruppe der 6- bis 9-Jährigen nach 8 Jahren ein *EFS* von 74 %, während für die anderen Altersgruppen das *EFS* bei 61 % bis 65 % lag. Die Publikation wies Mängel auf, diese betrafen jedoch nicht das im Bericht dargestellte Ergebnis zum ereignisfreien Überleben aller 5181 Kinder mit ALL, stratifiziert nach Altersgruppen.

Schrapppe et al. [110] berichteten das *ereignisfreie Überleben* für die 2178 Kinder der ALL-BFM-90-Studie. Nach 6 Jahren betrug das *EFS* für die Standardrisikogruppe 85 %, für die mittlere Risikogruppe 82 % und für die Hochrisikogruppe 34 %.

Lauten et al. [111] untersuchten das *EFS* nach 5 und nach 8 Jahren für die ALL-BFM-90-Studie in Abhängigkeit von der Blastenzahl im peripheren Blut bei 1935 von 2178 Kindern mit ALL und gutem Ansprechen auf die Behandlung. Das *EFS* nach 5 bzw. nach 8 Jahren lag für Kinder mit weniger als 1000 Blasten pro μl am Stichtag deutlich über 80 %. Für Kinder, die am Stichtag mehr als 1000 Blasten pro μl aufwiesen, betrug das *EFS* nach 5 Jahren und nach 8 Jahren ca. 80 % und war somit geringer als in der anderen Gruppe.

Schrauder et al. [112] beschrieben das *EFS* nach 5 Jahren für 191 Kinder, die an einer Hochrisiko-ALL erkrankt waren. Sie wurden in den Studien ALL-BFM-90 und -95 behandelt. Das *EFS* betrug in der ALL-BFM-90-Studie 29 % und in der Nachfolgestudie 51 %. Im zeitlichen Verlauf hatte sich das *EFS* verbessert.

Welte et al. [113] untersuchte im Rahmen der ALL-BFM-90-Studie den Einfluss eines hämatopoetischen Wachstumsfaktor auf das *EFS* an 34 Kindern, die an einer Hochrisiko-ALL litten. Nach 4 Jahren betrug das *EFS* in beiden Gruppen 41 %, sodass für diese Hochrisikogruppe kein Einfluss des hämatopoetischen Wachstumsfaktors auf das *EFS* gezeigt werden konnte.

Bürger et al. [114] beschrieben das *EFS* von Kindern mit ALL nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom ZNS-Befund bei Erstdiagnose und dem Vorliegen einer traumatischen Punktion. Die Kinder wurden in der ALL-BFM-95-Studie behandelt. In Abhängigkeit von der Blastenzahl im Liquor betrug das *EFS* zwischen 83 % und 50 %. Je weniger Blasten vorhanden waren, desto besser war die Prognose. Das Vorliegen einer traumatischen Punktion hatte einen geringen Einfluss auf die Prognose.

ALL-Rez-BFM-Studien

Borgmann et al. [115] analysierten das *EFS* nach 5 Jahren bei 165 Kindern mit dem extramedullären Rezidiv einer ALL. 134 Kinder waren chemotherapeutisch behandelt worden, während 31 Kinder einer Knochenmarktransplantation zugeführt worden waren. Die Kinder, die eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten, waren im Median älter als die Kinder der Chemotherapiegruppe. Das *EFS* für die Chemotherapiegruppe betrug 36 % und für die transplantierte Gruppe 47 %.

Borgmann et al. [116] prüften im Rahmen der ALL-Rez-BFM-Studien das *EFS* nach 9 Jahren von insgesamt 104 Kindern in 2. Remission. Als Straten wurden die Chemotherapie und die Knochenmarktransplantation angegeben. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, ob es sich um ein frühes oder spätes Rezidiv handelte. Das *EFS* für die gesamte Chemotherapiegruppe

betrug 32 %, für die gesamte transplantierte Gruppe lag das *EFS* bei 26 %. Ein frühes Rezidiv verschlechterte die Prognose. Kinder mit spätem Rezidiv wiesen ein höheres *EFS* auf.

Borgmann et al. [117] berichteten im Rahmen der ALL-Rez-BFM-Studie das *EFS* nach 6 Jahren bei Kindern mit ALL in 2. oder 3. Remission. 136 Kinder waren in 2. und 33 in 3. Remission transplantiert worden. Das *EFS* lag in beiden Gruppen bei knapp 50 %. Das Alter bei Erstdiagnose hatte keinen Einfluss auf das *EFS* in der 2. Remission. Für Kinder in der 3. Remission, die bei Ersterkrankung jünger als 10 Jahre waren, betrug das *EFS* 52 % und für Kinder, die bei Ersterkrankung älter als 10 Jahre gewesen waren, war das *EFS* schlechter.

Borgmann et al. [118] untersuchten das *EFS* nach 10 Jahren für 1376 Kindern der ALL-Rez-BFM-Studien nach dem ersten Rezidiv. Das *EFS* betrug 38 %.

Borgmann et al. [119] analysierten das *EFS* nach 5 Jahren von 162 Kinder mit ALL in der 2. Remission. Sie waren aus einer größeren Anzahl von Studienpatienten ausgewählt und „gematcht“ worden. Unterschieden wurde dabei zwischen zwei Therapien (Stammzelltransplantation / Chemotherapie) sowie einer mittleren Risiko- und einer Hochrisikogruppe. Für alle Kinder mit Stammzelltransplantation lag das *EFS* bei 42 %. Für alle Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, betrug das *EFS* 17 %. Für die mittlere Risikogruppe lag das *EFS* zwischen 39 % und 49 % in Abhängigkeit von der Behandlung. Für Kinder der Hochrisikogruppe, die transplantiert wurden, lag das *EFS* bei 44 %. Kein Kind der Hochrisikogruppe, das eine Chemotherapie erhalten hatte, überlebte 5 Jahre ohne Ereignis.

Einsiedel et al. [120] beschrieben für die ALL-Rez-BFM-87-Studie das *EFS* nach 10 und 15 Jahren von 207 Kindern mit ALL in 2. Remission. Dabei wurde der Zeitpunkt des Rezidivs bzw. die Lokalisation berücksichtigt. Das *EFS* für die gesamte Gruppe lag nach 10 und 15 Jahren bei 30 %. Je früher das Rezidiv auftrat, desto schlechter war die Prognose. Von 24 Patienten, die nicht nach dem Studienprotokoll behandelt wurden, überlebte keiner 10 Jahre ereignisfrei.

Beyermann et al. [121] untersuchten im Rahmen der Studien ALL-Rez-BFM-87 und -90 148 Kinder mit einem ersten Knochenmarkrezidiv einer ALL in Abhängigkeit vom BCR-ABL-Fusionsgen. Das BCR-ABL-Fusionsgen ist prognostisch relevant, nach 3 Jahren lebten noch 8 % der positiv getesteten Kinder ereignisfrei. Das *EFS* für die BCR-ABL-negative Gruppe (N = 128) lag nach 3 Jahren bei 38,0 %.

Eine weitere Untersuchung von Beyermann et al. [122] beschrieb das *EFS* nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren von Kindern mit dem Rezidiv einer ALL in Abhängigkeit vom Philadelphia-Chromosom (Ph). 30 Ph-positive Kinder wurden mit 30 Ph-negativen Kindern „gematcht“. Das *EFS* für die Ph-positive Gruppe betrug nach 1 Jahr bis 5 Jahren zwischen 32,7 % und 10,6 %. Das *EFS* der Ph-negativen Gruppe lag im gleichen Zeitraum zwischen 67,9 % und 45,5 %. Das Philadelphia-Chromosom ist bei Kindern mit einem ALL-Rezidiv prognostisch

relevant. Da das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wurde, sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

COALL-Studien

Harms et al. [123] analysierten für die aufeinander folgenden Studien COALL-82, -85, -89 und -92 das EFS nach 5, 8 und 10 Jahren. In die Untersuchung eingeschlossen wurden 1191 Kinder mit T-ALL oder Precursor-B-ALL. Im zeitlichen Verlauf hatte sich das *5-J-EFS* von 55,5 % auf 76,9 % verbessert. Das *10-J-EFS* stieg von 48,6 % auf 75,0 % (COALL-89) an.

Janka-Schaub et al. [124] untersuchten das *EFS* nach 9 Jahren von 201 Kindern mit Hochrisiko-ALL innerhalb der Studien COALL-85 und -89. Dabei wurden das Ansprechen auf die Therapie und der Applikationsmodus (schneller Medikamentenwechsel / langsamer Wechsel) berücksichtigt. Kinder mit schlechtem Ansprechen wiesen ein erheblich geringeres *EFS* auf als Kinder, die gut auf die Therapie ansprachen (12 % vs. 75 %). Der schnelle bzw. langsame Wechsel der Therapeutika hatte keinen Einfluss auf das *EFS* (67 % vs. 72 %).

Escherich et al. [125] analysierten im Rahmen der COALL-92-Studie das *EFS* für 101 Kinder mit T-ALL oder Precursor-B-ALL. Ob das Anthrazyklin Daunorubicin über 1 Stunde oder 24 Stunden appliziert worden war, hatte auf das *EFS* keinen Einfluss. Das *ereignisfreie Überleben* lag nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,3 Jahren bei 81 % bzw. 83 %. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Harms et al. [126] berichteten 2003 für die COALL-92-Studie das *EFS* von 521 Kindern mit T-ALL oder Precursor-B-ALL. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,6 Jahren betrug das *EFS* 74 %. Der Austausch von Mercaptopurin gegen Thioguanin hatte auf das *EFS* keinen Einfluss.

Schlieben et al. [127] untersuchten das *EFS* nach 2 Jahren von 557 Kindern mit ALL, die nach den Protokollen ALL-BFM-90 bzw. COALL-92 behandelt worden waren. In Abhängigkeit vom Vorliegen eines BCR-ABL-Fusionsgens unterschied sich das *EFS* deutlich (53 % vs. 79 %). Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Zusammenfassend ergibt sich Folgendes: Schrappe et al. [108] beschrieben eine Verbesserung des EFS im zeitlichen Verlauf von 1981 bis 1995. Die Hochrisikogruppe hat ein schlechteres EFS als die mittlere Risikogruppe und die Standardrisikogruppe [110,112]. Das Alter bei Erstdiagnose ist prognostisch relevant, auch wenn die Publikation mit Mängel behaftet war [109]. Säuglinge und Kinder, die 10 Jahre und älter waren, zeigten ein schlechteres EFS als die Altersgruppe von 1 bis unter 10 Jahren. Das Ansprechen auf Prednison innerhalb der ersten 7 Tage [111] war ein weiterer prognostischer Faktor. Kinder, die auf die Therapie ansprachen, zeigten günstigere Ergebnisse. Eine primäre ZNS-Beteiligung [114] beeinflusste

in Abhängigkeit von ihrem Ausmaß das EFS negativ. Wenn ein Down-Syndrom vorlag, verringerte sich das EFS, was aber statistisch nicht signifikant war. Im Falle eines Rezidivs verschlechterte sich die Prognose deutlich [116,121].

Abschließend wird zur Orientierung das EFS aus der neuesten in den Bericht aufgenommenen Studie angegeben: In der ALL-BFM-95-Studie lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom ZNS-Befund bei Erstdiagnose zwischen 50 % und 83 % [114].

Die Ergebnisse zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit ALL sind ausführlich in Tabelle 73 dargestellt.

Akute myeloische Leukämie

Insgesamt wurden 13 Publikationen zum patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies Überleben (EFS)* bei Kindern und Jugendlichen mit AML identifiziert. Sie genügten allen Einschlusskriterien und entsprachen keinem Ausschlusskriterium. Unter ihnen fanden sich 11 Publikationen zu AML-BFM-Studien, 1 zur AML-Rez-BFM-Studie und 1 Publikation, die eine gemeinsame Auswertung mehrerer Studien enthielt.

AML-BFM-Studien

Creutzig et al. [128] untersuchten bei 1111 Kindern mit AML im Rahmen der aufeinander folgenden Studien AML-BFM-78, -83, -87 und -93 das EFS nach 5 und 10 Jahren. Das 5-J-EFS entwickelte sich im zeitlichen Verlauf von 38 % zu 50 %. Das 10-J-EFS lag bei 36 % bis 40 % (AML-BFM-87).

Creutzig et al. [129] analysierten das EFS nach 5 Jahren von 489 Kindern mit AML. Das EFS verringerte sich von 47 % (AML-BFM-83) auf 41 % (AML-BFM-87). Je nach Risikogruppen betrug das EFS (beide Studien zusammen ausgewertet) zwischen 24 % und 64 %.

Creutzig et al. [130] berichteten das EFS nach 5 Jahren von 307 Kindern mit AML in Abhängigkeit von der FAB-Klassifikation. Die Gruppe mit M2 (mit Auerstäbchen), M3 und M4 (mit Eosinophilie) wies ein besseres EFS auf als die Gruppe mit anderen Morphologien (45 % vs. 32 %).

Creutzig et al. [131] untersuchten Kinder mit AML im Rahmen der AML-BFM-93-Studie in Abhängigkeit von der Gabe eines Anthrazyklins (Daunorubicin oder Idarubicin). Während das 5-J-EFS von Kindern, die Idarubicin erhielten, bei 55 % lag, betrug das EFS der anderen Gruppe 49 %, was statistisch nicht signifikant war.

Innerhalb der AML-BFM-93-Studie analysierten Creutzig et al. [132] das EFS nach 5 Jahren von 310 Kindern mit einer Hochrisiko-AML. Ihr EFS lag bei 44 %, während das EFS für die gesamte Studienpopulation der AML-BFM-93-Studie bei 51 % lag. Die Platzierung des

HAM-Therapieblocks war von untergeordneter Bedeutung. Die Publikation wies Mängel auf, diese betrafen die Darstellung der statistischen Verfahren.

Creutzig et al. [133] berichteten im Rahmen der Studien AML-BFM-93, -98 über die Relevanz der Risikogruppen für das *EFS* nach 3 Jahren. Für die Standardrisikogruppe betrug das *EFS* 65 % und für die Hochrisikogruppe 43 %. Im Vergleich zu den Vorgängerstudien (AML-BFM-83, -87) hatte sich das *EFS* der Hochrisikogruppe verbessert (43 % vs. 33 %).

Creutzig et al. [134] untersuchten das *5-J-EFS* von Kindern mit AML in den Studien AML-BFM-93, -98. Das *EFS* war für alle Kinder in beiden Studien mit ca. 50 % gleich. Auch die jeweiligen Risikogruppen unterschieden sich nicht wesentlich: Die Gruppen mit einem Standardrisiko lagen jeweils über 60 % und die Gruppen mit einem hohen Rezidivrisiko lagen bei ca. 40 %. Der Unterschied im *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit Standard- bzw. Hochrisiko-AML war jedoch in beiden Studien deutlich.

Eine weitere Untersuchung [135] der AML-BFM-93 und -98-Studien beschäftigte sich mit dem *EFS* von 110 Kindern mit AML und Down-Syndrom und von 907 Kindern mit AML ohne Trisomie 21. Kinder mit Down-Syndrom wiesen nach 3 Jahren mit 70 % (AML-BFM-93) und 91 % (Nachfolgestudie) ein besseres ereignisfreies Überleben auf als die Vergleichsgruppe (64 %). Wegen der Komorbidität (Trisomie 21) war eine Therapiereduktion, ein Verzicht auf die Schädelbestrahlung und eine Verlängerung der Zeitintervalle zwischen den Zyklen in die Studien eingeführt worden.

Lehrnbecher et al. [136] analysierten den Einfluss des hämatopoetischen Wachstumsfaktors auf das *EFS* von 317 Kindern mit AML in der AML-BFM-98-Studie. Der Wachstumsfaktor hatte keinen Einfluss auf das *EFS* nach 5 Jahren (59 % vs. 58 %).

Mann et al. [195] beschrieben das *EFS* für 22 Kinder mit einer akuten Promyelozytenleukämie (APL), die mit All-trans-Retinsäure behandelt worden waren. Als Vergleich diente den Autoren eine Gruppe von 22 Kindern mit APL ohne diese Behandlung. Die mit All-trans-Retinsäure therapierte Gruppe wies ein *EFS* nach 5 Jahren von 76 % und die Vergleichsgruppe ein *EFS* von 43 % auf. Die Publikation wies Mängel auf, diese betrafen die Darstellung der statistischen Verfahren.

Im Rahmen der Studien AML-BFM-87, -93 und -98 [138] wurde das *EFS* von 37 Kindern mit Myelosarkomen nach 5 Jahren untersucht. Das *EFS* betrug 34 %. Die Publikation wies Mängel auf, diese betrafen die Darstellung der statistischen Verfahren.

AML-Rez-BFM-97-Studie

Reinhardt et al. [139] analysierten das *EFS* von 69 Kindern mit refraktärer oder rezidivierender AML nach 3 Jahren. Prognostisch relevant war, ob es sich um ein frühes Rezidiv (11 %) oder

ein spätes Rezidiv (24 %) handelte. Insgesamt war die Prognose bei einem Rezidiv ungünstig. Die Publikation wies Mängel auf, diese betrafen die Darstellung der statistischen Verfahren.

Studien AML-BFM-93, -98; AMLCG 92/99 und AMLSG HD 93/98A

Die gemeinsame Auswertung der o. g. Studien ergab ein *EFS* nach 5 Jahren von 46 % bis 62 % in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose. Kinder im Alter von 2 bis 13 Jahren wiesen demnach die günstigste Prognose auf [21]. Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren bei Ersterkrankung zeigten die schlechtesten Ergebnisse. Auch die Blastenlast im peripheren Blut war prognostisch bedeutsam.

Zusammenfassend ergibt sich Folgendes: Im zeitlichen Verlauf hatte sich das 5-J-EFS verbessert [128]. Das EFS der Hochrisikogruppe war deutlich ungünstiger als das der Standardrisikogruppe [133]. Die Altersgruppe der 2- bis 13-Jährigen hatte das beste EFS, während Kinder, die bei Erstdiagnose jünger als 2 Jahre waren, das schlechteste Ergebnis aufwiesen [21]. Kinder mit AML und Down-Syndrom hatten ein besseres EFS als Kinder ohne dieses Syndrom [135]. Im Falle eines Rezidivs verschlechterte sich die Prognose der Kinder mit AML deutlich [139], wie das auch bei Patienten mit ALL beschrieben wurde [118].

Abschließend wird zur Orientierung das EFS aus den neuesten in den Bericht aufgenommenen Studien angegeben: In der gemeinsamen Auswertung zu den Studien AML-BFM-93, -98, AMLCG 92/99, AMLSG HD93/98A lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit von der Altersgruppe bei Erstdiagnose zwischen 46 % und 62 % [21].

Die Ergebnisse zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit AML sind ausführlich in Tabelle 74 dargestellt.

Non-Hodgkin-Lymphome

Insgesamt wurden 12 Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* bei Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen identifiziert. Sie genügten allen Einschlusskriterien und entsprachen keinem Ausschlusskriterium. Unter ihnen fanden sich 3 Publikationen zu NHL (alle Subentitäten zusammenfassend) und B-ALL. 2 Artikel beschäftigten sich ausschließlich mit NHL, wobei verschiedene Subentitäten gemeinsam ausgewertet wurden. 7 weitere Publikationen beschrieben das *ereignisfreie Überleben* von Kindern, die an speziellen Subentitäten, z. B. dem anaplastischen großzelligen Lymphom, erkrankt waren.

NHL-BFM-Studien

Mann et al. [137] untersuchten innerhalb der Studien NHL-BFM-86, -90 und -95 das *EFS* von 20 Säuglingen mit NHL nach 5 Jahren, es betrug 53 %.

Reiter et al. [140] beschrieben das *EFS* von 302 Kindern mit B- und Non-B-NHL nach 7 Jahren innerhalb der ALL / NHL-BFM-NHL-86-Studie. Es lag für beide Gruppen bei 80 %.

Burkhardt et al. [141] analysierten im Rahmen der Studien NHL-BFM-86, -90 und -95 über das *EFS* von 2085 Kindern mit NHL. Es betrug für alle Kinder zusammen 85 %.

Salzburg et al. [142] berichteten das *EFS* von 2039 Kindern nach 5 Jahren im Rahmen der Studien NHL-BFM-86, -90 und -95. Das *EFS* lag bei 86 %.

Reiter et al. [143] untersuchten für die NHL-BFM-90-Studie das *EFS* von Kindern mit NHL oder B-ALL nach 6 Jahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose (St. Judes Klassifikation). Je begrenzter die Tumorausbreitung war, desto besser war das *ereignisfreie Überleben*. Für Kinder mit NHL lag das *EFS* zwischen 73 % und 97 %. Für Kinder mit B-ALL betrug das *EFS* 74 %.

Woessmann et al. [144] beschrieben das *EFS* für 505 Kinder mit B-NHL oder B-ALL nach 3 Jahren im Rahmen der NHL-BFM-95-Studie. Auch hier war das *EFS* abhängig von der Tumorausbreitung bei Erstdiagnose, es lag zwischen 98 % (Stadium I) und 81 % (Stadium IV).

Neth et al. [145] analysierten das *EFS* von 27 Kindern mit einem Precursor-B-Zell lymphoblastischen Lymphom innerhalb der Studien NHL-BFM-86 und -90. Nach 10 Jahren betrug das *EFS* für diese kleine Gruppe 73 %.

Reiter et al. [146] berichteten das *EFS* von 105 Kindern mit T-Zell lymphoblastischen Lymphomen im Rahmen der NHL-BFM-90-Studie. Für alle Stadien lag das *EFS* nach 5 Jahren bei 90 %. Selbst für die Stadien III und IV war die Prognose (*EFS*: 90 % bzw. 95 %) sehr gut.

Grenzebach et al. [147] untersuchten das *EFS* von 105 Kindern mit T-Zell lymphoblastischen Lymphomen im Rahmen der NHL-BFM-90-Studie zu einem späteren Zeitpunkt als Reiter et al. (s. o.). Bezogen auf alle Kinder der Studie mit diesem Tumor betrug das *EFS* 91,4 %.

Burkhardt et al. [148] beschrieben das *EFS* von 169 Kindern mit lymphoblastischen Lymphomen ohne ZNS-Befall innerhalb der NHL-BFM-95-Studie. Es betrug nach 5 Jahren 78 %.

Im Rahmen der aufeinander folgenden Studien NHL-BFM-86, -90 und -95 analysierten Seidemann et al. [149] das *EFS* von 30 Kindern mit einem primären mediastinalen großzelligen B-Zell lymphoblastischen Lymphom nach 5 Jahren. Es lag bei 70 %.

Seidemann et al. [150] berichteten das *EFS* von 89 Kindern mit einem anaplastischen großzelligen Lymphom. In Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose lag das *EFS* nach 5 Jahren zwischen 50 % und 100 %.

Zusammenfassend ergibt sich Folgendes: Insgesamt war das EFS für Kinder mit NHL günstig [141,142]. Das Alter bei Erstdiagnose war ein prognostischer Faktor. Das EFS von Säuglingen war deutlich schlechter als das von älteren Kindern. Selbst Kinder mit einem T-Zell lymphoblastischen Lymphom im fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung hatten ein sehr günstiges EFS [146]. Bei Kindern mit einem anaplastischen großzelligen Lymphom war das EFS abhängig vom Tumorstadium [150] und unterschied sich deutlich.

Abschließend wird zur Orientierung das EFS aus der neuesten in den Bericht aufgenommenen Studie angegeben: In der NHL-BFM-95-Studie lag das EFS nach 3 Jahren (alle Patienten gemeinsam ausgewertet) bei 89 % [144].

Die Ergebnisse zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit NHL sind ausführlich in Tabelle 75 dargestellt.

Morbus Hodgkin

Insgesamt wurden 5 Publikationen zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Hodgkin identifiziert. Sie erfüllten alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium.

DAL-HD- und GPOH-HD-Studien

Im Rahmen der DAL-HD-90-Studie untersuchten Schellong et al. [151] das *EFS* nach 5 Jahren von 578 Kindern mit M. Hodgkin. Als Stratum wurde das Geschlecht berücksichtigt. Für alle Kinder betrug das *EFS* 91 %. Für Jungen lag das *EFS* bei 89 % und für Mädchen bei 94 %, was keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab.

Innerhalb derselben Studie beschrieben Dieckmann et al. [152] das *EFS* von 552 Kindern mit M. Hodgkin nach 5 Jahren. Dabei wurde nach dem Vorhandensein von Lymphknotenpaketen bei Erstdiagnose differenziert. Kinder mit Lymphknotenpaketen wiesen ein *EFS* von 89,6 % auf. Für Kinder ohne solche Lymphknotenpakete lag das *EFS* bei 94,6 %. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Claviez et al. [153] analysierten im Rahmen der Studien GPOH HD-90 und GPOH HD-95 das *EFS* von 842 Kindern mit einem M. Hodgkin nach 10 Jahren. Es betrug 86 %. Die berichteten Ergebnisse sollten vorsichtig interpretiert werden, weil die Publikation Mängel aufwies.

Dörffel et al. [154] berichteten für die GPOH HD-95-Studie das *EFS* von 385 Kindern mit M. Hodgkin. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 15 Monate und das *EFS* lag bei 91 %.

ST-HD-86-Studie

Im Rahmen der ST-HD-86-Studie [155] wurden Kinder und Jugendliche mit progredientem oder rezidiviertem M. Hodgkin behandelt. Das EFS nach 10 Jahren betrug 57 %. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Zusammenfassend ergibt sich Folgendes: Das EFS war für Kinder und Jugendliche mit M. Hodgkin sehr günstig. Mädchen wiesen ein geringfügig besseres EFS als Jungen auf, jedoch statistisch nicht signifikant [151]. Das EFS war günstiger, wenn keine großen Lymphknotenpakete vorlagen [152]. Im Falle eines Rezidivs lag das EFS deutlich unter den Ergebnissen bei inzidenten Erkrankungen. Auch wenn einige Aussagen aus Publikationen mit Mängeln stammen, so stimmen diese Aussagen, die prognostische Bedeutung der Tumorausbreitung und der Rezidive betreffend, mit anderen Publikationen, z. B. zum anaplastischen großzelligen Lymphom [150] oder zur rezidivierten ALL [116], überein.

Abschließend wird zur Orientierung das EFS aus den neuesten in den Bericht aufgenommenen Studien angegeben: Bei der gemeinsamen Auswertung der GPOH-HD-90, -95-Studien lag das EFS nach 10 Jahren bei 86 % [153].

Die Ergebnisse zum *ereignisfreien Überleben* von Kindern mit Morbus Hodgkin sind ausführlich in Tabelle 76 dargestellt.

Hirntumoren

Insgesamt wurden 13 Publikationen zum patientenrelevanten Endpunkt *ereignisfreies* bzw. *progressionsfreies Überleben (EFS / PFS)* von Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren identifiziert. Sie genügten allen Einschlusskriterien und entsprachen keinem Ausschlusskriterium.

Hirntumoren sind keine einheitliche Gruppe, sondern eine Reihe von soliden Tumoren mit unterschiedlicher Histologie und Dignität [208]. Deshalb fanden sich in den Publikationen vor allem Analysen einzelner Entitäten in kleinen Studienpopulationen.

MAKEI-Studien

Bamberg et al. [156] untersuchten im Rahmen der Studien MAKEI-83, -86 und -89 das EFS von 60 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit intrakraniellen Keimzelltumoren nach 5 Jahren. Es lag bei 87,6 %.

Calaminus et al. [157] beschrieben im Rahmen der MAKEI-89-Studie für 41 Patienten mit malignen nichtgerminomatösen Keimzelltumoren das EFS nach 5 Jahren. Es betrug 59 % für die 27 protokollgemäß behandelten Patienten, für die 14 anders therapierten Kinder lag das EFS nach 5 Jahren bei 37 %.

Beide Publikationen zur MAKEI-Studie wiesen Mängel auf, sodass die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten.

HIT-SKK-87- und -92-Studien

Timmermann et al. [158] analysierten bei 34 Kindern mit anaplastischen Ependymomen das progressionsfreie Überleben. Die Patienten waren bei Ersterkrankung jünger als 3 Jahre. Das *PFS* lag bei 27,3 %.

Im Rahmen derselben Studie berichteten Timmermann et al. [159] das *PFS* von 29 Kindern mit supratentoriellen PNET nach 3 Jahren. Sie unterschieden nach Geschlecht und nach Altersgruppe bei Erstdiagnose. Insgesamt war das *PFS* mit 14,9 % sehr niedrig. Sehr junge Kinder (jünger < 18 Monate) wiesen das schlechteste *PFS* auf. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Prognose.

HIT 88/89- und HIT 91-Studien

Kühl et al. [160] untersuchten das *progressionsfreie Überleben* von 147 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit verschiedenen Hirntumoren nach 5 Jahren im Rahmen der HIT 88/89-Studie. In Abhängigkeit von der Tumorphistologie lag das *PFS* zwischen 20 % und 52 %. Patienten mit PNET wiesen das schlechteste *PFS* auf, die günstigste Prognose hatten Patienten mit Ependymomen. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Timmermann et al. [161] beschrieben für 63 Kinder und Jugendliche mit supratentoriellen PNET das *PFS* nach 3 Jahren. Es betrug 39,1 %. Weder das Alter bei Ersterkrankung noch das Geschlecht hatte einen Einfluss auf die Prognose.

Timmermann et al. [162] analysierten in derselben Studie das *PFS* von Kindern und Jugendlichen mit anaplastischen Ependymomen nach 3 Jahren. Während das *PFS* von Kindern nach vollständiger Tumorsektion 83,3 % betrug, war es nach inkompletter Resektion geringer (38,5 %). Auch das Vorhandensein von Metastasen hatte einen Einfluss auf das *PFS*.

Das ereignisfreie Überleben von Kindern mit hochmalignen Hirntumoren in der HIT 91-Studie wurde von Wolff et al. 2002 [15] dargestellt. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit von Kindern, die sich einer vollständigen bzw. subtotalen Tumorsektion unterzogen hatten, lag bei 2,15 Jahren. Das mediane ereignisfreie Überleben von Kindern, deren Tumor teilweise reseziert wurde oder denen nur eine Biopsie aus dem Tumor entnommen wurde, betrug 0,72 Jahre.

Studie zu Medulloblastomen

Rutkowski et al. [163] berichteten das *PFS* von 43 Kindern mit Medulloblastomen nach 5 Jahren. Es lag bei 58 %. Die Autoren gaben in ihrer Publikation an, was unter einer progredienten Erkrankung zu verstehen ist, aber nicht ab wann das *PFS* gemessen wurde.

HIT-GBM-Studie

Das EFS von 22 Kindern mit Glioblastoma multiforme, die mit einer multimodalen Therapie (Operation, postoperative Bestrahlung, Chemotherapie mit Trofosamid und Etoposid) behandelt wurden, beschrieben Wolff et al. [16]. Nach 1 Jahr lag das EFS bei 26,1 % und nach 4 Jahren bei 4,3 % [16]. Die Auswertung von 20 Kindern mit pontinen Gliomen derselben Studie ergab eine mediane *PFS*-Zeit von 5,9 Monaten [17]. In einer weiteren Publikation zu dieser Studie beschrieben Wolff et al. 2008 [19] das EFS von Kindern mit hochmalignen Gliomen bzw. diffusen Pongliomen. Es betrug nach 6 Monaten 54 % und nach 5 Jahren noch 6,5 %. Die letztgenannte Publikation wies Mängel auf, sodass die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten. Wolff et al. [20] untersuchten 2009 97 Kinder mit hochmalignen Gliomen bzw. diffusen Pongliomen, die nach dem HIT-GBM-C-Protokoll behandelt wurden, und verglichen sie mit einer historischen Kontrollgruppe (97 Kinder), die nach den HIT-GBM-A- und -B-Protokollen therapiert worden waren. Das ereignisfreie Überleben der Therapiegruppe reichte von 52 % nach 6 Monaten und 27 % nach 1 Jahr bis zu 13 % nach 5 Jahren. Für die Vorgängerstudien lag das EFS nach 1 Jahr bei 24 % und nach 5 Jahren bei 5 %. Die Autoren beschrieben die Prognose für Kinder mit makroskopisch vollständig reseziertem Tumor als günstig. Das EFS lag nach 6 Monaten bei 86 % und betrug nach 5 Jahren noch 48 %. Dagegen wurde das EFS der Kontrollgruppe (keine makroskopisch vollständige Resektion) mit 69 % nach 6 Monaten und 13 % nach 5 Jahren angegeben. Im Rahmen der HIT-GBM-Studie untersuchten Kramm et al. [18] das *EFS* von 85 Kindern und Jugendlichen mit hochmalignen Gliomen in Abhängigkeit von einer vollständigen makroskopischen Tumorsektion. 79 von 85 Kindern erhielten eine additive Chemotherapie und 80 Patienten eine Radiotherapie. Das EFS lag nach 1 Jahr für alle Kinder bei 33,8 %. Nach 4 Jahren wurde das EFS mit 6,5 % angegeben. 25 Kinder, deren Tumor makroskopisch vollständig entfernt werden konnte, wiesen ein 1-J-EFS von ca. 57,9 % auf, dagegen lag das EFS für Patienten ohne vollständige Tumorsektion bei 22,3 % nach 1 Jahr.

HIT LGG 1996-Studie

Im Rahmen der HIT LGG 1996-Studie untersuchten Gnekow et al. [164] das *PFS* von 130 Kindern und Jugendlichen mit progredienten niedrigmalignen Gliomen in Abhängigkeit von einer additiven Chemotherapie bzw. einer Radiotherapie. 84 Kinder erhielten nach der Operation eine Chemotherapie und 46 Kinder unterzogen sich postoperativ einer interstitiellen bzw. externen Bestrahlung. Die Kinder, die eine Chemotherapie erhielten, wiesen ein *PFS* von 72 % auf. Da die Publikation eine Zwischenauswertung vorstellt und nicht alle Ergebnisse berichtet wurden, sollten die vorliegenden Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Innerhalb derselben Studie beschrieben Gnekow et al. [165] sowohl das *EFS* als auch das *PFS* von Kindern mit niedrigmalignen Gliomen nach 5 Jahren. Das *EFS* von 198 Patienten betrug 8,4 %. Das *PFS* von 150 Kindern lag nach einer additiven Chemotherapie bei 61 % und nach einer additiven Radiotherapie bei 74 %.

KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie

Müller et al. [166] untersuchten das *EFS* von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeomen nach 2,5 Jahren in Abhängigkeit vom Ausmaß der Tumorresektion. Nach vollständiger Tumorresektion betrug das *EFS* 85 % und nach inkompletter Resektion 44 %.

Im Rahmen derselben Studie beschrieben Müller et al. [167,168] das *EFS* von 88 Patienten mit Kraniopharyngeomen nach 3 Jahren. Es lag bei 40 %. In den Publikationen zu dieser Studie war keine Definition des *EFS* angegeben worden. Im Studienprotokoll [209] war festgelegt worden, was ein unerwünschtes Ereignis war, aber nicht der Zeitpunkt, ab dem gemessen wurde.

Die 3 Publikationen [166-168] zur KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie wiesen Mängel auf, sodass die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten.

Zusammenfassend ergibt sich Folgendes: Es handelte sich bei den o. g. Studien um kleine Studienpopulationen mit verschiedenen Tumoren unterschiedlicher Dignität. Säuglinge und Kleinkinder wiesen die schlechtesten Prognosen auf unabhängig von der Tumorhistologie [158,159]. Bei den älteren Kindern mit Hirntumoren war das *EFS* bzw. das *PFS* abhängig von der Tumorhistologie, dem Ausmaß der Tumorresektion und der Art der Behandlung.

Abschließend wird zur Orientierung die Spannweite des *EFS* / *PFS* von Kindern mit Hirntumoren angegeben: Das *EFS* nach 5 Jahren lag in Abhängigkeit von der Tumorentität zwischen 6,5 % und 87,6 % [19,156,157,165]. Kinder mit Glioblastomen wiesen eine sehr schlechte Prognose auf, kein Kind war nach 4 Jahren ereignisfrei [16], und die Kinder mit pontinen Gliomen verstarben alle an einer Tumorprogression innerhalb von 2 Jahren [17]. Das

PFS nach 3 Jahren lag in Abhängigkeit von der Tumorentität und weiteren Faktoren zwischen 0 % und 83,3 % [158,159,161,162,164].

Einige Publikationen [156,157,160,166-168] zu den Hirntumor-Studien wiesen Mängel auf, was bei der Interpretation der berichteten Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

Die Ergebnisse zum *ereignisfreien* und *progressionsfreien Überleben* von Kindern mit Hirntumoren sind ausführlich in Tabelle 77 dargestellt.

Tabelle 73: Ereignisfreies Überleben (EFS) von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
ALL-BFM-81, -83, -86 (EFS für ALL-BFM -83, -86 n. g).	Dördelmann et al. 1998 [106]	SR-ALL ^e / nur Jungen, N = 191	> 10 Jahre mediane Beobachtungszeit		
		CRT ^f : 86/191	CRT ^f :	0,74 ± 0,05	n. g.
		MTX ^g : 105/191	MTX ^g :	0,66 ± 0,05	n. g.
ALL-BFM-81, -83, -86, -90	Dördelmann et al. 1998 [107]	Kinder mit / ohne Down-Syndrom (DS) und ALL, N = 4110	EFS nach 6 Jahren ^h		
		61/4110 DS-Kinder ⁱ	DS ⁱ :	0,58 ± 0,08	n. g.
		4049/4110 NDS-Kinder ^j	NDS ^j :	0,70 ± 0,01	n. g.
ALL-BFM- 81, -83, -86, -90	Schrappe et al. 2000 [108]	ALL, N = 4440	EFS nach 5, 8 und 10 Jahren		
		-81: 611/4440	-81:	0,675 ± 0,02	n. g.
				0,658 ± 0,02	n. g.
				0,635 ± 0,02	n. g.
		-83: 653/4440	-83:	0,643 ± 0,019	n. g.
				0,623 ± 0,019	n. g.
				0,616 ± 0,02	n. g.
		-86: 998/4440	-86:	0,721 ± 0,014	n. g.
				0,704 ± 0,015	n. g.
				0,690 ± 0,015	n. g.
-90: 2178/4440	-90:	0,780 ± 0,09	n. g.		
		0,759 ± 0,01	n. g.		
		n. g.	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
ALL-BFM-86, -90, -95	Möricke et al. 2005 [109], grobe Mängel	ALL, zusätzlich Straten nach Precursor-B-ALL ^f und T-ALL ^s	EFS nach 8 Jahren		
		N = 5181	alle Entitäten		
		129/5181	[0; 1[0,45 ± 0,04	n. g.
		3045/5181	[1; 5]	0,82 ± 0,01	n. g.
		1036/5181	[6; 9]	0,75 ± 0,01	n. g.
		767/5181	[10; 14]	0,63 ± 0,02	n. g.
		204/5181	[15; 18[0,59 ± 0,04	n. g.
		Precursor-B-ALL ^f	Precursor-B-ALL ^f		
		N = 4326			
		119/4326	[0; 1[0,43 ± 0,05	n. g.
		2737/ 4326	[1; 5]	0,83 ± 0,01	n. g.
		784/4326	[6; 9]	0,75 ± 0,02	n. g.
		539/4326	[10; 14]	0,63 ± 0,02	n. g.
		147/4326	[15; 18[0,57 ± 0,05	n. g.
		T-ALL ^s , N = 657	T-ALL ^s		
		193/657	[1; 5]	0,65 ± 0,03	n. g.
211/657	[6; 9]	0,74 ± 0,03	n. g.		
203/657	[10; 14]	0,64 ± 0,04	n. g.		
50/657	[15; 18[0,61 ± 0,07	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
ALL-BFM-90	Schrappe et al. 2000 [110]	ALL, N = 2178	EFS nach 6 Jahren		
		SRG ⁿ : 636/2178		0,85 ± 0,02	n. g.
		MRG ^o : 1299/2178		0,82 ± 0,01	n. g.
		HRG ^p : 243/2178		0,34 ± 0,03	n. g.
ALL-BFM-90	Lauten et al. 2001 [111]	ALL mit gutem Ansprechen auf Prednison ^q , N = 1935	EFS nach 5 und 8 Jahren		
		660/1935	< 1000 Blasten/ µl am Tag 8	0,86 ± 0,01	n. g.
				0,84 ± 0,02	n. g.
		1275/1935	≥ 1000 Blasten/ µl am Tag 8	0,81 ± 0,01	n. g.
			0,79 ± 0,02	n. g.	
ALL-BFM-90, -95	Schrauder et al. 2006 [112]	HR-ALL ^k , N = 191	EFS nach 5 Jahren		
		-90: 104/191	-90:	0,29 ± 0,04	n. g.
		-95: 87/191	-95:	0,51 ± 0,05	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
ALL-BFM-90	Welte et al. 1996 [113]	HR-ALL ^k , N = 34	EFS nach 4 Jahren		n. g.
		G-CSF ^{+l} : 17/34	G-CFS ^{+l} :	0,41 ± 0,12	
		G-CSF ^{-m} : 17/34	G-CFS ^{-m} :	0,41 ± 0,12	n. g.
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]	ALL, N = 2012	EFS nach 5 Jahren		
		TLP ^{-l} : 111/2012	TLP ^{-l}	0,83 ± 0,04	n. g.
		CNS1 ^u : 1605/2012	CNS1 ^u	0,80 ± 0,01	n. g.
		CNS2 ^v : 103/2012	CNS2 ^v	0,80 ± 0,04	n. g.
		TLP ^{+w} : 135/2012	TLP ^{+w}	0,73 ± 0,04	n. g.
		CNS3 ^x : 58/2012	CNS3 ^x	0,50 ± 0,08	n. g.
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 1995 [115]	extramedulläres Rezidiv einer ALL, N = 165	EFS nach 5 Jahren		
		CT ^{ac} : 134/165	CT ^{ac}	0,47 ± 0,05	n. g.
		BMT ^{af} : 31/165	allogene oder autologe BMT ^{af}	0,36 ± 0,10	n. g.
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 1995 [116]	ALL in 2. Remission, N = 104	EFS nach 9 Jahren		
		CT ^{ac} : 52/104	CT ^{ac}	0,32 ± 0,07	n. g.
		autologe BMT ^{af} : 52/104	autologe BMT ^{af}	0,26 ± 0,07	n. g.
		frühes Rezidiv ^{ag} / CT ^{ac} : 33/104	frühes Rezidiv ^{ag} / CT ^{ac}	0,20 ± 0,07	n. g.
		frühes Rezidiv ^{ag} / BMT ^{af} : 33/104	frühes Rezidiv ^{ag} / BMT ^{af}	0,17 ± 0,07	n. g.
		spätes Rezidiv ^{ah} / CT ^{ac} : 19/104	spätes Rezidiv ^{ah} / CT ^{ac}	0,55 ± 0,13	n. g.
		spätes Rezidiv ^{ah} / BMT ^{af} : 19/104	spätes Rezidiv ^{ah} / BMT ^{af}	0,41 ± 0,13	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 1997 [117]	ALL in 2./3. Remission, N = 169	EFS nach 6 Jahren		
		BMT ^{af} in 2. Remission: 136/169	BMT ^{af} in 2. Remission	0,49 ± 0,05	n. g.
		Alter < 10 Jahre bei BMT ^{af} : 89/136	Alter < 10 Jahre bei BMT ^{af}	0,49 ± 0,06	n. g.
		Alter > 10 Jahre bei BMT ^{af} : 47/136	Alter > 10 Jahre bei BMT ^{af}	0,48 ± 0,08	n. g.
		BMT ^{af} in 3. Remission (alle): 33/169	BMT ^{af} in 3. Remission (alle)	0,48 ± 0,09	n. g.
		Alter < 10 Jahre bei BMT ^{af} : 15/33	Alter < 10 Jahre bei BMT ^{af}	0,52 ± 0,13	n. g.
		Alter > 10 Jahre bei BMT ^{af} : 18/33	Alter > 10 Jahre bei BMT ^{af}	0,43 ± 0,13	n. g.
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	ALL nach erstem Rezidiv N = 1376	EFS nach 10 Jahren	0,38 ± 0,01	n. g.
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2003 [119]	ALL in 2. Remission alle: N = 162	EFS nach 5 Jahren		
		UD-SCT ^{ai} : N = 81	UD-SCT ^{ai}	0,42 ± 0,06	n. g.
		CT: N = 81	CT	0,17 ± 0,05	n. g.
		IR ^{aj} / UD-SCT ^{ai} : N = 28	UD-SCT ^{ai}	0,39 ± 0,10	n. g.
		IR ^{aj} / CT: N = 28	CT	0,49 ± 0,11	n. g.
		HR ^p UD-SCT ^{ai} : N = 53	UD-SCT ^{ai}	0,44 ± 0,07	n. g.
		HR ^p / CT: N = 53	CT	0,00 ± 0,00	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
ALL-Rez-BFM-87	Einsiedel et al. 2005 [120]	ALL in 2. Remission	EFS nach 15 Jahren		
		N = 207	alle	0,30 ± 0,03	n. g.
		Gruppe A ^{ak} : 56/207	Gruppe A ^{ak}	0,18 ± 0,05	n. g.
		Gruppe B ^{al} : 101/207	Gruppe B ^{al}	0,44 ± 0,05	n. g.
		Gruppe C ^{am} : 26/207	Gruppe C ^{am}	0,35 ± 0,09	n. g.
		Non-Protokoll-Patienten: 24/207	Non-Protokoll-Patienten	0	n. g.
ALL-Rez-BFM-87, -90	Beyermann et al. 1996 [121]	erstes Knochenmark-Rezidiv einer Non-T-ALL ^z , N = 148	EFS nach 1, 2, 3,4 und 5 Jahren		
		BCR-ABL + ^{aa} : 20/148	BCR-ABL + ^{aa}	0,241 ± n. g.	n. g.
				0,080 ± n. g.	n. g.
				0,080 ± n. g.	n. g.
				n. g.	n. g.
				n. g.	n. g.
		BCR-ABL - ^{ab} : 128/148	BCR-ABL - ^{ab}	0,618 ± n. g.	n. g.
				0,497 ± n. g.	n. g.
				0,380 ± n. g.	n. g.
				0,322 ± n. g.	n. g.
		0,282 ± n. g.	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben					
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI			
ALL-Rez-87, -90	Beyermann et al. 1997 [122], grobe Mängel	Rezidiv einer ALL, N = 60 Ph + ^{ac} : 30/60	EFS nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren Ph + ^{ac}					
					0,327 ± n. g.	n. g.		
					0,159 ± n. g.	n. g.		
					0,159 ± n. g.	n. g.		
					0,106 ± n. g.	n. g.		
		Ph - ^{ad} : 30/60	Ph - ^{ad}		0,106 ± n. g.	n. g.		
					0,679 ± n. g.	n. g.		
					0,496 ± n. g.	n. g.		
					0,455 ± n. g.	n. g.		
					0,455 ± n. g.	n. g.		
COALL-82, -85, -89, -92	Harms et al. 2000 [123]	T-ALL ^s / Precursor-B-ALL ^f N = 1191	EFS nach 5, 8 und 10 Jahren					
				-82: 133/1191	-82		0,555 ± 0,042	n. g.
							0,509 ± 0,043	n. g.
							0,486 ± 0,043	n. g.
				-85: 305/1191	-85		0,685 ± 0,026	n. g.
							0,661 ± 0,027	n. g.
	0,654 ± 0,027	n. g.						

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
COALL-82, -85, -89, -92	Harms et al. 2000 (Fortsetzung)	T-ALL ^s / Precursor-B-ALL ^r 215/1191	-89	0,785 ± 0,027	n. g.
				0,750 ± 0,029	n. g.
				0,750 ± 0,029	n. g.
		538/1191	-92 (nur 5-J-EFS)	0,769 ± 0,019	n. g.
COALL-85, -89	Janka-Schaub et al. 1996 [124]	HR-ALL ^t N = 201	EFS nach 9 Jahren	0,69 ± 0,03	n. g.
		SR ^{at} : 101/201	SR ^{at}	0,72 ± 0,05	n. g.
		RR ^{au} : 100/201	RR ^{au}	0,67 ± 0,05	n. g.
		gutes Ansprechen ^{an} : 183/201	gutes Ansprechen ^{an}	0,75 ± 0,03	n. g.
		schlechtes Ansprechen ^{ao} : 18/201	schlechtes Ansprechen ^{ao}	0,12 ± 0,07	n. g.
COALL-92	Escherich et al. 2007 [125], grobe Mängel	Precursor-B-ALL ^r und T-ALL ^s N = 101	EFS nach medianer Beobachtungsdauer von 12,3 Jahren		
		DNR 1h ^{ap} : 43/101	DNR 1h ^{ap} :	0,81 ± 0,06	n. g.
		DNR 24h ^{aq} : 58/101	DNR 24h ^{aq} :	0,83 ± 0,05	n. g.
COALL-92	Harms et al. 2003 [126]	Precursor-B-ALL ^r und T-ALL ^s N = 521	EFS nach medianer Beobachtungsdauer von 6,6 Jahren	0,74 ± 0,03	n. g.
		MP ^{ar} : 238/474	MP ^{ar}	0,78 ± 0,03	n. g.
		TG ^{as} : 236/474	TG ^{as}	0,78 ± 0,03	n. g.
		nicht randomisiert: 47/521	nicht randomisiert	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
ALL-BFM-90 und COALL-92	Schlieben et al. 1996 [127], grobe Mängel	inzidente ALL N = 557	EFS nach knapp 2 Jahren ^{av}		
		BCR-ABL ^{+aa} : 21/557	BCR-ABL ^{+aa}	0,53 ± 0,14	n. g.
		BCR-ABL ^{-ab} : 536/557	BCR-ABL ^{-ab}	0,79 ± 0,06	n. g.
<p>a: ereignisfreies Überleben b: Überlebenschance c: Standardfehler d: 95 %-Konfidenzintervall e: Standardrisiko-ALL f: kraniale Radiotherapie g: Methotrexat intravenös (i. v.) h: für Alter bei ED, initiale Leukozytenzahl, initiale periphere Blastenzahl, Immunphänotyp und Ansprechen auf Prednison adjustiert i: Kinder mit Down-Syndrom j: Kinder, die kein Down-Syndrom aufweisen k: Hochrisiko-ALL l: Gruppe, die einen haematopoietischen Wachstumsfaktor erhielt m: Gruppe, die keinen haematopoietischen Wachstumsfaktor erhielt n: Standardrisikogruppe o: mittlere Risikogruppe p: Hochrisikogruppe q: < 1000 Blasten / µl im peripheren Blut am Tag 8 der Behandlung, wurden als gutes Ansprechen auf Prednison gewertet. r: Subentität der ALL der B-Zellreihe s: ALL der T-Zellreihe</p>					

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

t: traumatische Punktion, keine leukämischen Blasten/ μ l in Liquorprobe
u: nichttraumatische Punktion, keine leukämischen Blasten (nach der Zentrifugation) in Liquorprobe
v: nichttraumatische Punktion, ≤ 5 leukämische Blasten/ μ l in Liquorprobe
w: traumatische Punktion, leukämische Blasten/ μ l in Liquorprobe
x: nichttraumatische Punktion, > 5 leukämische Blasten/ μ l in Liquorprobe
z: ALL, die nicht der T-Zellreihe entspringt
aa: BCR-ABL-Fusionsskript (ABL bezeichnet das Gen, BCR die Exons) vorhanden
ab: BCR-ABL-Fusionsskript (ABL bezeichnet das Gen, BCR die Exons) nicht vorhanden
ac: Philadelphia-Chromosom positive ALL
ad: Philadelphia-Chromosom negative ALL
ae: Chemotherapie
af: Knochenmarktransplantation
ag: Ein frühes Rezidiv wurde definiert als ein Rückfall, der weniger als 6 Monate nach der Primärtherapie auftrat.
ah: Ein spätes Rezidiv wurde definiert als ein Rückfall, der 6 Monate nach der Primärtherapie oder später auftrat.
ai: unrelated donor stem cell transplantation (Transplantat von kompatibelem Fremdspender)
aj: mittlere Risikogruppe
ak: frühes Rezidiv
al: spätes Rezidiv
am: isoliertes extramedulläres Rezidiv
an: Erreichen der Remission bis zum Tag 28 der Behandlung, wurde als gutes Ansprechen gewertet.
ao: Nichterreichen der Remission bis zum Tag 28 der Behandlung, wurde als schlechtes Ansprechen gewertet.
ap: Daunorubicin, über eine Stunde infundiert
aq: Daunorubicin, über 24 Stunde infundiert
ar: Mercaptopurin
as: Thioguanin

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

at: langsame Rotation der einzelnen Chemotherapeutika

au: schnelle Rotation der einzelnen Chemotherapeutik

av: von den Autoren so angegeben

Tabelle 74: Ereignisfreies Überleben (EFS) von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
AML-BFM-78, -83, -87, -93	Creutzig et al. 2005 [128]	AML N = 1111 -78: 151/1111 -83: 182/1111 -87: 307/1111 -93: 471/1111	EFS nach 5 Jahren		
			-78:	0,38 ± 0,04	n. g.
			-83:	0,47 ± 0,04	n. g.
			-87:	0,41 ± 0,03	n. g.
			-93:	0,50 ± 0,02	n. g.
			EFS nach 10 Jahren		
			-78:	0,36 ± 0,04	n. g.
			-83:	0,46 ± 0,04	n. g.
			-87:	0,40 ± 0,03	n. g.
			-93:	n. g.	n. g.
AML-BFM-83, -87	Creutzig et al. 1999 [129]	AML N = 489 -83: 182/489 -87: 307/489 s. o. SR1 ^e : 150/489 SR2 ^f : 39/489 HR ^g : 300/489	EFS nach 5 Jahren		
			-83:	0,47 ± 0,04	n. g.
			-87:	0,41 ± 0,03	n. g.
			alle:	0,43 ± 0,02	n. g.
			SR1 ^e :	0,64 ± 0,04	n. g.
			SR2 ^f :	0,29 ± 0,08	n. g.
			HR ^g :	0,24 ± 0,07	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): Ereignisfreies Überleben (EFS) von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
AML-BFM-87	Creutzig et al. 1995 [130]	AML	EFS nach 5 Jahren		
		N = 307	alle	0,43 ± 0,03	n. g.
		110/307	M2 Auer / M3 / M4Eo	0,45 ± 0,09	n. g.
		197/307	alle anderen Morphologie	0,32 ± 0,04	n. g.
AML-BFM -93	Creutzig et al. 2001 [131]	AML	EFS nach 5 Jahren		
		N = 435	alle	0,51 ± 0,03	n. g.
		ADE ⁱ : 175/435	ADE ⁱ	0,49 ± 0,04	n. g.
		AIE ^j : 183/435	AIE ^j	0,55 ± 0,04	n. g.
		nicht randomisiert: 77/435	nicht randomisiert	n. g.	n. g.
AML-BFM -93	Creutzig et al. 2001 [132], grobe Mängel	AML	EFS nach 5 Jahren		
		N = 471	alle	0,51 ± 0,02	n. g.
		SR ^h : 161/471	SR ^c	0,65 ± 0,04	n. g.
		HR ^g : 310/471	HR ^f	0,44 ± 0,03	n. g.
		HAM früh ^k : N = 98/310	HAM früh ^j	0,52 ± 0,05	n. g.
		HAM spät ^l : N = 98/310	HAM spät ^k	0,45 ± 0,05	n. g.
		HR ^g , nicht randomisiert: N = 114/310		0,38 ± 0,05	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2004 [133]	AML	EFS nach 3 Jahren		n. g.
		-93: N = 471	-93	0,53 ± 0,02	n. g.
		-98: N = 430	-98	0,51 ± 0,03	n. g.
			EFS nach 5 Jahren		
		-93, -98: N = 901 ^s	-93, -98		
		SR ^h : 312/901	SR ^h	0,65 ± 0,04	n. g.
		HR ^g : 589/901	HR ^g	0,43 ± 0,03	n. g.
		-83, -87: N = 489	Vergleich mit -83, -87		
	SR ^h : N = 150/489	SR ^h	0,67 ± 0,04	n. g.	
	HR ^g : N = 339/489	HR ^g	0,33 ± 0,03	n. g.	
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2006 [134]	AML	EFS nach 5 Jahren		
		-93: N = 471			
		-93, SR ^h : 176/471	-93, alle	0,50 ± 0,02	n. g.
		-93, HR ^g : 295/471	-93, SR ^h	0,66 ± 0,04	n. g.
		-98: N = 473	-93, HR ^g	0,41 ± 0,03	n. g.
		-98, SR ^h : 192/473	-98, alle	0,49 ± 0,03	n. g.
		-98, HR ^g : 281/473	-98, SR ^h	0,64 ± 0,04	n. g.
	-98, HR ^g	0,40 ± 0,03	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als $\bar{U}LW^b$, SE^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS \pm SE	95 %-KI
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2005 [135]	AML	EFS nach 3 Jahren		
		N = 907 NDS ⁿ	-93, -98, NDS ⁿ	0,64 \pm 0,02	n. g.
		N = 110 DS ^o			
		-93: 44/110 DS ^o	-93; DS ^o	0,70 \pm 0,07	n. g.
		-98: 66/110 DS ^o	-98; DS ^o	0,91 \pm 0,04	n. g.
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]	AML	EFS nach 5 Jahren		
		N = 317			
		G-CSF ^p : 161/317	G-CSF ^p	0,59 \pm 0,04	n. g.
		kein G-CSF ^q : 156/317	kein G-CSF ^q	0,58 \pm 0,04	n. g.
AML-BFM-93	Mann et al. 2001 [195], grobe Mängel	akute Promyelozyten Leukämie (APL)	EFS nach 5 Jahren		
		-87: APL: N = 16, nicht mit ATRA ^m behandelt	-93, ATRA ^m (N = 22)	0,76 \pm 0,11	n. g.
		-93: APL: N = 28, 22 mit ATRA ^m behandelt, 6 nicht mit ATRA ^m behandelt	- 87, -93, kein ATRA ^m (N = 22)	0,43 \pm 0,11	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
AML-BFM-87, -93, -98	Reinhardt et al. 2002 [138], grobe Mängel	isolierte Myelosarkome N = 37	EFS nach 5 Jahren	0,34 ± 0,08	n. g.
AML-Rez-BFM-97	Reinhardt et al. 2002 [139], grobe Mängel	rezidivierende oder refraktäre AML N = 69 frühes Rezidiv ^f : 41/69 spätes Rezidiv ^f : 28/69	EFS nach 3 Jahren frühes Rezidiv ^f : spätes Rezidiv ^f :	 0,11 ± 0,05 0,24 ± 0,10	 n. g. n. g.
AML-BMF-93, -98, AMLCG 92/99, AMLSG HD93/98A	Creutzig et al. 2008 [21]	AML AML-BMF-93, -98: N = 891 [0; 15[: 796/891 [15; 18[: 95/891	EFS nach 5 Jahren Altersgruppe (Jahre) -93, -98 [0; 15[[15; 18[-93, -98 0,49 ± 0,02 0,43 ± 0,05	 n. g. n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben			
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI	
AML-BMF-93, -98, AMLCG 92/99, AMLSG HD 93/98A	Creutzig et al. 2008 (Fortsetzung)	alle Studien, alle Patienten N = 1181				
		[0; 2[: 222/1181	[0; 2[0,46 ± 0,04		
		[2; 13[: 463/1181	[2; 13[0,62 ± 0,03		
		[13; 21[: 276/1181	[13; 21[0,51 ± 0,04		
		[21; 30[: 220/1181	[21; 30[0,51 ± 0,04		
		alle Studien, Patienten mit gegebener Blastenzahlen N = 1021		≤ 5 % Blasten	> 5 % Blasten	
		[0; 2[: 179/1021	[0; 2[0,46 ± 0,04	0,52 ± 0,10	n. g.
		[2; 13[: 419/1021	[2; 13[0,62 ± 0,03	0,33 ± 0,05	n. g.
		[13; 21[: 236/1021	[13; 21[0,51 ± 0,04	0,32 ± 0,06	n. g.
		[21; 30[: 187/1021	[21; 30[0,38 ± 0,05	0,13 ± 0,04	n. g.
a: ereignisfreies Überleben b: Überlebenschance c: Standardfehler d: 95 %-Konfidenzintervall e: Standardrisikogruppe mit ≤ 5 % Blasten im Knochenmark am 15. Tag f: Standardrisikogruppe mit > 5 % Blasten im Knochenmark am 15. Tag g: Hochrisikogruppe h: Standardrisikogruppe						

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

i: Ara-C, Daunorubicin und Etoposid

j: Ara-C, Idarubicin und Etoposid

k: HAM hochdosiertes: Ara-C (3 g/m² Körperoberfläche [KOF]) alle 12 Stunden für 3 Tage, gefolgt von Mitoxantron (10 mg/m² KOF) an Tagen 4 und 5, gegeben vor dem Konsolidierungsblock.

l: HAM hochdosiertes: Ara-C (3 g/m² Körperoberfläche [KOF]) alle 12 Stunden für 3 Tage, gefolgt von Mitoxantron (10 mg/m² KOF) an Tagen 4 und 5, gegeben nach dem Konsolidierungsblock.

m: All-Trans-Retinsäure

n: Kinder mit AML ohne Down-Syndrom

o: Kinder mit AML und Down-Syndrom

p: Gruppe mit Granulozytenkolonie-Wachstumsfaktor

q: Gruppe ohne Granulozytenkolonie-Wachstumsfaktor

r: Kriterium zur Unterscheidung von frühem und spätem Rezidiv in der Publikation n. g.

s: Fehler bei der Angabe der Patientenzahl (SR- / HR-Gruppe) der gemeinsamen Auswertung der AML-BFM-93, -98-Studien zum 5-J-EFS, Abbildung 4 Seite S115 der Publikation. Die gegebenen Zahlen entsprechen der Patientenzahl der AML-BFM-93-Studie (N = 471). In der vorliegenden Tabelle wurde die Zahl korrigiert.

Tabelle 75: Ereignisfreies Überleben (EFS) von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
NHL-BFM-86, -90, -95	Mann et al. 2007 [137]	NHL N = 20	EFS nach 5 Jahren	0,53 ± 0,12	n. g.
ALL / NHL-BFM-86	Reiter et al. 1995 [140]	NHL N = 302 B ^c : 225/302 Non-B ^f : 77/302	EFS nach 7 Jahren alle: B ^c : Non-B ^f :	0,80 ± 0,02 0,81 ± 0,03 0,78 ± 0,05	n. g. n. g. n. g.
NHL-BFM-86, -90, -95	Burkhardt et al. 2005 [141]	NHL N = 2084	EFS nach 5 Jahren	0,85 ± 0,01	n. g.
NHL-BFM-86, -90, -95	Salzburg et al. 2007 [142]	NHL N = 2086 CNS positiv: 112/2086 CNS negativ: 1927/2086 CNS-Status n. g.: 44/2086 T-LBL ^j mit < 5 Blasten / µl im Liquor: 3/2086	EFS nach 5 Jahren alle: CNS positiv: CNS negativ: CNS-Status n. g.: T-LBL ^j mit < 5 Blasten / µl im Liquor:	0,85 ± 0,01 0,64 ± 0,05 0,86 ± 0,01 0,82 ± 0,06 n. g.	n. g. n. g. n. g. n. g. n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 75 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten		
NHL-BFM-90	Reiter et al. 1999 [143]	NHL, B-ALL ^g	EFS nach 6 Jahren		n. g.
		N = 413	alle:	0,89 ± 0,02	n. g.
		nach Stadien ^h	nach Stadien ^h		
		I: 49/ 413	I:	0,97 ± 0,03	n. g.
		II: 115/413	II:	0,98 ± 0,01	n. g.
		III: 169/413	III:	0,88 ± 0,03	n. g.
		IV: 24/413	IV:	0,73 ± 0,10	n. g.
B-ALL ^g : 56/413	B-ALL ^g :	0,74 ± 0,06	n. g.		
NHL-BFM-95	Woessmann et al. 2005 [144]	B-NHL, B-ALL ^g	EFS nach 3 Jahren		n. g.
		alle: N = 505	alle:	0,89 ± 0,01	n. g.
			nach Stadien ^h :		
		I: 53/505	I:	0,98 ± 0,02	n. g.
		II: 119/505	II:	0,98 ± 0,02	n. g.
		III: 221/505	III:	0,87 ± 0,02	n. g.
		IV: 33/505	IV:	0,81 ± 0,07	n. g.
B-ALL ^g : 79/505	B-ALL ^g :	0,77 ± 0,05	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 75 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten		
NHL-BFM-86, -90	Neth et al. 2000 [145]	PBLI ⁱ N = 27	EFS nach 10 Jahren	0,73 ± 0,1	n. g.
NHL-BFM-90	Reiter et al. 2000 [146]	T-LBL ^j N = 105	EFS nach 5 Jahre		
			alle:	0,9 ± n. g.	[0,82; 1,0]
			nach Stadien ^h :		
		I: 2/105	I:	n. g.	n. g.
		II: 2/105	II:	n. g.	n. g.
		III: 82/105	III:	0,90 ± 0,03	n. g.
		IV: 19/105	IV:	0,95 ± 0,05	n. g.
NHL-BFM-90	Grenzebach et al. 2001 [147]	T-LBL ^j N = 105 (siehe Reiter et al. 2000)	EFS nach 5 Jahren		
			alle:	0,914 ± 0,027	n. g.
			nach Stadien ^h :		
			III:	0,90 ± 0,03	n. g.
			IV:	0,95 ± 0,05	n. g.
NHL-BFM-95	Burkhardt et al. 2006 [148]	LBL ^m ohne ZNS-Befall Stadium ^h III/IV: N = 156	EFS nach 5 Jahren		
			Stadium ^h III/IV:	0,82 ± 0,03	n. g.
NHL-BFM-86, -90, -95	Seidemann et al. 2003 [149]	PMLBL ^l N = 30	EFS nach 5 Jahren		
			alle:	0,70 ± 0,08	n. g.
			nach Stadien ^h :		
		III: 28/30	III:	0,75 ± 0,08	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 75 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
NHL-BFM-90	Seidemann et al. 2001 [150]	ALCL ^k alle: N = 89 nach Stadien ^h : I: 8/89 II: 20/89 III: 55/89 IV: 6/89	EFS nach 5 Jahren alle: nach Stadien ^h : I: II: III: IV:	0,76 ± n. g. 1,0 ± 0,00 0,79 ± 0,09 0,74 ± 0,06 0,50 ± 0,20	[0,67; 0,85]
<p>a: ereignisfreies Überleben b: Überlebenswahrscheinlichkeit c: Standardfehler d: 95 %-Konfidenzintervall e: B-Zell-NHL f: Non-Hodgkin-Lymphom, das nicht der B-Zellreihe entspringt g: B-Zell-ALL h: St. Judes Staging System i: Precursor-B-Cell lymphoblastic Lymphoma j: T-Zell lymphoblastisches Lymphom k: anaplastisches großzelliges Lymphom l: primäres mediastinales großzelliges B-Zell lymphoblastisches Lymphom m: lymphoblastisches Lymphom</p>					

Tabelle 76: Ereignisfreies Überleben (EFS) von Kindern mit Morbus Hodgkin

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a als ÜLW ^b , SE ^c , 95 %-KI ^d und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE	95 %-KI
DAL-HD-90	Schellong et al. 1999 [151]	M. Hodgkin	EFS nach 5 Jahren		
		alle: N = 578	alle	0,91 ± 0,01	n. g.
		Jungen: 319/578	Jungen	0,89 ± 0,02	n. g.
		Mädchen: 259/578	Mädchen	0,94 ± 0,01	n. g.
DAL-HD-90	Dieckmann et al. 2003 [152], grobe Mängel	M. Hodgkin	EFS nach 5 Jahren		
		alle: N = 552			
		bulky disease ^e : 258/552	bulky disease ^e	0,896 ± n. g.	n. g.
		non-bulky disease ^f : 294/552	non-bulky disease ^f	0,946 ± n. g.	n. g.
GPOH-HD-90, -95	Claviez et al. 2005 [153], grobe Mängel	M. Hodgkin N = 842	EFS nach 10 Jahren alle	0,86 ± 0,02	n. g.
GPOH-HD-95	Dörffel et al. 1998 [154]	M. Hodgkin N = 385	EFS nach mittlerer Beobachtungszeit von 15 Monaten	0,91 ± 0,02	n. g.
ST-HD-86	Schellong et al. 2005 [155], grobe Mängel	M. Hodgkin, Progression oder Rezidiv N = 176	EFS nach 10 Jahren (ab Rückfall-Diagnose)	0,57 ± 0,04	n. g.
a: ereignisfreies Überleben b: Überlebenswahrscheinlichkeit c: Standardfehler d: 95 %-Konfidenzintervall					

(Fortsetzung)

Tabelle 76 (Fortsetzung): *Ereignisfreies Überleben (EFS)* von Kindern mit Morbus Hodgkin

e: bulky disease (Erkrankung mit größeren Lymphknotenpaketen) wurde von den Autoren definiert als: „A bulk was defined as a tumor mass with diameter of $d_1 \geq 4$ cm and $d_2 \geq 5$ cm in two directions and a tumor volume of more than 50 cm^3 .“

f: non-bulky disease erfüllt die unter Position „e“ angegebenen Kriterien nicht.

Tabelle 77: Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a bzw. PFS ^b als ÜLW ^c , SE ^d , 95 %-KI ^e und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben			
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE bzw. PFS ± SE	95 %-KI	
MAKEI-83, -86, -89	Bamberg et al. 1999 [156], grobe Mängel	intrakranielles Germinom N = 60	EFS nach 5 Jahren alle	0,876 ± 0,044	n. g.	
MAKEI-89	Calaminus et al. 2004 [157], grobe Mängel	MNGGT ⁱ N = 41	EFS nach 5 Jahren			
		Protokoll-Patienten: 27/41	Protokoll-Patienten	0,59 ± 0,06	n. g.	
		Non-Protokoll-Patienten: 14/41	Non-Protokoll-Patienten	0,37 ± 0,33	n. g.	
HIT-SKK-87, -92	Timmermann et al. 2005 [158]	anaplastisches Ependymom ^k N = 34	PFS nach 3 Jahren	0,273 ± n. g.	[0,121; 0,425]	
HIT-SKK-87, -92	Timmermann et al. 2006 [159]	ST PNET ⁱ N = 29	PFS nach 3 Jahren alle	0,149 ± n.g.	n. g.	
		Jungen: 13/29	Jungen	0,154 ± n. g.	[0; 0,350]	
		Mädchen: 16/29	Mädchen	0,146 ± n. g.	[0; 0,330]	
		Altersgruppe ^l (Monate)				
		< 18: 13/29	< 18	0,077 ± n. g.	[0; 0,222]	
		> 18: 16/29	> 18	0,214 ± n. g.	[0,003; 0,425]	

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a bzw. PFS ^b als ÜLW ^c , SE ^d , 95 %-KI ^e und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE bzw. PFS ± SE	
HIT 88/89	Kühl et al. 1998 [160], grobe Mängel	Hirntumoren, N = 147 MB ^f : 94/147 AG ^g : 22/147 EP ^h : 21/147 PNET ⁱ : 10/147	PFS nach 5 Jahren MB ^f : AG ^g : EP ^h : PNET ⁱ :	0,49 ± 0,05 0,36 ± 0,10 0,52 ± 0,11 0,20 ± 0,13	n. g. n. g. n. g. n. g.
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2002 [161]	ST PNET ⁱ N = 63 Mädchen: 26/63 Jungen: 37/63 Altersgruppen (Jahre) [3; 6]: 30/63]6; 18]: 33/63	PFS nach 3 Jahren alle: Mädchen: Jungen: [3; 6]:]6; 18]:	0,391 ± n. g. 0,385 ± n. g. 0,392 ± n. g. 0,360 ± n. g. 0,422 ± n. g.	n. g. [0,198; 0,572] [0,230; 0,553] [0,186; 0,534] [0,253; 0,591]
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2000 [162]	anaplastisches Ependymom N = 55 Mädchen: 27/55 Jungen: 28/55 Altersgruppen (Jahre) [1; 6]: 26/55]6; 18]: 29/55	PFS nach 3 Jahren alle: Mädchen: Jungen: [1; 6]:]6; 18]:	0,597 ± n. g. 0,571 ± n. g. 0,675 ± n. g. 0,662 ± n. g. 0,584 ± n. g.	n. g. [0,361; 0,781] [0,429; 0,809] [0,468; 0,856] [0,376; 0,792]

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a bzw. PFS ^b als ÜLW ^c , SE ^d , 95 %-KI ^e und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE bzw. PFS ± SE	95 %-KI
HIT 88/89, HIT 91	Timmermann et al. 2000 (Fortsetzung)	anaplastisches Ependyom komplette Tumorresektion: 28/55 inkomplette Resektion: 27/55 keine Metastasen vorhanden: 50/55 Metastasen vorhanden: 5/55		0,833 ± n. g. 0,385 ± n. g. 0,690 ± n. g. 0 ± n. g.	[0,682; 0,984] [0,162; 0,608] [0,513; 0,803] [0; 0,351]
HIT 91	Wolff et al. 2002 [15], grobe Mängel	hochmaligne Gliome 52/58	medianes EFS (Jahre) vollständige Resektion Teilresektion / Biopsie	2,15 ± 0,35 0,72 ± 0,18	n. g. n. g.
n. g.	Rutkowski et al. 2005 [163]	Medulloblastom, N = 43	PFS nach 5 Jahren	0,58 ± 0,09	n. g.
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2000 [16], grobe Mängel	Glioblastoma multiforme, N = 22	EFS nach 1 Jahr 2 Jahren 3 Jahren 4 Jahren	0,261 ± 0,092 0,217 ± 0,086 0,087 ± 0,059 0,043 ± 0,043	n. g. n. g. n. g. n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a bzw. PFS ^b als ÜLW ^c , SE ^d , 95 %-KI ^e und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE bzw. PFS ± SE	95 %-KI
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2002 [17], grobe Mängel	hochmaligne Gliome, N = 20	medianes PFS [Monate]	5,9 ± 1,7	[2,6;9,1]
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2008 [19], grobe Mängel	hochmaligne Gliome, diffuse Ponsgliome, N = 310	EFS nach		
			6 Monaten	0,54 ± 0,03	n. g.
			1 Jahr	0,23 ± 0,02	n. g.
			2 Jahren	0,13 ± 0,02	n. g.
			3 Jahren	0,087 ± 0,02	n. g.
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2009 [20]	hochmaligne Gliome, diffuse Ponsgliome, N = 194	EFS nach		
			6 Monaten	0,52 ± 0,05	n. g.
			1 Jahr	0,27 ± n. g.	n. g.
		2 Jahren	0,16 ± n. g.	n. g.	
		3 Jahren	0,15 ± n. g.	n. g.	
		4 Jahren	0,13 ± n. g.	n. g.	
		5 Jahren	0,13 ± 0,04	n. g.	
		makroskopisch vollständige Tumorresektion, 21/97	6 Monaten	0,86 ± 0,08	n. g.
			1 Jahr	0,67 ± 0,10	n. g.
5 Jahren	0,48 ± 0,10		n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a bzw. PFS ^b als ÜLW ^c , SE ^d , 95 %-KI ^e und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben			
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE bzw. PFS ± SE	95 %-KI	
HIT-GBM-Studie	Wolff et al. 2009 (Fortsetzung)	HIT-GBM-A, -B, N = 97	EFS nach			
			6 Monaten	n. g.	n. g.	
			1 Jahr	0,24 ± n. g.	n. g.	
			2 Jahren	n. g.	n. g.	
			3 Jahren	0,07 ± n. g.	n. g.	
			4 Jahren	0,05 ± n. g.	n. g.	
			5 Jahren	0,05 ± n. g.	n. g.	
			makroskopisch vollständige Tumorresektion, N = n. g.	6 Monaten	0,69 ± 0,12	n. g.
			1 Jahr	0,50 ± 0,12	n. g.	
	5 Jahren	0,13 ± 0,08	n. g.			
HIT-GBM-Studie	Kramm et al. 2006 [18]	hochmaligne Hirntumoren N = 85	EFS nach			
			1 Jahr	0,338 ± 0,056	n. g.	
			4 Jahren	0,065 ± 0,035	n. g.	
			Tumorresektion: vollständig: 25/85	1 Jahr	0,579 ± 0,102	n. g.
			4 Jahren	0,141 ± 0,089	n. g.	
			unvollständig: 60/85	1 Jahr	0,223 ± 0,060	n. g.
			3 Jahren ^f	0,029 ± 0,028	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a bzw. PFS ^b als ÜLW ^c , SE ^d , 95 %-KI ^e und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE bzw. PFS ± SE	95 %-KI
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2000 [164]	progredientes Gliom niedriger Malignität, N = 130	PFS nach 3 Jahren		
		CT ^p : 84/130	CT ^{m, p} :	0,72 ± n. g.	n. g.
		RT ^q : 46/130	RT ^q :	n. g.	n. g.
HIT-LGG 1996	Gnekow et al. 2004 [165]	LGG ⁿ	EFS nach 5 Jahren		
		N = 198 ^o		0,084 ± 0,025	[0,04; 0,13]
		N = 150	PFS nach 5 Jahren		
		CT ^p : 123/150	CT ^p :	0,61 ± 0,05	[0,5; 0,71]
		RT ^q : 27/150	RT ^q :	0,74 ± 0,09	[0,55; 0,92]
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2004 [166], grobe Mängel	Kraniopharyngeom N = 48	EFS nach 2,5 Jahren		
		Tumorresektion:	Tumorresektion		
		vollständig: 26/48	vollständig:	0,85 ± 0,09	[0,68; 1,01]
		unvollständig: 22/48	unvollständig:	0,44 ± 0,14	[0,17; 0,71]

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	EFS ^a bzw. PFS ^b als ÜLW ^c , SE ^d , 95 %-KI ^e und Beobachtungszeitraum (Jahre), soweit gegeben		
			Zeitraum / Straten	EFS ± SE bzw. PFS ± SE	95 %-KI
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2006 [167], grobe Mängel	Kraniopharyngeom N = 88	EFS nach 3 Jahren	0,40 ± 0,07	[0,26; 0,54]
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2008 [168], grobe Mängel	Kraniopharyngeom N = 88	EFS nach 3 Jahren	0,40 ± 0,07	n. g.

a: ereignisfreies Überleben
b: progressionsfreies Überleben
c: Überlebenswahrscheinlichkeit
d: Standardfehler
e: 95 %-Konfidenzintervall
f: Medulloblastom
g: anaplastisches Gliom
h: anaplastisches Ependymom
i: supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor
j: maligner nichtgerminomatöser Keimzelltumor
k: bei Kindern < 3 Jahre
l: Altersgruppen so in Publikation angegeben
m: Das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren wird nur für die vollständige Chemotherapiegruppe (n= 84) angegeben. Für die 46 Kinder, die eine Radiotherapie erhielten, wird PFS n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): *Ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben (EFS / PFS) von Kindern mit Hirntumoren (HIT)*

n: chiasmatisch-hypothalamisches Gliom niedrigen Malignitätsgrades

o: In dieser Gruppe finden sich außer den 150 genannten Kindern (Operation + Chemotherapie oder Operation + Radiotherapie) noch 48, die nach einer zweiten Operation beobachtet wurden, aber keine Chemo- bzw. Radiotherapie erhalten hatten.

p: Chemotherapie

q: Radiotherapie

r: Das Follow-up der Patienten ohne Ereignis war kürzer als 4 Jahre.

5.3.2 Patientenrelevanter Endpunkt: *therapiebedingte Todesfälle*

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt, stratifiziert nach Erkrankungen, dargestellt. Zunächst werden die Ergebnisse für die ALL, dann für die AML, danach für die NHL angegeben. Für Kinder mit M. Hodgkin oder Hirntumoren fanden sich keine Publikationen zu diesem Endpunkt, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten. Bei diesem Endpunkt liegen Evidenzlücken vor.

11 Publikationen zu *therapiebedingten Todesfällen* wurden in den Bericht aufgenommen. Unter ihnen waren 1 Veröffentlichung zur ALL-BFM-95-Studie und 1 Artikel zur COALL-06-97-Studie. Zu den AML-BFM-87- bis -98-Studien lagen insgesamt 8 Publikationen vor. Für einen Artikel zu Kindern mit AML wurden die Daten der AML-BFM-Studien mit den Ergebnissen anderer Studien (AMLCG-92, -99 und AMLSG HD-93, -98A) zusammengeführt. Für die NHL-BFM-90 und -95-Studien konnte 1 Publikation in den Bericht eingeschlossen werden.

Akute lymphoblastische Leukämie

ALL-BFM-95-Studie

Grigull et al. [169] analysierten infektionsbedingte Todesfälle im Rahmen der ALL-BFM-95-Studie an 2021 Kindern mit ALL. Insgesamt verstarben 43 Patienten (2,1 %) infektionsbedingt. Unter den 43 verstorbenen Kindern waren 9 (21 %) mit invasiven Pilzinfektionen. Die Publikation wies Mängel auf, diese betrafen die Darstellung der statistischen Verfahren.

Graubner et al. [170] beschrieben Todesfälle, die durch bakterielle oder mykotische Infekte verursacht wurden, im Rahmen der COALL-06-97-Studie. 5 von 293 Kindern mit ALL verstarben infektionsbedingt (1,7 %).

Akute myeloische Leukämie

AML-BFM-Studien

Im Rahmen der aufeinander folgenden Studien AML-BFM-78, -83, -87 und -93 untersuchten Creutzig et al. [128] Todesfälle vor der Behandlung, zu Beginn und im Verlauf der Behandlung bei 1111 Kindern mit AML. Der Anteil der frühen Todesfälle (vor dem 15. Tag) sank im Verlauf der Studien von 9,3 % auf 5,3 %. Zwischen dem 15. und dem 150. Tag nach Diagnosestellung verringerte sich die relative Häufigkeit der Todesfälle von 9,9 % auf 7,5 %.

Creutzig et al. [129] berichteten frühe Todesfälle innerhalb der Studien AML-BFM-83 und -87. In die Auswertung gingen 489 Kinder mit AML ein. In der AML-BFM-83-Studie starben 21 von 182 und in der Nachfolgestudie 28 von 307.

Die Studien AML-BFM-93 und -98 sowie AMLCG-92, -99 als auch AMLSG HD-93, -98A [21] wurden gemeinsam ausgewertet. In der Altersgruppe der 0- bis 2-Jährigen betrug die relative Häufigkeit des frühen Todes (vor dem 15. Tag) 5,0 % und innerhalb des 15. bis zum 42. Tag 2,2 %. In der Altersgruppe der 2- bis 13-Jährigen betrug die relative Häufigkeit des frühen Todes (vor dem 15. Tag) 2,2 % und vom 15. bis zum 42. Tag 1,5 %. Die kumulative Inzidenz von Todesfällen in kontinuierlicher Vollremission wurde für die jüngere Altersgruppe mit 2 % und für die ältere Gruppe mit 4 % angegeben. Der Zeitraum wurde für die kumulative Inzidenz nicht angegeben, das mediane Follow-up betrug 5,4 Jahre.

Darüber hinaus wurden für die Kinder der AML-BFM-Studien Todesfälle in kontinuierlicher Vollremission gesondert berichtet. In der Altersgruppe der 0- bis 15-Jährigen betrug die kumulative Inzidenz 3 % und in der Altersgruppe der 15- bis 18-Jährigen lag sie bei 12 %.

Creutzig et al. [171] untersuchten Todesfälle bei 471 Kindern mit AML im Rahmen der AML-BFM-93-Studie separat. Die relative Häufigkeit früher Todesfälle (vor dem 15. Tag) betrug 5,3 % und danach 2,1 %. Die relative Häufigkeit von Todesfällen bei Nichtansprechen auf die Therapie innerhalb von 150 Tagen betrug 3,0 % und nach 150 Tagen 6,6 %. 18 von 471 Kindern verstarben in kontinuierliche Vollremission während oder nach der Chemotherapie oder im Zusammenhang mit einer Stammzelltransplantation.

Lehrnbecher et al. [172] beschrieben innerhalb derselben Studie infektionsbedingte Todesfälle während verschiedener Phasen der Chemotherapie. Insgesamt verstarben 20 von 304 Kindern (6,6 %) infektionsbedingt. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Im Rahmen der Studien AML-BFM-93 und-98 analysierten Creutzig et al. [173] frühe Todesfälle, Todesfälle ohne Remission und Todesfälle in kontinuierlicher Remission. Hier werden nur die Ergebnisse der AML-BFM-98-Studie wiedergegeben, weil die Ergebnisse der AML-BFM-93-Studie bereits im Bericht enthalten sind (s. o.).

Die relative Häufigkeit von frühen Todesfällen (vor und nach dem 15. Tag) betrug 1,6 %. Die Häufigkeit von Todesfällen für Kinder mit AML, die vor dem 150. Tag keine Remission erreichten, betrug 1,4 %. 17 von 430 Kindern verstarben in kontinuierlicher Vollremission therapiebedingt. Die Häufigkeit von Todesfällen nach dem 150. Tag bei Kindern, die nicht auf die Behandlung ansprachen, betrug 4,2 %.

Creutzig et al. [134] berichteten erneut im Rahmen der Studien AML-BFM-93 und-98 über frühe Todesfälle. In den TOS wurden 944 Kinder mit AML behandelt. Während in der erstgenannten Studie die Häufigkeit früher Todesfälle 7,4 % betrug, sank sie in der Nachfolgestudie auf 3,2 %.

Lehrnbecher et al. [136] untersuchten infektionsbedingte Todesfälle von Kindern mit AML in Abhängigkeit vom Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren innerhalb der AML-BFM-

98-Studie. Insgesamt starben 7 von 317 Kindern infektionsbedingt. 5 von 7 verstorbenen Patienten hatten keinen hämatopoetischen Wachstumsfaktor erhalten.

Non-Hodgkin-Lymphome

NHL-BFM-Studien

Im Rahmen der Studien NHL-BFM-90 und -95 analysierten Seidemann et al. [174] therapiebedingte Todesfälle bei Kindern mit NHL, die an einem Tumorlyse-Syndrom (TLS) litten. Insgesamt waren 63/1192 der Patienten von einem TLS und / oder einem Nierenversagen betroffen. Es verstarben 9/63 Kinder mit TLS. 7/63 der Patienten verstarben an einer Sepsis nach dem ersten Zyklus Chemotherapie und 2/63 bereits vor Therapiebeginn. Folglich verstarben ca. 11 % der Kinder mit TLS therapiebedingt. Dagegen verstarben 1,7 % der Kinder in einem vergleichbaren Stadium ohne Tumorlyse-Syndrom.

Auf ein Benchmarking zu diesem Endpunkt musste verzichtet werden, weil sich bei der gezielten Suche nach vergleichbaren internationalen Studien zu den vorliegenden deutschen Untersuchungen keine passenden fanden.

Zusammenfassend wurde Folgendes festgestellt: Die Häufigkeit therapiebedingter Todesfälle war bei Kindern mit ALL bezogen auf die oben beschriebenen Studien am geringsten. Die Häufigkeit therapiebedingter Todesfälle war bei Kindern mit AML etwas höher, und sie variierte von Krankheitsphase zu Krankheitsphase / Remissionsphase. Im zeitlichen Verlauf der aufeinander folgenden AML-BFM-Studien verbesserten sich die Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt. Für Kinder mit NHL wurde der Sonderfall des therapiebedingten Todes im Rahmen eines Tumorlyse-Syndroms untersucht: Das Tumorlyse-Syndrom erhöhte den Anteil therapiebedingter Todesfälle im Vergleich zu Kindern ohne dieses Syndrom deutlich.

Bei der Interpretation der o. g. Ergebnisse sollten die unterschiedlichen Definitionen der Studiengruppen zu diesem Endpunkt beachtet werden.

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 78.

Tabelle 78: Therapiebedingte Todesfälle - Häufigkeiten

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl	therapiebedingte Todesfälle			
				absolute	Häufigkeiten relative (%)	
ALL-BFM-95	Grigull et al. 2003 [169], grobe Mängel	ALL N = 2021	Tod durch Infektionen	43/2021	2,1	
			Tod durch invasive Pilzinfektionen	9/43	21 Erreger: Aspergillus, n = 6 Hefen, n = 3	
COALL-06-97	Graubner et al. 2008 [170]	ALL N = 293	Tod durch Infektionen	5/293	n. g. bakterielle und mykotische Erreger genannt	
AML-BFM-78, -93	Creutzig et al. 2005 [128]	AML N = 1111	-78: 151/1111	ED ^a vor Behandlung	2/151	n. g.
				ED ^a < Tag 15	12/151	9,3 (14/151)
			ED ^a ≥ 15-150	15/151	9,9	
		-83: 182/1111	ED ^a vor Behandlung	9/182	n. g.	
			ED ^a < Tag 15	9/182	9,8 (18/182)	
			ED ^a ≥ 15-150	13/182	7,1	
		-87: 307/1111	ED ^a vor Behandlung	4/307	n. g.	
			ED ^a < Tag 15	14/307	5,9 (18/307)	
	ED ^a ≥ 15-150	26/307	8,5			

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): *Therapiebedingte Todesfälle* - Häufigkeiten

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl	therapiebedingte Todesfälle			
				absolute	Häufigkeiten relative (%)	
AML-BFM-78, -93	Creutzig et al. 2005 (Fortsetzung)	AML -93: 471/1111	ED ^a vor Behandlung	4/471	n. g.	
			ED ^a < Tag 15	21/471	5,3 (25/471)	
			ED ^a ≥ 15–150	35/471	7,5	
AML-BFM-83, -87	Creutzig et al. 1999 [129]	AML, N = 489 -83: 182/489 -87: 307/489	ED ^a	-83: 21/182	11,5	
			ED ^a	-87: 28/307	9,1	
AML-BFM-93, -98; AMLCG-92, -99; AMLSG HD-93, -98A	Creutzig et al. 2008 [21]	AML [0; 15[: N = 796	AML-BFM ^f Altersgruppe (Jahre)			
			[0; 15[: Frühtod	ED ^a < Tag 15	27/796	3,4
				ED ^a ≥ 15–42	15/796	1,9
			Tod in CCR ^h		3 (1)	
		[15; 18[: N = 95	[15; 18[Jahre: Frühtod	ED < Tag 15	2/95	2,1
				ED ≥ Tag 15–42	0/95	0
	Tod in CCR ^h			12 (4)		

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): *Therapiebedingte Todesfälle* - Häufigkeiten

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl	therapiebedingte Todesfälle				
					absolute	Häufigkeiten relative (%)	
AML-BFM-93, -98; AMLCG-92, -99 AMLSG HD-93, -98A	Creutzig et al. 2008 (Fortsetzung)	alle Studien, N = 1181					
		Altersgruppe (Jahre)					
		[0; 2[: 222/1181	[0; 2[
			Frühtod	ED < Tag 15	11/222	5,0	
				ED ≥ Tag 15–42	5/222	2,2	
			Tod in CCR ^h			2 (1)	
		[2; 13[: 463/1181	[2; 13[
			Frühtod	ED < Tag 15	10/463	2,2	
				ED ≥ Tag 15–42	7/463	1,5	
			Tod in CCR ^h			4 (1)	
		[13; 21[: 276/1181	[13; 21[:				
			Frühtod	ED < Tag 15	9/276	3,3	
		ED ≥ Tag 15–42	4/276	1,4			
	Tod in CCR ^h			5 (2)			
[21; 30[: 220/1181	[21; 30[:						
	Frühtod	ED < Tag 15	9/220	4,1			
		ED ≥ Tag 15–42	5/220	2,3			
	Tod in CCR ^h			6 (3)			

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): *Therapiebedingte Todesfälle* - Häufigkeiten

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl	therapiebedingte Todesfälle			
					Häufigkeiten absolute	relative (%)
AML-BFM-93	Creutzig et al. 2003 [171]	AML N = 471	Frühtod	ED ^a < Tag 15	25/471	5,3
				ED ^a ≥ 15	10/471	2,1
			Tod in PR ^b / NR ^c	NR < 150	14/471	3,0
				NR > 150	31/471	6,6
			Tod in CCR ^d	während / nach intensiver Chemotherapie	9/471	1,9
				während / nach Dauertherapie	2/471	0,4
				im Zusammenhang mit SZT ^e	7/471	1,5
	gesamt	98/471	20,8			
AML-BFM-93	Lehrnbecher et al. 2004 [172], grobe Mängel	AML N = 304	Tod durch Infektion während der intensiven Chemotherapie	während Induktion	11/304	n. g.
				HAM ⁱ bzw. Konsolidierung	9/304	n. g.
				gesamt	20/304	6,6

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): *Therapiebedingte Todesfälle* – Häufigkeiten

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulatio n / Anzahl	therapiebedingte Todesfälle			
					absolute	relative (%)
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2004 [173]	AML N = 901 -93: 471/901 (s. o.) -98: 430/901	nur Ergebnisse der AML-BFM-98; Ergebnisse AML-BFM-93-Studie s. o., Creutzig et al. 2003			
			Frühtod ^g	ED ^a < Tag 15	7/430	1,6
				ED ^a ≥ 15	7/430	1,6
			Tod ohne Remission	NR ^b < 150	6/430	1,4
			Tod in CCR ^d	während/ nach intensiver Chemotherapie	15/430	3,5
				während/ nach Dauertherapie	0/430	0
				im Zusammenhang mit SZT ^e	2/430	0,5
gesamt		37/430	8,6			
Tod bei NR ^c ≥ Tag 150		18	4,2			
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2006 [134]	AML -93: N = 471 -98: N = 473	Frühtod ^g	-93:	35	7,4
				-98:	15	3,2

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): *Therapiebedingte Todesfälle – Häufigkeiten*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl	therapiebedingte Todesfälle			
					absolute	Häufigkeiten relative (%)
AML-BFM-98	Lehrnbecher et al. 2007 [136]	AML, N = 317 kein G-CSF ^j : 156/317 G-CSF ^j : 161/317	Tod durch Infektion	ohne G-CSF ^j	5/156	n. g.
				mit G-CSF ^j	2/161	n. g.
NHL-BFM-90, -95	Seidemann et al. 1998 [174]	NHL, B-ALL N = 1192	Tod bei TLS ^k und / oder Nierenversagen	eingeschränkte Nierenfunktion	63/1192	5,3
				Tod vor Therapie	2/63	n. g.
				Tod durch Sepsis nach 1. Zyklus Chemotherapie	7/63	n. g.
				gesamt bei TLS	9/63	14
		Todesfälle ohne TLS ^k bzw. Nierenversagen	gesamt ohne TLS	4/231 ^l	n. g.	
a: early death (Frühtod) b: Progression c: Nonresponse d: kontinuierliche komplette Remission e: Stammzelltransplantation f: hier nur Ergebnisse für AML-BFM-93 und -98 g: Gesamtergebnis für therapiebedingte Todesfälle im Sinne von Frühtod angegeben						

(Fortsetzung)

Tabelle 78 (Fortsetzung): *Therapiebedingte Todesfälle – Häufigkeiten*

h: Tod in kontinuierlicher kompletter Remission als kumulative Inzidenz nach Kalbfleisch und Prentice (in % mit Standardfehler in Klammern)

i: Hochdosis-Cytarabin 3 g/m² alle 12 Stunden für 3 Tage und Mitoxantron 10 mg/m² an Tag 4 und Tag 5

j: Granulozytenkolonie-Wachstumsfaktor

k: Tumorlyse-Syndrom

l (Anmerkung): 4 von 231 Kindern (ohne Tumorlyse-Syndrom) mit Burkitt-Lymphom Stadium III oder IV bzw. B-ALL mit einem LDH-Level von < 500 U/l verstarben nach dem ersten Zyklus Chemotherapie.

5.3.3 Patientenrelevanter Endpunkt: *gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den patientenrelevanten Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nur wenige Studien identifiziert, die die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen, wie unter 4.1.1 definiert, beschrieben hatten. Auch hier fanden sich folglich Evidenzlücken.

Der Berichtsplan sah vor, nur Ergebnisse zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität*, die mit einem validierten Instrument erhoben wurden, in den Bericht aufzunehmen. Deshalb konnte nur 1 Publikation zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* berücksichtigt werden. Es handelt sich um eine Untersuchung von Patienten mit Kraniopharyngeomen [175]. In einem Vorher-nachher-Vergleich wurde die Funktionskapazität mit der Fertigkeitsskala Münster-Heidelberg (FMH) [210] erhoben.

Die Basiserhebung erfolgte im Median 4,5 Jahre nach der Erstdiagnose, und die zweite Untersuchung fand nach einem medianen Follow-up von 3,4 Jahren statt.

Die medianen Werte der FMH-Score-Basiserhebung lagen für Patienten, deren Kraniopharyngeom den Hypothalamus nicht geschädigt hatte, höher als bei Patienten, deren Hypothalamus vom Tumor geschädigt wurde. Bei der Nachuntersuchung lagen die medianen Werte des FMH-Scores weiter auseinander als bei der Erstuntersuchung. Die Streuung war zu beiden Zeitpunkten groß. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine Hypothalamusschädigung durch den Tumor die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Auf ein Benchmarking, d. h. einen internationalen Vergleich, musste verzichtet werden, weil sich in der Literaturrecherche zu diesem Endpunkt keine deutschen Publikationen fanden, die mit einem international validierten Instrument, z. B. dem PedsQL [211], durchgeführt worden waren. Außerdem fanden sich neben der zu diesem Endpunkt eingeschlossenen Studie nur noch weitere Publikationen derselben Autorengruppe. Sie hatten zwar die validierte Fertigkeitsskala Münster-Heidelberg (FMH) eingesetzt, die Publikationen wurden aber nicht in den Bericht aufgenommen, weil sie die Einschlusskriterien verletzten. Darüber hinaus wurden keine Studien, die den FMH international eingesetzt hatten und allen Einschlusskriterien und keinem Ausschlusskriterium entsprachen, identifiziert.

Im Folgenden wird die Publikation zur KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie [175] dargestellt.

Tabelle 79: *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei Patienten mit Kraniopharyngeom – FMH-Score

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl			FMH^a-Score Baseline (%)	FMH^a-Score bei Follow-up-Erhebung (%)
KRANIOPHARYNGEOM 2000	Müller et al. 2005 [175], grobe Mängel	Kraniopharyngeom N = 102	Hypothalamus betroffen	Median	45	45
				Range	[1; 90]	[2; 90]
			Hypothalamus nicht betroffen	Median	49	58
				Range	[25; 95]	[35; 98]
a: Fertigkeitsskala Münster-Heidelberg						

5.3.4 Patientenrelevanter Endpunkt: *Schmerzen*

Zu diesem patientenrelevanten Endpunkt fanden sich bei der systematischen Literaturrecherche weder kontrollierte noch nicht kontrollierte Kohortenstudien, die *Schmerzen* als Endpunkt bei Kindern mit den unter 4.1.1 beschriebenen Krankheitsbildern untersucht hätten. Hier bestehen folglich Evidenzlücken.

Da der Berichtsplan in diesem Fall vorsah, auch Querschnittstudien zu berücksichtigen, konnten 1 deutsche Publikation aus dem Jahr 2002 [176] sowie 1 schwedische aus dem Jahr 1996 [103] in den Bericht aufgenommen werden. Es handelt sich dabei um eine deutschlandweite Befragung der damals 76 pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Einrichtungen. Die Untersuchung erfolgte in den Jahren 1997 und 1998. Dabei wurde medizinisches Personal schriftlich zur Schmerzkontrolle bei krebskranken Kindern befragt. 91 % der Befragten gaben an, die Schmerzbehandlung nach dem WHO-Stufenschema durchzuführen. 87 % der Ärzte und Schwestern gaben an, therapiebedingte Schmerzen durch eine Mukositis oft oder sehr oft zu beobachten. Die Autoren deckten auch Defizite im Schmerzmanagement auf: Nur in wenigen Einrichtungen gab es schriftliche Standards zur Schmerzbehandlung bei invasiven Eingriffen oder für die postoperative Versorgung. Antiemetika und Laxantien wurden bei einer Opioidtherapie prophylaktisch nur wenig eingesetzt (39 % bzw. 12 %). Auch Lokalanästhetika (EMLA-Pflaster) vor Venenpunktionen wurden in Deutschland nur in 68 % genutzt.

Die o. g. Querschnittstudie wurde mit der deutschen Version eines in Schweden entwickelten und in einer Pilotphase getesteten Fragebogens durchgeführt. Ljungman et al. [103] waren 1994 der Frage des Schmerzmanagements in der pädiatrischen Onkologie in Schweden nachgegangen.

Die Arbeitsgruppe um Zernikow stellte ihre eigenen Ergebnisse den schwedischen tabellarisch gegenüber. Im Vergleich zu Schweden wurde in Deutschland deutlich häufiger das WHO-Stufenschema eingesetzt (91 % vs. 63 %). Schriftliche Richtlinien zur postoperativen Versorgung fanden sich in Schweden in 60 %, während in Deutschland weniger als 20 % angegeben wurden. In Schweden wurden Laxantien und Antiemetika bei einer Opioidtherapie noch seltener eingesetzt. EMLA-Pflaster wurde allerdings zu 100 % vor Punktionen genutzt.

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse für Deutschland findet sich in Tabelle 80. Der Vergleich mit Schweden wurde in Tabelle 81 dargestellt.

Tabelle 80: Schmerzmanagement in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland [176]

Versorgungsaspekte	Details	relative Häufigkeiten (%)
Art der Schmerzerhebung ^a	mündliche Schmerzanamnese	92
	Gesichterskalen	48
	systematische Verhaltensbeobachtung	37
	Analyse der Schmerzqualität	34
	Schmerztagebuch	31
	visuelle Analogskala	19
	schriftliche Schmerzanamnese	10
	Schmerzzeichnung	8
	Schmerztherapieberatung bei Bedarf	86
regelmäßige Schmerztherapieberatung	26	
Prinzipien der Schmerzbehandlung ^b	WHO-Stufenschema eingesetzt	91
	Opioide nach der Uhr verabreicht	60
	Opioide nach der Uhr verabreicht und bei Bedarf	26
	Opioide bei Bedarf	13
	Routineaufklärung über Wirkung / Nebenwirkungen vor Opioidtherapie	
	mündlich	91
	schriftlich	0
	mündlich und schriftlich	0
	frühe Routineinformation über Schmerz und Schmerzbehandlung	74
Annahme, es gäbe eine Maximaldosis für Opioide	9	
Häufigkeiten therapieassoziierter Schmerzen ^a	Schmerzen durch Mukositis	87
	abdominelle / anale Schmerzen	29
	abdominelle Schmerzen im Rahmen einer Gastritis	22
	Knochenschmerzen / neuropathische Schmerzen	18
a: Angaben von allen befragten Berufsgruppen		
b: Angaben der befragten Ärzte		

Tabelle 81: Schmerzmanagement in der pädiatrischen Hämato-Onkologie im Vergleich zu Schweden [103,176]

ausgewählte Versorgungsaspekte		relative Häufigkeiten (%)	
		deutsche Einrichtungen	schwedische Einrichtungen
Art der Schmerzerhebung ^a	visuelle Analogskala	19	31
	Gesichterskalen	48	23
	systematische Verhaltensbeobachtung	37	16
Prinzipien der Schmerzbehandlung ^b	WHO-Stufenschema eingesetzt	93 ^c	63
	Opioide nach der Uhr verabreicht bzw. nach der Uhr und bei Bedarf	86	67
	frühe Routineinformation über Schmerz und Schmerzbehandlung	74	51
	Pflaster mit Lokalanästhetika (EMLA [®]) ^d vor Venenpunktion	68	100
	Pflaster mit Lokalanästhetika ^d vor Punktion eines Portkatheters	56	89
	schriftliche Anweisungen für eine postoperative Schmerztherapie	20	60
	routinemäßige, prophylaktische Gabe von Laxantien bei Opioidtherapie	39	26
	routinemäßige, prophylaktische Gabe von Antiemetika bei Opioidtherapie	12	0
<p>a: Angaben von allen befragten Berufsgruppen</p> <p>b: Angaben der befragten Ärzte</p> <p>c: Angabe wird mit zwei verschiedenen Prozentzahlen in der Publikation genannt (91 % bzw. 93 %)</p> <p>d: In diesem Pflaster sind die Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain enthalten. Mithilfe des Pflasters wird die Haut betäubt, damit die Punktion möglichst schmerzfrei erfolgen kann.</p>			

5.3.5 Patientenrelevanter Endpunkt: *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Zu den *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* wurden 14 Publikationen, die allen Einschlusskriterien genügten und keinem Ausschlusskriterium entsprachen, in den Bericht aufgenommen. Da in den Publikationen verschiedene Langzeitfolgen beschrieben wurden, wurden sie im Bericht nach der Art der Langzeitfolge, z. B. Entwicklung von Zweittumoren, stratifiziert.

7 Publikationen zu Kindern mit ALL und 2 Artikel zu Patienten mit AML wurden in den Bericht aufgenommen. Zu Kindern mit NHL und diesem Endpunkt fanden sich keine Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. 3 Artikel wurden zu Patienten mit M. Hodgkin in den Bericht eingeschlossen. Zu Kindern mit Hirntumoren wurde 1 relevante Publikation identifiziert. Zur Häufigkeit von Zweittumoren bei Krebserkrankungen, basierend auf den Daten des Kinderkrebsregisters, wurde 1 weitere Publikation in den Bericht aufgenommen. Insgesamt ergab sich kein umfassendes Bild zu den *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*. Es fanden sich nur punktuelle Hinweise auf mögliche Probleme. Auch hier muss folglich von Evidenzlücken ausgegangen werden.

Auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Hirntumoren

HIT 91-Studie

Dörr et al. [177] stellten 1996 die Entwicklung des Körperwachstums und des Körpergewichts bei Kindern, die an einem Hirntumor erkrankt waren, dar. Alle Kinder waren in der HIT 91-Studie behandelt worden. In die Follow-up-Untersuchung wurden 77 Kinder eingeschlossen, aber im Verlauf der Zeit nahmen immer weniger Kinder an der Untersuchung teil. Das Längenwachstum wurde als Standard Deviation Score und das Körpergewicht als Weight-for-Height-Index gemessen. Während das Körperwachstum verringert war, nahm das relative Körpergewicht im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung kontinuierlich zu. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine auxologische und endokrine Nachsorge zur frühzeitigen Identifizierung von Spätfolgen sowie eine angemessene Behandlung erforderlich waren. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 82.

Zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Akute lymphoblastische Leukämie

Studien ALL-BFM-81, -83 und COALL-80, -82

Hertzberg et al. [178] untersuchten in den 90er-Jahren 115 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene neuropsychologisch nach Behandlung einer ALL. Patienten, die eine ZNS-Bestrahlung in Kombination mit einer Methotrexat-Behandlung erhalten hatten, wiesen ein höheres Risiko für morphologische ZNS-Veränderungen als andere Gruppen auf. Patienten, bei denen mit bildgebenden Verfahren solche Veränderungen diagnostiziert wurden, erreichten geringere Mittelwerte der neuropsychologischen Tests als Patienten ohne auffällige morphologische Befunde. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Studien ALL-BFM-81, -83

Überall et al. [179] prüften innerhalb der o. g. Studien die Intelligenz von 110 ALL-Überlebenden. Alle waren nach den Protokollen der ALL-BFM-Studien behandelt worden. Die Autoren gaben an, dass ihre Patienten bei den meisten neuropsychologischen Tests eher besser als die allgemeine Bevölkerung waren. Allerdings nahmen von 250 Langzeitüberlebenden nur 163 an der Untersuchung teil, wobei 53 von 163 Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen wurden.

Akute myeloische Leukämie

AML-BFM-87-Studie

Reinhardt et al. [180] analysierten 2002 die neuropsychologischen Folgen einer prophylaktischen ZNS-Bestrahlung bei 85 Kindern mit AML. Alle Kinder waren nach dem Protokoll der o. g. Studie behandelt worden. Beim Intelligenztest fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit einer primären ZNS-Beteiligung, Patienten mit einer prophylaktischen ZNS-Bestrahlung und Kindern ohne ZNS-Bestrahlung. Der Konzentrationsleistungstest (d2-Test) zeigte bei bestrahlten Kindern geringere mediane Werte als bei nicht bestrahlten Kindern. Kinder mit primärer ZNS-Beteiligung wiesen im d2-Test geringere mediane Werte auf als Patienten ohne primäre ZNS-Beteiligung, und zwar unabhängig von einer ZNS-Bestrahlung. Da die Publikation Mängel aufwies, sollten die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Eine detaillierte Ergebnisbeschreibung findet sich in Tabelle 83.

Endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Morbus Hodgkin

(DAL-)HD-90-Studie

Gerres et al. [181] beschrieben bei einer kleinen Gruppe männlicher Überlebender in erster kompletter Remission die Pubertätsentwicklung stellvertretend für die Fertilität. Es handelte sich um eine Untersuchung von 46 Patienten nach Behandlung eines M. Hodgkin und 37 gesunden Kontrollen. Da es sich um sehr junge Männer (im Mittel 17 Jahre alt) handelte, wurde auf Surrogatparameter zurückgegriffen. Die Autoren gaben an, dass die Pubertätsentwicklung der Hodgkin-Patienten normal oder allenfalls leicht verzögert war. Der Testosteronspiegel war im Vergleich zu den Kontrollen etwas höher. Der FSH- und der LH-Spiegel¹⁷ waren basal meistens normal. In Abhängigkeit von der applizierten Chemotherapie wichen bei einigen Patienten die Spiegel nach Stimulation um mehr als 2 Standardabweichungen ab. Die Autoren sahen darin die Gefahr einer Infertilität. Es handelte sich bei dieser Untersuchung allerdings um eine hochselektive Gruppe, sodass die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten.

Eine detaillierte Ergebnisbeschreibung findet sich in Tabelle 84 und Tabelle 85.

Kardiale Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Akute myeloische Leukämie

Studien AML-BFM-93, -98

Creutzig et al. [182] analysierten im Rahmen der o. g. Studien kardiale Langzeitfolgen nach Behandlung einer AML mit Anthrazyklinen. 38 von 885 Patienten (4,3 %) entwickelten eine frühe Kardiomyopathie, darunter 14 Kinder, deren Kardiomyopathie klinisch manifest wurde. 16 von 547 Patienten wiesen eine späte Kardiotoxizität auf. Darunter waren 9 klinisch manifest. Die Autoren bewerteten die Häufigkeit einer Kardiotoxizität in den AML-BFM-Studien als gering.

Eine detaillierte Ergebnisbeschreibung findet sich in Tabelle 86.

¹⁷ FSH steht für follikelstimulierendes Hormon und LH für luteinisierendes Hormon.

Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle

Akute lymphoblastische Leukämie

Studien ALL-BFM-81, -83

Dördelmann et al. [106] untersuchten bei 191 Jungen mit Standardrisiko-ALL die Rezidivhäufigkeit, insbesondere für testikuläre Rückfälle. In Abhängigkeit von der Therapie (ZNS-Bestrahlung nach der Induktionsphase oder Methotrexat in mittlerer Dosierung während der Konsolidierungsphase) betrug die kumulative Inzidenz für alle Rückfälle 23,3 % bzw. 32,4 %. Die mediane Beobachtungszeit betrug mehr als 10 Jahre. Die Häufigkeit isolierter testikulärer Rückfälle wurde durch die Methotrexatgabe im Vergleich zur anderen Therapiegruppe ungefähr halbiert.

ALL-BFM-90-Studie

Schrappe et al. [110] berichteten Krankheitsrückfälle von Überlebenden einer ALL. In die Untersuchung wurden 2178 Patienten eingeschlossen. Insgesamt betrug die Häufigkeit von Rezidiven nach 6 Jahren 17,7 %. Die Häufigkeit verschiedener isolierter Organrückfälle und kombinierter Rückfälle lag zwischen 0,2 % und 11,9 %.

ALL-BFM-95-Studie

Bürger et al. [114] untersuchten die Häufigkeit von isolierten und kombinierten ZNS-Rückfällen bei Kindern mit ALL in Abhängigkeit vom ZNS-Befund bei Erstdiagnose. Insgesamt traten bei 269 von 2012 Kindern Rezidive auf. Darunter waren 71 Rückfälle mit ZNS-Beteiligung. Diese verteilten sich auf 33 isolierte ZNS-Rezidive und 38 kombinierte Knochenmark- und ZNS-Rückfälle. 198 Rezidive traten an anderer Stelle auf. Die kumulative Inzidenz reichte von 0 bis 0,35, dabei wurde der Beobachtungszeitraum nicht angegeben. (Da das ereignisfreie Überleben in dieser Publikation als 5-Jahres-EFS angegeben wurde, kann angenommen werden, dass der Beobachtungszeitraum für die kumulative Inzidenz der Rückfälle ebenso 5 Jahre betrug.) Im Vergleich zu Kindern ohne ZNS-Befall bei Erstdiagnose erlitten Kinder mit mehr als 5 Blasten/ μ l in der Liquorprobe ungefähr doppelt so häufig ein Rezidiv (0,17 vs. 0,35).

ALL-Rez-BFM-Studien

Borgmann et al. [118] analysierten die Häufigkeit von Rückfällen nach dem ersten Rezidiv bei Patienten mit ALL. Insgesamt wurden 1376 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. 734 weitere Rückfälle traten auf. Die mediane Beobachtungszeit betrug 13,1 Jahre. In Abhängigkeit von der Therapie unterschied sich die Häufigkeit von Rückfällen.

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 87.

Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren

In allen Publikationen zu diesem Endpunkt, die die kumulative Inzidenz von Zweittumoren angaben, war diese nach der von Kalbfleisch und Prentice [212] beschriebenen Methode berechnet worden.

Morbus Hodgkin

Studien DAL-HD-78, -82, -85 und -87

Die Häufigkeit von Zweittumoren wurde bei 667 Überlebenden eines M. Hodgkin von Schellong et al. [183] dargestellt. Die kumulative Inzidenz nach 10 Jahren lag bei 1,6 % und nach 15 Jahren bei 2,9 %. Das SIR für einen malignen hämatologischen Zweittumor bei Überlebenden eines M. Hodgkin wurde mit 122 angegeben. Obwohl die relative Häufigkeit eines Zweittumors unter 3 % lag, war das Risiko, an einer AML oder einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) zu erkranken, im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung sehr hoch.

Studien DAL-HD-78, -82, -85, -87 und -90

Schellong et al. [184] untersuchten die Häufigkeit von Zweittumoren bei 1245 Überlebenden eines M. Hodgkin nach 22 Jahren. Insgesamt betrug die kumulative Inzidenz 11 %. Die kumulative Inzidenz für solide Tumoren war höher als die für Leukämien oder NHL (10 % vs. 0,6 % bzw. 0,8 %).

Akute lymphoblastische Leukämie

Studien ALL-BFM-79, -81, -83, -86 und -90

Löning et al. [185] berichteten die Häufigkeit von Zweittumoren für 5006 Patienten, die wegen einer Precursor-B-ALL oder einer T-ALL behandelt worden waren. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur zweiten Diagnose betrug 6 Jahre. Insgesamt waren 52 Zweittumoren aufgetreten. Die kumulative Inzidenz lag nach 5 Jahren bei 0,5 % und stieg nach 15 Jahren auf 1,5 % an. Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung war das Risiko, an einem zweiten Tumor zu erkranken, deutlich erhöht (SIR = 14,1).

ALL-Rez-BFM-Studien

Borgmann et al. [118] analysierten die Häufigkeit von Zweittumoren bei Überlebenden einer ALL nach dem ersten Rezidiv. In den ALL-Rez-BFM-Studien waren 1376 Patienten behandelt worden. Bei 622 Überlebenden traten 21 Zweitmalignome auf. Die mediane Zeit von der Ersterkrankung bis zur Diagnose des Zweittumors betrug 4,9 Jahre. In Abhängigkeit von der Dosis der kraniellen Bestrahlung oder der Chemotherapie (Zytostatikum und

Dosierung) oder einer Stammzelltransplantation betragen die kumulativen Inzidenzen für einen Zweittumor nach 15 Jahren zwischen 0,58 % und 4,12 %.

Alle Krebserkrankungen (C00-C96)

Kinderkrebsregister

Westermeier et al. [186] beschrieben die Häufigkeit von Zweittumoren, basierend auf den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters. 20 388 Kinder wurden in die Auswertung eingeschlossen. 127 Zweittumoren traten auf. Dabei handelte es sich um Leukämien, maligne Lymphome und solide Tumoren. Bezogen auf alle primären Leukämien lag das absolute Exzessrisiko, an einem Zweittumor zu erkranken, bei 137,2 pro 100 000. Für primäre maligne Lymphome lag der Wert bei 138,2 pro 100 000 und für primäre Hirntumoren bei 204,1 pro 100 000. Das SIR für einen Zweittumor lag in Abhängigkeit vom Primärtumor zwischen 10,6 und 18,3. Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung bestand für Kinder und Jugendliche nach einer Krebserkrankung ein erhebliches Risiko, erneut an einem Tumor zu erkranken. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 88.

Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle

Morbus Hodgkin

Studien DAL-HD-78, -82, -85, -87 und -90

Schellong et al. [184] untersuchten bei 1245 Überlebenden der o. g. Studien Todesfälle. Insgesamt wurden nach 10 bis 21,8 Jahren Beobachtungsdauer 66 Todesfälle gezählt. Unter den Todesursachen fanden sich Zweittumoren, Rezidive, Infektionen, Myokardinfarkte und Unfälle.

Akute lymphoblastische Leukämie

ALL-BFM-90-Studie

Schrappe et al. [110] berichteten die Häufigkeit von Todesfällen bei Kindern mit ALL in erster Remission. 34 von 2178 Patienten verstarben in dieser Krankheitsphase. Darunter fanden sich folgende Todesursachen: 19 tödliche Infektionen, 5 schwere Blutungen während der Induktionsphase, 5 Organversagen. 1 Patient verstarb zu Hause, die Ursache blieb ungeklärt. 26 von diesen 30 Todesfällen ereigneten sich innerhalb von 12 Monaten nach der Diagnosestellung. 4 weitere Todesfälle standen im Zusammenhang mit einer Knochenmarktransplantation.

ALL-Rez-BFM-Studien

Borgmann et al. [118] berichteten die Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit von der Krankheitsphase und der Therapie. Insgesamt wurden 1376 Kinder mit rezidivierter ALL in den o. g. Studien behandelt. In zweiter kompletter Remission verstarben 95 Patienten, nach dem zweiten Rezidiv waren es 626 Personen. 71 von 1007 Patienten, die Cyclophosphamid erhalten hatten, verstarben in zweiter kompletter Remission. 60 von 964 Patienten, die Etoposid erhalten hatten, verstarben. 449 von 870 Patienten ohne Stammzelltransplantation verstarben. 272 von 490 Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, verstarben. Eine detaillierte Ergebnisbeschreibung findet sich in Tabelle 89.

Zusammenfassend ergab sich folgendes Bild:

- Bei Kindern mit Hirntumoren gab es Hinweise auf Wachstumsstörungen.
- Kinder mit ALL und morphologischen ZNS-Veränderungen nach der Behandlung hatten schlechtere Ergebnisse im Intelligenztest als Kinder ohne solche Veränderungen.
- Kinder mit AML wiesen nach der Behandlung Konzentrationsschwierigkeiten im d2-Test auf.
- Für junge Männer nach Behandlung eines M. Hodgkin fanden sich Hinweise auf Fertilitätsstörungen.
- Kinder mit AML zeigten nach Behandlung in den TOS AML-BFM-93 und-98 selten eine Kardiomyopathie (< 5 %).
- Die kumulative Inzidenz für Rückfälle bei Kindern mit ALL verringerte sich im zeitlichen Verlauf der ALL-BFM-Studien von 1981 bis 1995. Sie reichte in der ALL-BFM-95-Studie von 0 bis 0,35. In der ALL-BFM-Rez-Studie erlitten mehr als 50 % der Kinder einen Rückfall.
- Kinder, die an Krebs erkrankt waren, wiesen ein hohes Risiko auf, einen Zweittumor zu entwickeln.
- Nach einer Beobachtungszeit von mehr als 20 Jahren waren 66 von 1245 Patienten nach Behandlung eines M. Hodgkin verstorben. In der TOS ALL-BMF-90 verstarben 34 von 2178 Kindern in erster Remission. In der ALL-BFM-Rez-Studie verstarben in zweiter kompletter Remission 95 Patienten und nach dem zweiten Rezidiv 626 Personen von insgesamt 1376 Patienten.

Bei den Langzeitbeobachtungen handelte es sich zum Teil um hochselektive (deutsche) Patientengruppen. Für die Studien von Gerres et al. 1998 [181] und Dörr et al. 1996 [177] wurde deshalb auf eine Recherche zum Benchmarking verzichtet.

Auf ein Benchmarking zum Endpunkt *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* wurde verzichtet, weil sich bei der gezielten Recherche nach vergleichbaren internationalen Studien zu den vorliegenden deutschen Untersuchungen keine passenden fanden.

Tabelle 82: Auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	auxologische Langzeitfolgen: Längenwachstum, Entwicklung des Körpergewichts ggf. Straten
HIT 91	Dörr et al. 1996 [177], grobe Mängel	Hirntumoren N = 133 122/133 ^f	Entwicklung des Längenwachstums Zeitpunkt der auxologischen Untersuchung Werte als SDS ^a
		77/77	Kinder ≤ 10 Jahre bei ED ^b : Diagnosestellung 0,32 ± 0,93
		77/77	nach Therapieende -0,20 ± 0,89
		71/77	0,5 Jahre ^c -0,45 ± 0,90
		54/77	1 Jahre ^c -0,57 ± 0,97
		46/77	1,5 Jahre ^c -0,65 ± 0,92
		31/77	2 Jahre ^c -0,67 ± 1,09
		22/77	2,5 Jahre ^c -0,62 ± 0,99
		16/77	3 Jahre ^c -0,75 ± 1,22
		45/56	Kinder > 10 Jahre bei ED ^b : Diagnosestellung 0,24 ± 1,05
		45/56	nach Therapieende -0,09 ± 0,97
		41/56	0,5 Jahre ^c -0,21 ± 0,95
		33/56	1 Jahre ^c -0,32 ± 0,99
		30/56	1,5 Jahre ^c -0,42 ± 0,99
		29/56	2 Jahre ^c -0,43 ± 1,00
		22/56	2,5 Jahre ^c -0,44 ± 0,94
		14/56	3 Jahre ^c -0,62 ± 0,83

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): *Auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	auxologische Langzeitfolgen: Längenwachstum, Entwicklung des Körpergewichts			
			ggf. Straten			
HIT 91	Dörr et al. 1996 (Fortsetzung)	Hirntumoren 124/133 ^s	Entwicklung des Körpergewichts			
				Zeitpunkt der auxologischen Untersuchung	WFH-Index (%) ^d als Mittelwert ± SD ^e	
			75/77	Kinder ≤ 10 Jahre bei ED ^b :	Diagnosestellung	99,9 ± 12,9
			75/77		nach Therapieende	100,6 ± 13,9
			68/77		0,5 Jahre ^c	102,6 ± 11,9
			53/77		1 Jahre ^c	103,6 ± 12,3
			46/77		1,5 Jahre ^c	106,9 ± 13,4
			30/77		2 Jahre ^c	106,3 ± 14,3
			20/77		2,5 Jahre ^c	107,8 ± 15,3
			13/77	3 Jahre ^c	110,5 ± 14,9	
			49/56	Kinder > 10 Jahre bei ED ^b :	Diagnosestellung	102,4 ± 16,9
			49/56		nach Therapieende	100,8 ± 19,9
			47/56		0,5 Jahre ^c	101,6 ± 19,4
			34/56		1 Jahre ^c	105,9 ± 17,2
			30/56		1,5 Jahre ^c	107,1 ± 17,2
			28/56		2 Jahre ^c	107,4 ± 16,8
			22/56		2,5 Jahre ^c	109,6 ± 15,9
			14/56	3 Jahre ^c	119,8 ± 17,9	

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): *Auxologische Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

- a: Standard Deviation Score nach Prader et al. 1989 [213], $SDS = \text{Ist-Größe} - \text{Soll-Größe}$ (= 50. Perzentile der Norm), geteilt durch die einfache Standardabweichung für den Sollwert, bezogen auf das chronologische Alter
- b: Erstdiagnose
- c: Zeitpunkt jeweils nach Therapieende
- d: Weight-for-Height-Index, relatives Körpergewicht in Relation zur Körperhöhe gegeben als Mittelwert \pm SD (%) nach Prader et al. 1989[213]
- e: Standardabweichung
- f: Für 122 von 133 Kindern wurde das Längenwachstum ausgewertet, 11 Werte fehlten bereits bei der Basiserhebung.
- g: Für 124 von 133 Kindern wurde die Entwicklung des Körpergewichts ausgewertet, 9 Werte fehlten bereits bei der Basiserhebung.

Tabelle 83: Zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie		
			ggf. Straten	neuropsychologische Testverfahren	
ALL-BFM-81, -83 und COALL-80, -82	Hertzberg et al. 1997 [178], grobe Mängel	ALL		Mittelwert ± SD ^a	Mittelwert ± SD ^a einer Normbevölkerung
		N = 115		d2-Test ^b (%)	50 ± 34
		55/115	keine Auffälligkeiten ^c bei CCT ^d bzw. MRT ^e	56,95 ± 30,31	
		60/115	Auffällige Befunde ^c bei CCT ^d bzw. MRT ^e	45,40 ± 28,89	
				d2-Test ^b (%)	50 ± 34
		94/115	keine hypodense Areale ^c	53,63 ± 30,00	
		21/115	hypodense Areale ^c	38,86 ± 30,58	
				Culture Fair Test (IQS) ^f	100 ± 15
		94/115	keine hypodense Areale ^c	103,05 ± 13,73	
		21/115	hypodense Areale ^c	95,9 ± 13,73	
		FD (Calculated Kaufman Factor) ^g	100 ± 15		
94/115	keine hypodense Areale ^c	101,63 ± 13,55			
21/115	hypodense Areale ^c	94,76 ± 13,99			

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie	
			ggf. Straten	
ALL-BFM-81, -83	Überall et al. 1997 [179]	ALL N = 110	neuropsychologische Testverfahren Mittelwert ± SD ^a Mittelwert ± SD ^a einer Normbevölkerung	
			Full Scale – IQ ^h :	104,7 ± 15,9 100 ± 15
			<i>Verbal – IQⁱ</i>	
			Information:	10,0 ± 2,7 n. g.
			Comprehension:	10,9 ± 3,2 n. g.
			Arithmetics:	9,6 ± 2,8 10 ± 3 (siehe Hertzberg et al. 1997 [178])
			Similarities:	11,3 ± 2,9 n. g.
			Vocabulary:	10,4 ± 2,9 n. g.
			Digit span:	11,2 ± 3,0 n. g.
			<i>Performance – IQ^j</i>	
			Coding:	10,6 ± 2,9 n. g.
			Picture Completion:	9,6 ± 3,4 10 ± 3 (siehe Hertzberg et al. 1997 [178])
			Picture arrangement:	10,1 ± 3,2 n. g.
			Block design:	10,4 ± 3,3 n. g.
			Object assembly:	11,0 ± 2,8 n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie	
			ggf. Straten	
ALL-BFM-81, -83	Überall et al. 1997 (Fortsetzung)	ALL N = 110	neuropsychologische Testverfahren	
			Mittelwert ± SD ^a	Mittelwert ± SD ^a einer Normbevölkerung:
			<i>Kaufman Factor</i>	
			verbal comprehension: 21,7 ± 5,4	n. g.
			perceptual organization: 20,5 ± 5,5	n. g.
			freedom of distractibility: 21,7 ± 5,5	100 ± 15
			CFT ^k (%): 53,3 ± 26,2	n. g.
			d2 – Test ^b (%): 52,1 ± 30,5	50 ± 34
			RFT ^l (%): 26,6 ± 27,1	50 ± 34

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie				
			ggf. Straten				
AML-BFM-87	Reinhardt et al. 2002 [180], grobe Mängel	AML N = 85	neuropsychologische Testverfahren				
			d2-Test ^b (Perzentilen)				
				Anzahl	Median	Range	
			53 Kinder ohne ZNS-Beteiligung, Rezidiv oder SZT ^m	prophylaktische Bestrahlung	n = 34	41.	[6.; 99.]
				keine Bestrahlung	n = 14	59.	[6.; 97.]
			32 Kinder mit primärer ZNS-Beteiligung	therapeutische Bestrahlung	n = 15	24.	[6.; 90.]
				keine Bestrahlung	n = 7	29.	[9.; 99.]
			Progressiver Matrizen-Test nach Raven ⁿ :				
				Anzahl	Median	Range	
			53 Kinder ohne ZNS-Beteiligung, Rezidiv oder SZT ^m	prophylaktische Bestrahlung	n = 38	101	[72; 131]
	keine Bestrahlung	n = 15	96	[67; 116]			
32 Kinder mit primärer ZNS-Beteiligung	therapeutische Bestrahlung	n = 20	101	[74; 121]			
	keine Bestrahlung	n = 11	98	[74; 116]			

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Zentralnervöse Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

a: Standardabweichung

b: d2-Konzentrationstest, für Kinder validiertes Instrument, angegeben: Mittelwert \pm Standardabweichung

c: Zu „Auffälligkeiten“ in der bildgebenden Diagnostik berichten die Autoren Folgendes: “The qualitative assessment of MRI and CCT scans were performed by W. J. Huk, who had no prior information about the individual histories of the presented cases. Pathologic criteria were: widening of the sulci (WS) or ventricles (WV), findings believed to indicate cerebral atrophy; low-density areas (LDA) in CCT scans or hyperintense areas in MRI, respectively, in the white matter, suspect for leucoencephalopathy; high-density (HDA) in CCT scans or hypotense areas in MRI, respectively, and calcifications (CALC) in CCT scans as indicator for calcified focal brain necrosis; grey matter changes (GMC) as a further possible sign for brain necrosis. MRI and CCT were classified as normal if they showed no evidence of any of these findings and no other morphological abnormality.”

d: kraniale Computer-Tomographie

e: Magnet-Resonanz-Tomographie

f: Intelligence Quotient Score des Culture Fair Tests

g: k Freedom of Distractibility (Calculated Kaufman Factor)

h: Intelligenzquotient, gemessen mit den deutschen Versionen des Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised bzw. des Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, je nach Alter des Patienten

i: Subtest der unter „h“ beschriebenen Instrumente

j: weiterer Subtest der unter „h“ beschriebenen Instrumente

k: Culture Fair Test

l: Recurring Figures Test

m: Stammzelltransplantation

n: Test zur sprachfreien Erfassung der Intelligenz

Tabelle 84: Endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie (1)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie		
			ggf. Straten		
DAL-HD-90	Gerres et al. 1998 [181], grobe Mängel	M. Hodgkin, nur junge Männer, N = 46 gesunde Kontrollen, N = 37	testikuläre Funktion		
				Patienten	Kontrollen
				Alter Mittelwert ± SD ^a bei (Follow-up-)Untersuchung und Anzahl (N)	
			Tanner-Stadium		
			3 und 4	16,3 ± 0,9 (15)	14,2 ± 0,7 (26)
			5 und 6	17,6 ± 1,6 (26)	16,1 ± 2,2 (11)
			n. g. ^b	18,0 ± 2,0 (5)	-
				testikuläres Volumen (ml) bei (Follow-up-)Untersuchung und Anzahl (N)	
			3 und 4	13,5 ± 3,3 (15)	14,5 ± 4,7 (26)
			5 und 6	18,4 ± 5,2 (26)	18,2 ± 4,7 (11)
n. g. ^b	n. g.	-			
	Testosteron (nmol/l) ^c und Anzahl (N)				
3 und 4	12,18 ± 5,53 (14)	10,45 ± 6,25 (26)			
5 und 6	15,10 ± 6,20 (32)	10,96 ± 4,81 (11)			
a: Standardabweichung b: Für 5 junge Männer wurden die Tanner-Stadien wegen fehlender Angaben geschätzt. c: Hormonspiegelmessung im venösen Blut					

Tabelle 85: Endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie (2)

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	ggf. Straten	endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie							
				Chemotherapie	Patienten (N)	FSH-Spiegel ^a (U/l) (Mittelwert ± SD ^b) basal und nach Stimulation					
						basal	nach 25 Minuten	nach 45 Minuten			
DAL-HD-90	Gerres et al. 1998 (Fortsetzung)	M. Hodgkin, nur junge Männer, N = 46 gesunde Kontrollen, N = 37	3 und 4	Tanner-Stadium	Chemotherapie						
						5 und 6					

(Fortsetzung)

Tabelle 85 (Fortsetzung): *Endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie (2)*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	ggf. Straten	endokrine Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie							
				Chemotherapie	Patienten (N)	LH-Spiegel ^f (U/l) (Mittelwert ± SD ^b) basal und nach Stimulation	basal	nach 25 Minuten	nach 45 Minuten		
DAL-HD-90 (Fortsetzung)	Gerres et al. 1998 (Fortsetzung)	M. Hodgkin, nur junge Männer, N = 46 gesunde Kontrollen, N = 37	3 und 4	2 OEPA ^c	7/46	2,31 ± 1,58	16,99 ± 10,09	13,80 ± 8,19			
				2 OEPA ^c /2 COPP ^d	2/46	4,5 ^e 2,6 ^e	22,4 ^e 17,9 ^e	18,1 ^e 17,9 ^e			
				2 OEPA ^c /4 COPP ^d	5/46	1,84 ± 1,01	26,76 ± 13,81	23,58 ± 11,76			
				Kontrolle	26/37	4,83 ± 2,58	17,31 ± 8,71	12,99 ± 7,36			
			5 und 6	2 OEPA ^c	20/46	3,03 ± 2,10	20,42 ± 10,09	17,61 ± 8,39			
				2 OEPA ^c /2 COPP ^d	6/46	3,27 ± 1,90	52,28 ± 29,91	51,25 ± 24,08			
				2 OEPA ^c /4 COPP ^d	6/46	4,18 ± 3,80	30,93 ± 14,98	19,58 ± 4,36			
				Kontrolle	11/37	5,48 ± 2,35	17,28 ± 3,99	13,56 ± 2,98			
			a: Follikelstimulierendes Hormon b: Standardabweichung c: Vincristin, Etoposid, Prednison, Doxorubicin d: Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison e: einzelner Messwert angegeben f: luteinisierendes Hormon								

Tabelle 86: Kardiale *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	kardiale Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: nach Anthrazyklingabe ggf. Straten			
AML-BFM-93, -98	Creutzig et al. 2007 [182]	AML N = 1207	Häufigkeit der Kardiotoxizität nach Anthrazyklingabe medianes Follow-up von 5,3 Jahren nach Diagnose			
		N = 885/1207 ^{b,d}	frühe Kardiotoxizität	Kardiomyopathie	absolute Häufigkeit	CI (%) ± SE (%) ^a
				klinische	14/885	n. g.
				subklinische	24/885	n. g.
				gesamt	38/885	n. g.
		N = 547/1207 ^{c,d}	späte Kardiotoxizität	klinische	9/547	2,5 ± 1
				subklinische	7/547	n. g.
				gesamt	16/547	5 ± 1
<p>a: kumulative Inzidenz ± Standardfehler in Prozent</p> <p>b: Anzahl der Patienten, für die Daten zur Beurteilung der frühen Kardiotoxizität verfügbar waren</p> <p>c: Anzahl der Patienten, für die Daten zur Beurteilung der späten Kardiotoxizität verfügbar waren</p> <p>d: Ein Teil der Patienten ging in beide Auswertungen (frühe und späte Kardiotoxizität) ein.</p>						

Tabelle 87: Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle				
			ggf. Straten	Häufigkeit von Rückfällen mediane Beobachtungszeit > 10 Jahre			
				Anzahl (n) ^o	kumulative Inzidenz (%)	95 %-KI ^a (%)	
ALL-BFM-81, -83, -86	Dördelmann et al. 1998 [106]	ALL / Jungen N = 191	SR-A ^b	alle Rückfälle:	n = 20	23,3	n. g.
				Testes beteiligt	n = 7	8,0	n. g.
				nur Testes	n = 6	7,0	[2,3; 13]
				Testes kombiniert	n = 1	1,0	n. g.
		SR-B ^c : 105/191	SR-B ^c	alle Rückfälle:	n = 34	32,4	n. g.
				Testes beteiligt	n = 4	3,8	n. g.
				nur Testes	n = 3	2,9	[0; 6,7]
				Testes kombiniert	n = 1	1,0	n. g.
ALL-BFM-90	Schrappe et al. 2000 [110]	ALL N = 2178	Häufigkeiten nach 6 Jahren				
					absolut (n) ^o	relativ (%)	
			alle Rückfälle		n = 385	17,7	
			isolierter Knochenmark-Rückfall		n = 259	11,9	
			isolierter ZNS-Rückfall		n = 22	1,0	
			isolierter Testes-Rückfall		n = 17	0,8	
andere isolierte Rückfälle		n = 5	0,2				

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle						
			ggf. Straten				absolut (n) ^o	relativ (%)	
ALL-BFM-90	Schrapppe et al. 2000 (Fortsetzung)	ALL N = 2178	Häufigkeiten ^g nach 6 Jahren						
						n = 42	1,9		
						n = 12	0,6		
						n = 28	1,3		
ALL-BFM-95	Bürger et al. 2003 [114]	ALL N = 2012	absolute Häufigkeitenvon Rückfällen stratifiziert nach ZNS-Status bei Erstdiagnose und kumulative Inzidenz für Rückfälle in Klammern (Zeitraum n. g., wahrscheinlich 5 Jahre wie für EFS ⁱ)						
			Alle N = 2012	CNS1 ^j N = 1605	CNS2 ^k N = 103	CNS3 ^l N = 58	TLP- ^m N = 111	TLP+ ⁿ N = 135	
			alle Rückfälle	269 (0,17)	203 (0,17)	15 (0,17)	16 (0,35)	12 (0,12)	23 (0,20)
			Rückfälle mit ZNS-Beteiligung	71 (0,043)	44 (0,035)	8 (0,10)	7 (0,13)	2 (0,02)	10 (0,08)
			isolierte ZNS- Rückfälle	33 (n. g.)	22 (n. g.)	4 (n. g.)	2 (n. g.)	1 (n. g.)	4 (n. g.)
			Knochenmark- u. ZNS-Rückfälle	38 (n. g.)	22 (n. g.)	4 (n. g.)	5 (n. g.)	1 (n. g.)	6 (n. g.)
			andere Rückfälle	198 (0,131)	159 (0,134)	7 (0,07)	9 (0,22)	10 (0,10)	13 (0,12)

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle ggf. Straten	Häufigkeiten ^h mediane Beobachtungszeit von 13,1 Jahren	
				absolut	relativ (%)
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL			
		N = 1376	Rückfall nach Rezidivbehandlung	734/1376	53
		N = 184	kumulative Dosis der CY ^d \geq 3000 mg/m ² KOF	zweites Rezidiv: 80/184	n. g.
		N = 823	kumulative Dosis der CY ^d $<$ 3000 mg/m ² KOF	zweites Rezidiv: 444/823	n. g.
		N = 438	kumulative Dosis der VP16 ^e $>$ 0 mg/m ² KOF	zweites Rezidiv: 212/438	n. g.
		N = 526	kumulative Dosis der VP16 ^e = 0 mg/m ² KOF	zweites Rezidiv: 296/526	n. g.
		N = 490	SZT ^f	Rezidiv: n. g.	n. g.
		N = 870	keine SZT ^f	Rezidiv: n. g.	n. g.

a: 95 %-Konfidenzintervall
b: Behandlungsgruppe mit Standardrisiko-ALL, die eine kranielle Bestrahlung erhielt
c: Behandlungsgruppe mit Standardrisiko-ALL, die statt einer kraniellen Bestrahlung eine Chemotherapie mit Methotrexat in mittlerer Dosis erhielt
d: Cyclophosphamid
e: Etoposid
f: Stammzelltransplantation
g: Die Studie wurde von 1990 bis 1995 durchgeführt, die letzte Aktualisierung der Daten vor der Auswertung erfolgte 1998.
h: Die Studie wurde von 1983 bis 2001 durchgeführt, die letzte Aktualisierung der Daten vor der Auswertung erfolgte 2006.

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Rückfälle

i: ereignisfreies Überleben (event-free survival)
j: nichttraumatische Punktion, keine leukämischen Blasten (nach der Zentrifugation) in Liquorprobe
k: nichttraumatische Punktion, ≤ 5 leukämische Blasten/ μl in Liquorprobe
l: nichttraumatische Punktion, > 5 leukämische Blasten/ μl in Liquorprobe
m: traumatische Punktion, keine leukämischen Blasten/ μl in Liquorprobe
n: traumatische Punktion, leukämische Blasten/ μl in Liquorprobe
o: Anzahl der Rückfälle

Tabelle 88: Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren		
			ggf. Straten		
DAL-HD-78, -82, -85, -87	Schellong et al. 1997 [183]	M. Hodgkin N = 667	Zweittumoren		
			kumulatives Risiko (%)	95 %-KI ^a (%)	
		N = 10/667 ^b	alle Zweittumoren		
			nach 10 Jahren	1,6	[0,5; 2,7]
		5/10	nach 15 Jahren	2,9	[0,8; 4,9]
			AML / MDS ^c als Zweittumor		
		5/10	nach 10 Jahren	0,7	[0,0; 1,4]
			nach 15 Jahren	1,1	[0,0; 2,2]
		5/10	solide Tumoren als Zweittumor		
			nach 10 Jahren	0,9	[0,0; 1,8]
nach 15 Jahren	1,7	[0,0; 3,5]			
DAL-HD-78, -82, -85, -87,-90	Schellong et al. 2004 [184]	M. Hodgkin N = 1245	kumulative Inzidenz für einen Zweittumor nach 22 Jahren		
			Art des Zweittumors	absolute Häufigkeit	CI ± SE ^f
			Leukämien	6/1245	0,006 ± 0,003
			Non-Hodgkin-Lymphome	4/1245	0,008 ± 0,005
			solide Tumoren	36/1245	0,10 ± 0,02
alle Zweittumoren	46/1245	0,11 ± 0,02			
			SIR ^d		
			AML / MDS	122 [36; 254]	

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren ggf. Straten
ALL-BFM-79, -81, - 83, -86, -90	Löning et al. 2000 [185]	Precursor-B- oder T-ALL, N = 5006 ^o	absolute Häufigkeit von Zweittumoren: n = 52/5006 ^o mediane Zeit zwischen Erst- und Zweitdiagnose und Range ^p 6 Jahre [11 Monate bis 15 Jahre] kumulative Inzidenz für einen Zweittumor kumulative Inzidenz (%) 95 %-KI ^a
		nach 5 Jahren	0,5 [0,4; 0,6]
		nach 10 Jahren	1,5 [1,3; 1,9]
		nach 15 Jahren	3,3 [1,6; 5,1]
		Geschlecht	
		männlich	4,1 [1,3; 6,9]
		weiblich	2,1 [0,4; 3,9]
		Altersgruppen bei Erstdiagnose (Jahre)	
		[0 bis 1[5,1 [0; 24,7]
		[1 bis 6[3,0 [1,3; 4,8]
		[6 bis 20[3,3 [0,2; 6,6]
			Fälle
		Personenjahre	beobachtet erwartet SIR ^d 95 %-KI ^a
		alle Zweittumoren	28605 52 3,7 14,1 [10,7; 17,8]
		Systemerkrankungen ^q	n. g. 23 1,8 12,8 [7,9; 18,4]
		Hirntumoren	n. g. 13 0,7 18,6 [9,8; 29,4]

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren						
			ggf. Straten						
Kinderkrebsregister	Westermeier et al. 1998 [186]	alle inzidenten Krebserkrankungen ^e im DKKR ^f N = 20 388	beobachtete Primärtumoren						
			Häufigkeiten						
			mittlere Beobachtungszeit 4,1 Jahre						
					absolute (n) ^{ac}		relative (%) ^k		
					beobachtete Zweittumoren ^g	Leukämie ^h	malignes Lymphom ⁱ	ZNS-Tumor ^j	alle Primärtumoren
					Leukämie	13	7	4	42 33
					malignes Lymphom	9	2	0	14 11
					ZNS-Tumor	16	0	12	35 28
					Tumor des Sympathischen Nervensystems	0	0	3	5 4
					Retinoblastom	1	0	0	2 2
					Nierentumor	1	1	0	3 2
					Lebertumor	0	0	0	0 0
					Knochentumor	0	0	0	4 3
					Weichteiltumor	1	0	6	12 9
		Keimzelltumor	0	1	0	1 1			
		Karzinom	5	0	1	6 5			
		andere	1	1	0	3 2			
		gesamt	47	12	26	127 100			

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikations- merkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren						
			ggf. Straten		Zweittumoren				
			Primärtumor	Personenjahre	Fälle (n) ^{ac}		SIR ^d	95 %-KI ^a	absolutes Exzessrisiko pro 100 000 PJ ^{ad}
					beobachtet	erwartet			
Kinderkrebsregister	Westermeier et al. 1998 (Fortsetzung)	alle Krebs- erkrankungen ^e N = 20 388							
			Leukämien	31 520	47	3,8	12,5	[9,2; 16,6]	137,2
			ALL ^l	27 930	42	3,3	12,7	[9,2; 17,2]	138,5
			ANLL ^m	3005	4	0,4	10,6	[2,9; 27,1]	120,6
			maligne Lymphome	8045	12	0,9	13,6	[7,0; 23,7]	138,2
			M. Hodgkin	2988	4	0,3	12,5	[3,4; 32,0]	123,2
			NHL ⁿ	4856	6	0,5	11,1	[4,1; 24,1]	112,4
			Hirntumoren	12 046	26	1,4	18,3	[12,0; 26,8]	204,1
			alle Primärtumoren	82 591	127	10,1	12,5	[10,4; 14,9]	141,5

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren ggf. Straten
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL N = 1376	Zeitintervall von Diagnose des Erst- bis zur Zweitdiagnose eines Tumors als Median (Jahre) Median 4,9 IQR ^s 2,0-7,5 Art des Zweittumors absolute Häufigkeit (n ^{ac}) alle n = 21 ^{ac} (bei 622 Überlebenden) AML ^t n = 2 AML / MDS n = 2 unkomplizierte MDS ^u n = 1 CML ^v n = 1 Schilddrüsenkarzinom n = 2 B-Zell-NHL ^w / B-Zell-ALL ^x n = 2 ZNS-Tumoren n = 3 Sarkome n = 4 Basalzellkarzinom n = 1 Adenokarzinom n = 1 Plattenepithelkarzinom n = 1 maligne Histiozytose n = 1

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie – Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren		
			ggf. Straten	absolute Häufigkeit (n) ^{ac}	CI ± SE ^y (%)
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 (Fortsetzung)	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL		kumulative Inzidenz nach 15 Jahren	
			alle Zweittumoren	21/1376	1,255 ± 0,38
		N = 499	kumulative Dosis der kraniellen Bestrahlung > 18 Gray	Zweittumoren: 15/499	2,52 ± 0,72
		N = 631	kumulative Dosis der kraniellen Bestrahlung ≤ 18 Gray	Zweittumoren: 6/631	1,06 ± 0,44
				kumulative Inzidenz nach 15 Jahren	
		N = 184	kumulative Dosis der CY ^z ≥ 3000 mg/m ² KOF	Zweittumoren: 9/184	4,12 ± 1,54
		N = 823	kumulative Dosis der CY ^z < 3000 mg/m ² KOF	Zweittumoren: 8/823	0,88 ± 0,33
		N = 438	kumulative Dosis der VP16 ^{aa} > 0 mg/m ²	Zweittumoren: 12/438	2,61 ± 0,78
N = 526	kumulative Dosis der VP16 ^{aa} = 0 mg/m ²	Zweittumoren: 5/526	0,58 ± 0,33		

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren			
			ggf. Straten			
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 (Fortsetzung)	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL N = 490 N = 870	SZT ^{ab} keine STZ ^{ac}	kumulative Inzidenz nach 15 Jahren		
				Zweittumoren:	absolute Häufigkeit	CI ± SE ^y (%)
				Zweittumoren:	12/490	2,30 ± 0,73
				Zweittumoren:	9/870	1,00 ± 0,41
<p>a: 95 %-Konfidenzintervall b: 10 von 667 Patienten haben einen zweiten Tumor entwickelt. c: akute myeloische Leukämie / myelodysplastisches Syndrom d: standardisiertes Inzidenzverhältnis (beobachtete Fälle / erwartete Fälle) e: Das Deutsche Kinderkrebsregister erfasste (bis Januar 2007) alle Krebserkrankungen bei Kindern bis unter 15 Jahren, die vorliegende Publikation bezieht sich auf den Zeitraum von 1980 bis einschließlich 1995. f: Deutsches Kinderkrebsregister g: beobachtete Zweittumoren bei im Kinderkrebsregister (inzident) erfassten Kindern bis unter 15 Jahren h: Für die Auswertung wurden alle Subentitäten der Leukämie von den Autoren zusammengefasst. i: Für die Auswertung wurden alle Subentitäten der malignen Lymphome von den Autoren zusammengefasst. j: Für die Auswertung wurden alle Tumoren des ZNS von den Autoren zusammengefasst. k: Die relative Häufigkeit bezieht sich auf die Angaben zur Spalte „alle Primärtumoren“. l: akute lymphoblastische Leukämie m: akute nichtlymphoblastische Leukämie n: Non-Hodgkin-Lymphom o: Anzahl der Kinder mit den o. g. Leukämien, die zwischen April 1979 und April 1995 in den 5 BFM-Studien behandelt wurden.</p>						

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Entwicklung von Zweittumoren*

p: Der Range wurde so von den Autoren angegeben.

q: Für die Auswertung haben die Autoren alle Leukämien und malignen Lymphome zusammengefasst.

r: kumulative Inzidenz und Standardfehler

s: Interquartile Range

t: akute myeloische Leukämie

u: myelodysplastisches Syndrom

v: chronisch-myeloische Leukämie

w: Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe

x: akute lymphoblastische Leukämie der B-Zellreihe

y: kumulative Inzidenz und Standardfehler in Prozent

z: Cyclophosphamid-Dosis in mg bezogen auf m^2 Körperoberfläche (KOF)

aa: Etoposid-Dosis in mg bezogen auf m^2 Körperoberfläche (KOF)

ab: Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten

ac: Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhielten

ad: Personenjahre

ae: Anzahl der Fälle, d. h. der Zweittumoren

Tabelle 89: Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle		
			ggf. Straten	Häufigkeit	
				absolute (n) ^f	relative (%)
DAL-HD-78, -82, -85, -87, -90	Schellong et al. 2004 [184]	M. Hodgkin N = 1245			
			DAL-HD-78, -82		
			Todesfälle	n ^f = 66	n. g.
			alle Todesfälle		
			späte Todesfälle nach 10 bis 21,8 Jahren Follow-up		
			Todesursachen		
			Zweitumoren	n = 4	n. g.
			schwerste Postsplenektomie-Infektionen ^a	n = 3	n. g.
			Pneumonie nach Rezidiv	n = 1	n. g.
			Rezidiv	n = 1	n. g.
			Kardiomyopathie	n = 1	n. g.
			unbekannt, 5 Jahre nach Myokardinfarkt	n = 1	n. g.
			chronisch obstruktive Pneumonie bei Immundefizienz	n = 1	n. g.
			Unfälle	n = 2	n. g.
			gesamt	n = 14	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 89 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie - Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	ggf. Straten	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle		
					Häufigkeiten absolute (n ^f) relative (%)	
ALL-BFM-90	Schrappe et al. 2000 [110]	ALL N = 2178		Tod in erster kompletter Remission	n = 34	1,6
				tödliche Infektionen	n = 19	n. g.
				schwere Blutungen während der Induktion	n = 5	n. g.
				Organversagen	n = 5	n. g.
				unklarer Tod zu Hause	n = 1	
				Tod innerhalb von 12 Monaten nach Diagnosestellung	n = 26 (26 von 30 ^b)	n. g.
				Tod im Zusammenhang mit KMT	n = 4	n. g.
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 [118]	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL N = 1376		Krankheitsphase bei Tod, soweit angegeben	absolute	relative (%)
				Tod in zweiter kompletter Remission	95/1376	7
				Tod nach zweitem Rezidiv	626/1376	45
				Tod in zweiter kompletter Remission	33/184	n. g.
				Tod in zweiter kompletter Remission	38/823	n. g.
		N = 184	kumulative Dosis der CY ^c ≥ 3000 mg/m ² KOF			
		N = 823	kumulative Dosis der CY ^c < 3000 mg/m ² KOF			

(Fortsetzung)

Tabelle 89 (Fortsetzung): *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie - Todesfälle*

Studiengruppe	Autoren, Referenzen und ggf. Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Krankheitsbild / Studienpopulation / Anzahl (N)	Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Todesfälle			
			ggf. Straten	Häufigkeiten		
				Krankheitsphase bei Tod, soweit angegeben	absolute	relative (%)
ALL-Rez-BFM	Borgmann et al. 2008 (Fortsetzung)	erstes Rezidiv einer B-Zell-ALL		Tod in zweiter kompletter Remission	45/438	n. g.
		N = 438	kumulative Dosis der VP16 ^d > 0 mg/m ² KOF	Tod in zweiter kompletter Remission	15/526	n. g.
		N = 526	kumulative Dosis der VP16 ^d = 0 mg/m ² KOF	verstorben:	272/490	n. g.
		N = 490	SZT ^e	verstorben:	449/870	n. g.
		N = 870	keine STZ ^e			

a: In der DAL HD-78-Studie und in der DAL HD-82-Studie wurden insgesamt 335 Splenektomien durchgeführt, bis März 2004 wurden 18 schwerste Postsplenektomie-Infektionen beobachtet. Seit 1990 wird – nach Angaben der Autoren – auf die Splenektomie verzichtet.

b: 30 Todesfälle, die nicht im Zusammenhang mit einer Knochemarktransplantation standen

c: Cyclophosphamid-Dosis in mg bezogen auf m² Körperoberfläche (KOF)

d: Etoposid-Dosis in mg bezogen auf m² Körperoberfläche (KOF)

e: Stammzelltransplantation

f: Anzahl der Todesfälle

5.3.6 Zielgröße: Informationen zu Standards und Leitlinien

5.3.6.1 Leitlinien und Empfehlungen

Ergebnisse der systematischen Recherche

Im Rahmen der systematischen Recherchen nach *Informationen zu Standards und Leitlinien* wurden für die pädiatrische Hämato-Onkologie in Deutschland 70 potenziell relevante Leitlinien und Empfehlungen der Tumorzentren – nach Dublettenbereinigung – identifiziert. Sie wurden einer Volltextsichtung unterzogen.

18 deutsche Leitlinien (siehe Tabelle 90) erfüllten alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium. Darunter waren 14 Leitlinien, die von der GPOH herausgegeben wurden, und 2, für die die DRV B verantwortlich ist. Bei 17 von 18 eingeschlossenen Leitlinien handelte es sich um Konsensus-Leitlinien. Sie entsprachen der Entwicklungsstufe S1 der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Das heißt, dass sie auf dem informellen Konsensus einer repräsentativen Expertengruppe beruhen und von den Vorständen der jeweiligen Fachgesellschaften verabschiedet wurden [42]. Die Leitlinie zur psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie genügte der Entwicklungsstufe S3 der AWMF [214]. Das bedeutet, dass sie nach den Kriterien der AWMF evidenzbasiert ist und die Voraussetzungen für einen Versorgungsstandard (medizinischen Standard) gemäß der Deutschen Gesellschaft für Medizinrecht e. V. [48] erfüllt. Allerdings wurde nur zum Thema „Wirksamkeit psychosozialer Interventionen“ eine systematische Literaturrecherche vorgenommen, alle anderen Schlüsselfragen wurden anhand vorliegender Literatur und eines formalen Konsensus beantwortet [215]. Darüber hinaus fand sich eine internationale diagnostische Leitlinie [96], die von ihren Autoren ebenfalls als Konsensus-Leitlinie beschrieben wurde und somit auf geringer Evidenz beruhte.

9 weitere Publikationen wurden unter der Bezeichnung Manuale / Empfehlungen der Tumorzentren in den Bericht (siehe Tabelle 93) aufgenommen. 7 davon wurden vom Tumorzentrum München, jeweils eines vom Südwestdeutschen Tumorzentrum und eines vom Tumorzentrum Regensburg herausgegeben. Die Publikationen der Tumorzentren wurden gesondert aufgelistet. Sie haben zwar Empfehlungscharakter, erfüllen jedoch ein wesentliches Kriterium für evidenzbasierte Leitlinien nicht, nämlich die transparente Darlegung des methodischen Vorgehens [42].

Bei den 44 ausgeschlossenen Dokumenten lagen folgende Ausschlussgründe vor: 15 Leitlinien und Empfehlungen der Tumorzentren entsprachen nicht der Zielpopulation des Berichts (nicht E1), meist beschäftigten sie sich mit der Versorgung Erwachsener. 10 Leitlinien waren bis zum Zeitpunkt der Nachrecherche überarbeitet worden, sodass eine aktuellere Version vorlag (A4). Bei 15 Dokumenten handelte es sich nicht um Leitlinien oder

Empfehlungen / Manuale der Tumorzentren (A3). 4 weitere Leitlinien waren vor dem Jahr 2000 publiziert und nicht mehr aktualisiert worden (nicht E4 / Leitlinien).

Zusätzlich wurden bei der systematischen Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken 22 Publikationen mit Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften und Studiengruppen identifiziert (siehe Tabelle 94). Sie wurden hier aufgeführt, weil sie thematisch zur Zielgröße *Informationen zu Standards und Leitlinien* gehören.

Themen und Evidenz der gefundenen Publikationen

Die gefundenen Leitlinien beschäftigten sich mit Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge (siehe Tabelle 90). Zu allen in den Bericht eingeschlossenen onkologischen Krankheitsbildern (siehe 4.1.1) gab es Leitlinien [216-225]. Die Leitlinie zur Lymphknotenvergrößerung war differenzialdiagnostisch relevant [226]. Die Leitlinie zur psychosozialen Betreuung umfasste Empfehlungen über die gesamte Versorgungskette, d. h. von der Diagnose bis zur Rehabilitation und zur Nachsorge [215]. Die Leitlinie zur Nachsorge fokussierte auf die verschiedenen Spätfolgen und deren Behandlungsmöglichkeiten [227]. Die Leitlinien der DRVB [101,228] stellten das Thema Rehabilitation alters- und indikationsübergreifend dar. Die Leitlinie der 3 Leukämie-Netzwerke beschäftigte sich mit molekulargenetischen Verfahren im Rahmen der Diagnostik [96]. Schließlich wurde in einer Leitlinie die grundsätzliche Vorgehensweise in der pädiatrischen Onkologie erläutert [229].

Da es sich bei diesen Publikationen mit einer Ausnahme [215] um Leitlinien der Entwicklungsstufe S1 der AWMF bzw. Konsensus-Leitlinien handelte, erfüllten sie die methodischen Kriterien für evidenzbasierte Leitlinien nicht [42,214]. Deshalb wurde auf eine Bewertung mit DELBI [43] und eine Darstellung ihrer Inhalte verzichtet. Diese Leitlinien wiesen jedoch eine Basisqualität gemäß der AWMF auf (freie Zugänglichkeit und regelmäßige Aktualisierung).

Eine deutsche Leitlinie für den Bereich der pädiatrischen Hämato-Onkologie war nach den Kriterien der AWMF evidenzbasiert, d. h., das Vorgehen bei der Erstellung war systematisch, und es wurde transparent dargestellt. Dabei ist anzumerken, dass von der methodischen Qualität der Leitlinien (siehe Tabelle 90 und Fußnote 7) nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität geschlossen werden kann. Dies gilt auch für die S1-Leitlinien. Deshalb wurden sie in den Bericht aufgenommen.

Die Manuale der Tumorzentren beschäftigten sich mit der Diagnostik und Therapie onkologischer Erkrankungen im Kindesalter. Hirntumoren waren Thema in 4 Publikationen [230-233]. Schmid et al. [230] stellten in ihren Empfehlungen u. a. die Studienprotokolle der HIT- und SIOP¹⁸-Studien vor. Zu Leukämien fand en sich ein diagnostisches Kapitel [234]

¹⁸ SIOP steht für die Société internationale d'oncologie pédiatrique (Internationale pädiatrisch-onkologische Gesellschaft).

sowie ein weiteres, das die Besonderheiten der Leukämie im Kindesalter [235] hervorhob. Ein anderes Manual beschäftigte sich mit Lymphomen im Kindesalter [236]. Zusätzlich fanden sich Empfehlungen zur Diagnostik von Infektionen bei krebskranken Kindern [237] und zur Schmerztherapie bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen [238].

Die Angaben zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der Empfehlungen waren insgesamt spärlich. Das Südwestdeutsche Tumorzentrum wies im Vorwort zu „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen“ darauf hin, dass die Empfehlungen in „Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen und auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien“ erstellt wurden [231]. Das Tumorzentrum Regensburg erklärte zum methodischen Vorgehen Folgendes: „Die Autoren und aktiven Mitglieder der Projektgruppe haben die Empfehlungen nach Analyse der wichtigsten Literaturdaten unter Berücksichtigung ihrer ärztlichen Erfahrung erstellt. Dabei wurden unter anderem auch die aktuellen interdisziplinären Leitlinien zur Qualitätssicherung in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft berücksichtigt. Es wurden die Prinzipien der ‘evidence based medicine’ (EBM) zugrunde gelegt“ [232]. Schließlich berichtete das Tumorzentrum München, dass Standardanweisungen zur Erstellung der Manuale des Zentrums vorliegen und dass die Projektgruppen nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin vorgehen sollen [239]. Den o. g. Angaben konnte nicht entnommen werden, inwieweit bei der Erstellung der Empfehlungen systematisch vorgegangen wurde [42,240]. Deshalb wurden sie hier als auf Expertenmeinung und / oder Konsensus basierende Empfehlungen klassifiziert. Von der methodischen Qualität der Empfehlungen (siehe Tabelle 93) kann nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität geschlossen werden. Die Manuale der Tumorzentren wurden in den Bericht aufgenommen.

Die in den Zeitschriften publizierten Empfehlungen der Fachgesellschaften (siehe Tabelle 94) thematisierten Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionen bei krebskranken Kindern. Andere Empfehlungen beschäftigten sich mit der Schmerzbehandlung in der pädiatrischen Hämato-Onkologie sowie der Nachsorge bei Kindern mit Hypophysentumoren. Weitere Themen waren die Diagnostik von psychischen Störungen krebskranker Kinder im Rahmen der psychosozialen Betreuung sowie die Indikation zur Stammzelltransplantation bei Kindern mit ALL. Schließlich wurden Empfehlungen zum Umgang mit unkonventionellen Therapien bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen gegeben.

Die o. g. Empfehlungen (Reviews) ließen nicht erkennen, inwieweit bei der Suche nach Literatur systematisch vorgegangen wurde [240]. So fanden sich bei 10 von 22 Publikationen keine Hinweise auf das methodische Vorgehen der Autoren. In 8 von 22 Reviews [241-248] wurde auf die spärliche Studienlage zur supportiven Therapie verschiedener Infektionen bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen hingewiesen. Aus den hier genannten Gründen entsprechen die Empfehlungen überwiegend einem Evidenzlevel IV (Expertenmeinung). Auch hier konnte von der methodischen Qualität der Empfehlungen nicht notwendigerweise

auf die inhaltliche Qualität geschlossen werden. Die Empfehlungen wurden in den Bericht aufgenommen.

Da es 1 evidenzbasierte Leitlinie für die psychosoziale Versorgung krebskranker Kinder in Deutschland gab, wurde nach internationalen Leitlinien zu demselben Thema gesucht. Es fand sich 1 britische Leitlinie, deren Kernempfehlungen den deutschen gegenübergestellt wurden.

Beim internationalen Vergleich der Empfehlungen zur psychosozialen Versorgung fiel auf, dass die deutsche Leitlinie das Thema sehr viel ausführlicher behandelte als die britische. Soweit die britische Leitlinie sich äußerte, fanden sich inhaltlich aber keine Unterschiede, die nicht durch die Verschiedenheit der Gesundheitssysteme zu erklären wären. Die meisten Empfehlungen der deutschen Leitlinie sind mangels fehlender oder unzureichender externer Evidenz zu Thema „psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ konsensusbasiert. Auch die britische Leitlinie basiert auf niedriger Evidenz, weil die Studienlage zum Thema „psychosoziale Versorgung bei krebskranken Kindern“ offensichtlich schlecht ist, d. h. eher wenig Literatur und kaum hochwertige Evidenz zu finden sind.

Im Einzelnen wurden zu folgenden Themen Empfehlungen ausgesprochen: Die deutsche Leitlinie stellt zunächst die Grundprinzipien psychosozialer Versorgung vor. Beide Leitlinien empfehlen präventive Maßnahmen, z. B. um soziale Notlagen oder familiäre Überlastungen zu vermeiden. Eine Familienorientierung ist beiden Leitlinien ein Anliegen, d. h., dass nicht nur das betroffene Kind, sondern die ganze Familie psychosozial unterstützt werden. Beide Leitlinien weisen darauf hin, dass die psychosoziale Versorgung auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt sein muss: Dabei wird von der britischen Leitlinie auf die neuropsychologische Diagnostik von Kindern, insbesondere denen mit Hirntumoren, hingewiesen, z. B. um schulische oder berufliche Entscheidungen treffen zu können.

Beide Leitlinien empfehlen, die vorhandenen Ressourcen zur Krankheitsbewältigung zu nutzen und auf soziale Kontakte der betroffenen Kinder mit ihrer „Peergroup“ zu achten. Die deutsche Leitlinie empfiehlt, dass die psychosoziale Versorgung einen unterstützenden Charakter (nicht [Konflikt] aufdeckend) haben soll. Die psychosoziale Versorgung soll sich am Krankheits- und Behandlungsverlauf orientieren. Die interdisziplinäre Kooperation zwischen psychosozialen, medizinischen und pflegerischen Mitarbeitern wird ebenso von der deutschen Leitlinie empfohlen. Sie äußert sich darüber hinaus zur ethischen Grundhaltung gegenüber dem Patienten und seiner Familie.

Zu Organisation und Strukturen äußern sich beide Leitlinien. Dabei werden personelle, zeitliche, räumliche und administrative Bedingungen von der deutschen Leitlinie genannt. Die Qualifikation der Mitarbeiter einschließlich Fort- und Weiterbildung werden von beiden Leitlinien angesprochen. Eine Status- und Verlaufsdokumentation wird in der deutschen Leitlinie empfohlen. Zur Diagnostik und Therapie äußern sich beide Leitlinie, wobei die deutsche Leitlinie das Thema differenzierter darstellt.

Tabelle 90, Tabelle 93 und Tabelle 94 geben einen Überblick über die vorhandenen Leitlinien und Empfehlungen in der pädiatrischen Hämato-Onkologie in Deutschland. Tabelle 91 stellt die britische Leitlinie [249] vor, die sich mit der psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder beschäftigt. Tabelle 92 zeigt die Gegenüberstellung der einzelnen Kernempfehlungen der beiden evidenzbasierten Leitlinien, gruppiert nach Versorgungsaspekten.

Tabelle 90: Übersicht über die Leitlinien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie in Deutschland

Titel der Leitlinie	Publikationsdatum bzw. letzte Aktualisierung	Herausgeber	Bewertung
Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML) im Kindesalter [216]	2008	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie [215]	2008	GPOH	S3-Leitlinie ^b
Lymphknotenvergrößerung [226]	2008	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Hodgkin-Lymphom [224]	2007	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Ependymome im Kindes- und Jugendalter [225]	2007	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen [227]	2007	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter [250]	2007	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter [217]	2006	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter [218]	2006	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Kraniopharyngiom im Kindes- und Jugendalter [219]	2006	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Diagnostik der Hirntumoren [220]	2006	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter [221]	2006	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Hochmaligne Gliome und Ponsgliome im Kindes- und Jugendalter [222]	2006	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Consensus guidelines for microarray gene expression analyses in leukemia from three European leukemia networks [96]	2006	Autoren: Staal FJT, Cario G, Cazzaniga G, Haferlach T, Heuser M, Hofmann WK et al.	Konsensus-Leitlinie ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 90 (Fortsetzung): Übersicht über die Leitlinien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie in Deutschland

Titel der Leitlinie	Publikationsdatum bzw. letzte Aktualisierung	Herausgeber	Bewertung
Keimzelltumoren (auch ZNS) [223]	2005	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Prinzipien der pädiatrischen Onkologie [229]	2005	GPOH	Konsensus-Leitlinie ^a
Leitlinien zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei onkologischen Erkrankungen [228]	2005	DRVVB	Konsensus-Leitlinie ^a
Rehabilitationsbedürftigkeit und indikationsübergreifende Problembereiche [101]	2005	DRVVB	Konsensus-Leitlinie ^a
a: Konsensus-Leitlinien entsprechen hier der Entwicklungsstufe S1 der AWMF bzw. der Entwicklungsstufe S1 mit interdisziplinärem Abgleich (S1 + IDA). B: Bei der Erstellung von Leitlinien der Entwicklungsstufe S3 wird eine Systematik angewandt [214].			

Tabelle 91: Britische Leitlinie, die das Thema „psychosoziale Versorgung“ behandelt

Titel der Leitlinie	Publikationsdatum bzw. letzte Aktualisierung	Herausgeber	Bewertung
Guidance on Cancer Services: Improving outcomes in children and young people with cancer (the manual) ^a [249]	2005	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	evidenzbasiert
a: Zu diesem Dokument gibt es einen ausführlichen Evidenzreview [251].			

Tabelle 92: Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer [249]
Grundprinzipien psychosozialer Versorgung	
Im Vordergrund psychosozialer Versorgung steht die psychoreaktive und psychosoziale Problematik, die spezifische psychosoziale Interventionen unter Berücksichtigung des Verlaufs der Krebserkrankung erfordert. Vorbestehende psychische Erkrankungen, Belastungen und psychosoziale Risikofaktoren dürfen nicht außer Acht gelassen werden.	
Die Bewältigungsbemühungen von Patient und Angehörigen sind als Ausdruck der vorhandenen Kompetenzen zu werten. Diese sollten dahingehend geprüft werden, inwieweit sie geeignet sind, längerfristig den Adaptationsprozess zu unterstützen.	
Prävention	
Eine frühzeitige psychosoziale Unterstützung sollte auf die Vorbeugung psychischer Folge- und Begleiterkrankungen bei Patient und Angehörigen zielen. Ebenso soll sie der Prävention sozialemotionaler und kognitiver Spätfolgen / Entwicklungsstörungen dienen.	
Psychosoziale Versorgung soll der Prävention sozialer Isolation, der Verhinderung sozialer Notlagen und der Vorbeugung familiärer Überlastung dienen.	The assessment should include family information needs and coping skills, as well as practical support issues, and address the social and cultural circumstances of the patient and family, including needs relating to education and employment. The needs of siblings should be addressed.
Familienorientierung	
Die Krebserkrankung und die Behandlung des Kindes bedeuten für die Eltern und die Geschwister eine lang andauernde psychosoziale Belastung. Psychosoziale Versorgungsangebote umfassen Information und Beratung, Unterstützung zur emotionalen Entlastung der Familie (Expertenkonsens).	All families of children diagnosed with cancer should be offered benefits advice by a benefits / welfare rights specialist at the time of diagnosis, as recommended by the NICE Guidance on <i>Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer</i> [61, Appendix 1].

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer
Familienorientierung (Fortsetzung)	
Die Angehörigen sollen darin unterstützt werden, ihre Lebensumstände der Krankheitssituation anzupassen und die damit verbundenen Belastungen aktiv und eigenverantwortlich zu bewältigen.	
Individuumszentrierung	
Psychosoziale Versorgung erfordert grundsätzlich einen individuellen Zugang, insbes. sind Alter und Entwicklungsstand des Kindes / Jugendlichen, Heterogenität der onkologischen Erkrankungen und Behandlung sowie der unterschiedlichen familiären Ressourcen und Vorbelastungen zu berücksichtigen.	Access to neuropsychological services for cognitive assessment should be provided for all patients, particularly those with CNS tumours, and also to guide schooling and career decisions.
Informationen – ergänzend zum ärztlichen Gespräch und zur ärztlichen Beratung – werden in Absprache und Kooperation mit den Eltern dem Patienten nach der Diagnosestellung und im Verlauf in altersspezifisch verständlicher, einfühlsamer Art und Weise wiederholt angeboten.	
Psychosoziale Versorgung sollte unterschiedlichen ethnisch-religiösen Werten hinsichtlich des Umgangs mit innerfamiliären Verantwortlichkeiten, Geschlechtsrollen und mit Emotionen im Prozess der Behandlung mit Respekt begegnen. Krankheitsvorstellungen sollten beachtet werden. Bei fehlendem Sprachverständnis soll bei der Klärung wichtiger Themen ein professioneller Dolmetscher hinzugezogen werden.	
Ressourcenorientierung	
Psychosoziale Versorgung fördert personale Ressourcen des Patienten und seiner Familie wie z. B. Selbstwertgefühl, eine optimistische Grundhaltung, Hoffnung, Durchhaltevermögen und nutzt dabei individuelle Interessen, Fähigkeiten und Fertigkeiten.	

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer
Ressourcenorientierung (Fortsetzung)	
Psychosoziale Versorgung fördert soziale Ressourcen wie z. B. stabile familiäre Beziehungen, familiären Zusammenhalt, ein positives und Struktur gebendes Erziehungsklima, offene Kommunikation.	
Psychosoziale Versorgung sollte sich dafür einsetzen, dass der Patient im Rahmen seiner Erkrankungs- und Behandlungssituation angemessen an seinem sozialen Umfeld (Peergroup, Schule, Vereine etc.) partizipieren kann und soziale Beziehungen erhalten bleiben.	Peer support networks for patients should also be encouraged.
Supportive Therapie	
Psychosoziale Versorgung beinhaltet supportive Betreuungs- und Beratungsangebote zur Aufnahme, Behandlung, Entlassung, Rehabilitation / Nachsorge und zur Palliativsituation.	
Onkologische Einrichtungen sollten sich um personelle Kontinuität in der psychosozialen Versorgung bemühen, um den Aufbau einer tragfähigen stützenden Beziehung zu Patient und Angehörigen zu ermöglichen.	
Psychosoziale Versorgung sollte sich ausreichend Zeit nehmen für den Aufbau und Erhalt von Vertrauen in die Behandlung und die Compliance des Patienten und seiner Angehörigen fördern.	
Psychosoziale Versorgung sollte während der intensiven Phase der medizinischen Behandlung primär stützend / supportiv und nicht aufdeckend sein.	
Um eine optimale Versorgung sicherzustellen, sollte psychosoziale Versorgung im Konfliktfall eine unterstützende und ggf. vermittelnde Funktion zwischen Patient, Angehörigen und dem medizinischen Personal einnehmen.	

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie Improving outcomes in children and young people with cancer
Prozessorientierung am Krankheitsverlauf
Psychosoziale Versorgung orientiert sich am aktuellen Krankheits- und Behandlungsprozess und klärt den jeweiligen psychosozialen Betreuungsbedarf (Monitoring) im Austausch mit dem medizinischen Personal, dem Patienten und seinen Angehörigen.
Art und Ausmaß psychosozialer Interventionen sollten sich am seelischen und körperlichen Befinden des Patienten orientieren und seine subjektive Problem- und Bedürfnislage im Verlauf der Erkrankung berücksichtigen.
Interdisziplinäre Kooperation
Psychosoziale Versorgung im Akutkrankenhaus basiert auf einer engen interdisziplinären Kooperation mit den medizinischen und pflegerischen Mitarbeitern. Es sollte ein regelmäßiger Austausch in Form von Fall-, Stations- und Abteilungsbesprechungen zur Abstimmung der Patientenversorgung und der Arbeitsorganisation stattfinden.
Psychosoziale Mitarbeiter sollten sich regelmäßig innerhalb des multidisziplinären psychosozialen Teams über die Behandlungsplanung, die durchgeführten Interventionen und deren Ergebnis austauschen.
Ethische Grundhaltung
Psychosoziale Mitarbeiter respektieren die Integrität und Würde der Patienten und ihrer Angehörigen und unterstützen ihr Recht auf Selbstbestimmung.
Im Rahmen der psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie sind die individuellen Schutzbedürfnisse der Patienten und der Angehörigen zu gewährleisten. Diese umfassen die Schweigepflicht, den sorgfältigen Umgang mit vertraulichen Informationen und das Primat der Behandlung gegenüber der Forschung.

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie Improving outcomes in children and young people with cancer
Ethische Grundhaltung (Fortsetzung)
Psychosoziale Versorgung respektiert das Recht des Patienten und seiner Angehörigen auf adäquate Behandlung unabhängig von seiner kulturellen und ethnischen Herkunft und Religion.
Psychosoziale Versorgung basiert auf einer wohlwollenden und stützenden Grundhaltung, die den adaptiven und seelisch überlebensnotwendigen Abwehrmechanismen gegenüber Respekt zeigt.
Psychosoziale Versorgung sollte ehrlich und situationsadäquat informieren. Verharmlosungen, nicht einzuhaltende Versprechen und voreiliger Trost sind zu vermeiden.
Psychosoziale Versorgung sollte sich einsetzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten bei der Planung und Durchführung von Behandlungsmaßnahmen.
Die Patienten sollten Informationen über die Erkrankung und Behandlung erhalten, die ihrer alters- und entwicklungspezifischen Situation entsprechen.
Jugendliche Patienten sollten bei der Aufklärung und im Prozess der Entscheidungsfindung zur Behandlung eingebunden werden.
Psychosoziale Versorgung sollte eine offene Kommunikation zwischen Eltern, Patient und Geschwistern im Umgang mit der Wahrheit in Bezug auf die Erkrankung und Behandlung unterstützen.
Psychosoziale Versorgung begleitet die Familie in der individuellen und würdevollen Gestaltung der letzten Lebensphase und des Sterbens des Patienten.
Psychosoziale Interventionen bei Kindern und Jugendlichen sollten in Absprache und mit dem Einverständnis der Eltern durchgeführt werden.

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer
Ethische Grundhaltung (Fortsetzung)	
Psychosoziale Versorgung akzeptiert das Recht des Kindes, der Jugendlichen und der Angehörigen, angebotene psychosoziale Interventionen abzulehnen.	
Psychosoziale Versorgung beinhaltet für alle Patienten eine Grundversorgung und bei Bedarf eine intensivierete Versorgung.	
Organisation und Struktur	
Psychosoziale Versorgungsangebote sind verfügbar und allgemein zugänglich. Sie sollten den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen sowie ihrer Angehörigen entsprechen.	There should be access to expert psychological support with clear routes of referral in principal treatment centres and other treatment settings. It is important that use is made of existing services and that access to these is facilitated.
Psychosoziale Versorgung erfordert ein multidisziplinäres Team mit qualitativ und quantitativ angemessener psychologischer, psychotherapeutischer, künstlerisch-therapeutischer, pädagogischer und sozialpädagogischer Kompetenz.	
Personelle, zeitliche, räumliche und administrative Bedingungen	
Aufgabenbereiche und Kompetenzen der einzelnen psychosozialen Mitarbeiter sollten schriftlich definiert und in Übereinstimmung mit den geltenden berufsrechtlichen Standards und Richtlinien gebracht werden.	Commissioners should consider the needs of children and young people with cancer when developing psychological support services.
Die Leitung des psychosozialen Dienstes soll durch einen Dipl.-Psychologen, einen Dipl.-Pädagogen / MA ^b mit einer psychotherapeutischen Zusatzausbildung, einen Dipl.-Sozialpädagogen/ Dipl.-Sozialarbeiter mit einer psychotherapeutischen Zusatzausbildung, einen Kinder- und Jugendlichen-Psychotherapeuten, einen Kinder- und Jugendpsychiater oder einen Pädiater mit entsprechender Zusatzausbildung (FA ^c für Psychotherapeutische Medizin, Psychotherapie und Psychiatrie) repräsentiert werden.	This (expert psychological support) should include identified psychologists or other members of psychological services with expertise in the care of children and young people with cancer.

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie Improving outcomes in children and young people with cancer
Personelle, zeitliche, räumliche und administrative Bedingungen (Fortsetzung)
Um eine angemessene psychosoziale Versorgung sowohl der Patienten als auch ihrer Angehörigen zu gewährleisten, ist die personelle Besetzung am Betreuungsbedarf zu orientieren.
Den psychosozialen Mitarbeitern sollten angemessene geschützte Räumlichkeiten für Beratung und Therapie zur Verfügung stehen, die für Patient und Angehörige z. B. auch mit Rollstuhl und Infusomat gut erreichbar sind.
Dem psychosozialen Mitarbeiter sollten ausreichend finanzielle Mittel für Patienteninformations-, Spiel- und Therapiematerial, Literatur und Testunterlagen u. a. zur Verfügung stehen.
Das Vorhandensein eines gut ausgestatteten Spielzimmers sowie altersspezifische Beschäftigungsmöglichkeiten für Kinder und Jugendliche auf der Station sind sicherzustellen.
Psychosoziale Versorgung sollte sich einsetzen für eine kind- und familiengerechte Krankenhausgestaltung, die die Ressourcen von Patienten, Angehörigen und dem Personal fördert.
Qualifikation der psychosozialen Mitarbeiter
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie im Akutkrankenhaus soll von professionell ausgebildeten Mitarbeitern der Berufsgruppen der Dipl.-Psychologen, Dipl.-Pädagogen, Dipl.-Sozialpädagogen, Dipl.-Sozialarbeiter, Kunst- und Musiktherapeuten, Erzieher, Lehrer und Seelsorger durchgeführt werden.

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer
Qualifikation der psychosozialen Mitarbeiter (Fortsetzung)	
<p>Neben einer abgeschlossenen Berufsausbildung sollen psychosoziale Mitarbeiter über folgende fachübergreifende Kenntnisse und Fähigkeiten verfügen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kenntnisse über Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter, deren Behandlung und Spätfolgen • Kenntnis alters- und kulturspezifischer Konzepte zu Krankheit, Verlust, Tod und Trauer und Sicherheit im Umgang mit diesen Themen • Kenntnis über chronische Erkrankungen und damit verbundene spezifische Belastungsreaktionen • Vertiefte Kenntnis über die relevanten psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen • Fähigkeit im Umgang mit Krisensituationen, Angst und Ungewissheit • Fähigkeit zum Aufbau einer vertrauensvollen und tragfähigen Beziehung, die einer Haltung von Empathie und Wertschätzung Rechnung trägt • Toleranz gegenüber der Vielfalt von Emotionen und Bewältigungsstilen des Patienten und der Angehörigen • Fähigkeit, die Balance zwischen Mitgefühl und Abgrenzung zu halten • Hohes Ausmaß an Kooperationsfähigkeit und kommunikativer Kompetenz • Hohes Maß an psychischer Belastbarkeit und Kenntnisse zu Maßnahmen der Psychohygiene 	

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer
Fort- und Weiterbildung	
Psychosoziale Mitarbeiter sollten regelmäßig an fachspezifischen Fort- und Weiterbildungen teilnehmen.	The role of other members of the MDT ^d in providing psychological and emotional support to patients, families and carers should be acknowledged and appropriate training and support provided.
Psychosoziale Mitarbeiter sollten regelmäßig Supervision durch einen externen Supervisor erhalten, um ihre Arbeit auf professioneller Basis zu reflektieren und eigene Entlastungsmöglichkeiten zu finden.	s. o.
Psychosoziale Mitarbeiter sollten Informationen und Fortbildung anbieten, z. B. für Therapeuten außerhalb der Klinik, Lehrer und ehrenamtliche Helfer.	
Dokumentation	
Im Rahmen einer Status- und Verlaufsdokumentation sollte die psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie die systematische und kontinuierliche Erfassung der Belastungen und Ressourcen von Patienten und Angehörigen sowie die Dokumentation psychosozialer Interventionen sowie der Belastungen und Ressourcen beinhalten.	
Psychosoziale Mitarbeiter sind zu einer fortlaufenden Aktualisierung der Dokumentations- und Versorgungsstandards verpflichtet und sollten sich an den vorhandenen Empfehlungen und Standards der Berufsgruppen und Fachgesellschaften orientieren.	
Die Dokumentation hat die Anforderungen des besonderen Schutzes personenbezogener Daten im Rahmen des Datenschutzes zu erfüllen.	
Psychosoziale Forschung in der pädiatrischen Onkologie ist notwendig für die Weiterentwicklung der Versorgungskonzepte und -angebote. Der Transfer der wissenschaftlichen Erkenntnisse in die klinische Praxis sollte gefördert werden.	
Psychosoziale Forschungsfragen sollten in die klinisch-somatische Forschung eingebunden werden.	

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer
Diagnostik	
<p>Psychosoziale Diagnostik dient der Erfassung individueller Belastungen und dem Erkennen der Bewältigungs- und Anpassungsstrategien, die dem kranken Kind und seinem sozialen Umfeld zur Verfügung stehen. Sie sollte zu Beginn, im Verlauf und zum Abschluss der Behandlung erfolgen. Bei gesonderten Fragestellungen soll eine spezielle Diagnostik anhand geeigneter standardisierter Verfahren zur differenzierten Erfassung der mit der Erkrankung verbundenen relevanten Problembereiche durchgeführt werden. Der Einsatz der Fragebögen und Tests orientiert sich an den Ergebnissen der psychosozialen Anamnese und Exploration. Die aufgeführten Verfahren spiegeln den aktuellen Stand des Wissens wider. Sie stellen lediglich eine Auswahl und eine Empfehlung dar.</p>	<p>A structured psychosocial assessment at significant points throughout the care pathway should be provided, including: at diagnosis, during treatment, at end of treatment, during long-term follow-up, at relapse, during palliative care, at bereavement.</p>
Indikation und Leitsymptomatik	
<p>Die Reaktion eines Kindes oder seiner Angehörigen auf eine schwerwiegende lebensbedrohliche Erkrankung sollte nicht grundsätzlich als psychische Störung verstanden werden, kann aber in der Ausprägung der Symptomatik ggf. zu einer solchen werden.</p>	
<p>Neben der Indikation für die Behandlung des Patienten besteht aufgrund einer anhaltenden Belastungsreaktion der Angehörigen ebenso eine Indikation zur sozialpädagogischen und /oder psychologisch supportiven Begleitung der Familie. Sie ist begründet in der entscheidenden Bedeutung der elterlichen Unterstützung für die Durchführung der Behandlung und die Krankheitsadaptation des Patienten.</p>	
<p>Die Indikation zu einer <i>sozialpädagogischen Betreuung der Familie</i> begründet sich vorrangig in den durch die Behandlung ausgelösten sozialen Konfliktlagen, die bei der Sicherung der elterlichen Schutz- und Versorgungsfunktion für Patient und Geschwister und hinsichtlich des Erhalts der sozioökonomischen Basis der Familie auftreten. Die sozioökonomische Situation der Familie stellt einen hohen Risikofaktor im Prozess der Krankheitsadaptation dar.</p>	

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien	
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie	Improving outcomes in children and young people with cancer
Indikation und Leitsymptomatik (Fortsetzung)	
Die Indikation zur <i>psychologischen supportiven Betreuung der Angehörigen</i> besteht bei gravierenden emotionalen Problemen bei der Bewältigung der Erkrankung und Behandlung und einem hohen Leidensdruck durch die latente Todesbedrohung und Progredienzangst. Sie besteht ebenso bei ungünstigen Krankheitsbewältigungsmechanismen und Interaktionsstörungen, die den Patienten deutlich belasten können.	
Indikation für die intensivierte Versorgung sind erhöhte krankheitsbedingte Primärbelastungen (ungünstige Prognose, Komplikationen, Rezidiv u. a.) sowie umfangreiche bzw. als erheblich einzustufende Belastungen in mehreren krankheitsunabhängigen Sekundärbereichen. Dabei kann bspw. die Anpassungsfähigkeit von Patient und Familie durch geminderte psychosoziale Ressourcen, ungünstige soziokulturelle Bedingungen etc. erschwert sein oder es können erhebliche psychische Sekundärbelastungen i. S. psychischer Störungen des Patienten oder eines oder mehrerer Familienmitglieder vorliegen.	
Grund- versus intensivierte Versorgung	
Alle Patienten der pädiatrischen Onkologie sollen eine psychosoziale Grundversorgung erhalten. Bei dem Vorliegen einer hohen psychosozialen Gesamtbelastung wird die Grundversorgung um ein intensiviertes Betreuungsangebot gemäß der vorliegenden Indikation ergänzt. Psychosoziale Versorgung findet insbesondere zu Behandlungsbeginn und in Krisensituationen im aufsuchenden Modus statt. Patienten und ihre Angehörigen werden durch den Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes aufgesucht, es wird ein zeitnahes Versorgungsangebot gemacht.	All children and young people with cancer and their families, in particular siblings, should be offered the advice and support of a social worker to ensure that the needs of the wider family are addressed.

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Gegenüberstellung der Empfehlungen der deutschen und britischen Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder

Empfehlungen^a der Leitlinien zur psychosozialen Betreuung krebskranker Kinder in Deutschland und Großbritannien
Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie Improving outcomes in children and young people with cancer
Grund- versus intensivierte Versorgung (Fortsetzung)
Beim Vorliegen hochgradiger Belastungen und Risikofaktoren sowie eingeschränkter psychosozialer Ressourcen soll eine Intensivierte Versorgung durchgeführt werden. Es wird ein individueller Behandlungsplan erstellt. Die Interventionen in diesem Bereich werden höherfrequent und kontinuierlich angeboten.
Phasenspezifische psychosoziale Interventionen
Psychosoziale Interventionen sollen sich am individuellen Bedarf orientieren, der sich im Krankheits- und Behandlungsverlauf phasenspezifisch verändert. Sie erfordern vom psychosozialen Mitarbeiter ein flexibles und unmittelbares Reagieren auf akute Veränderungen.
In allen Phasen kann es erforderlich sein, eine Anpassung der Versorgungsstrategie aufgrund eines aktuellen Bedarfs im Sinne einer Krisenintervention vorzunehmen.
Im Rahmen der psychosozialen Nachsorge in der Akutklinik soll ein Screening des Weiteren psychosozialen Entwicklungsverlaufs und bei Bedarf die Einleitung ergänzender therapeutischer Interventionen erfolgen. Eine Vernetzung mit nachbetreuenden stationären und ambulanten Institutionen sowie die Vorbereitung der Überleitung in die Spätnachsorge im Erwachsenenalter sind erforderlich.
a: Die Empfehlungen wurden wörtlich den Leitlinien entnommen und gegenübergestellt. b: Mitarbeiter c: Facharzt d: multidisziplinäres Team

Tabelle 93: Auflistung der Empfehlungen und Manuale von Tumorzentren

Titel der Empfehlung bzw. des Manuals	Publikationsdatum bzw. letzte Aktualisierung	Herausgeber
Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks: Kindliche Tumoren [230]	2007	Tumorzentrum München
Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen [231]	2006	Südwestdeutsches Tumorzentrum (Comprehensive Cancer Center Tübingen)
Manual maligne Lymphome – maligne Lymphome im Kindesalter [236]	2004	Tumorzentrum München
Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks – Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome [233]	2004	Tumorzentrum München
Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome – allgemeine Diagnostik [234]	2003	Tumorzentrum München
Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome – Besonderheiten der akuten Leukämie im Kindesalter [235]	2003	Tumorzentrum München
ZNS-Tumoren im Kindesalter in: Empfehlungen der Projektgruppen maligne Lymphome, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, kolorektales Karzinom, Prostatakarzinom, malignes Melanom, ZNS-Tumoren, einheitlicher Arztbrief, Ovariakarzinom, Magenkarzinom, Harnblasenkarzinom [232]	2003	Tumorzentrum Regensburg
Manual supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie – diagnostische Strategien bei Infektionen hämatologischer / onkologischer Patienten [237]	2001	Tumorzentrum München
Manual supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie – Schmerztherapie bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen [238]	2001	Tumorzentrum München

Tabelle 94: Übersicht über die Empfehlungen der Fachgesellschaften bzw. ihrer Arbeitsgruppen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Titel der Empfehlungen	Publikationsdatum bzw. letzte Aktualisierung	Fachgesellschaft
Diagnostische und differenzialdiagnostische Abwägungen zur Einschätzung kindlicher Reaktionsweisen im Rahmen der psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie [252]	2007	Schreiber-Gollwitzer B et Gollwitzer K
Praktische Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie [253]	2006	GPOH / DGSS / DGP / IKP
Praktische Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie [242]	2006	GPOH / DGSS / DGP / IK
Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe [243]	2006	European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen: Standards und neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie [254]	2006	HIT-Studiengruppen
Aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien in der endokrinen Nachsorge von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom: Empfehlungen des Kraniopharyngeom 2000 Studienkomitees [255]	2005	KRANIOPHARYNGEOM 2000 Studienkomitee
Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM / IBFM / EBMT concepts [256]	2005	BFM-Studiengruppe u. a.
Diagnostik und Therapie von ZNS-Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten [244]	2005	DGPI / GPOH
Intensivmedizinische Therapie infektiöser Komplikationen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie [257]	2005	DGPI / GPOH
Parasitosen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten [246]	2005	DGPI / GPOH
Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen und der Pneumozystis-Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen [258]	2005	DGPI / GPOH
Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen [248]	2005	DGPI / GPOH
Therapie bakterieller Infektionen in der pädiatrischen Onkologie [241]	2005	DGPI / GPOH

(Fortsetzung)

Tabelle 94 (Fortsetzung): Übersicht über die Empfehlungen der Fachgesellschaften bzw. ihrer Arbeitsgruppen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Titel der Empfehlung	Publikationsdatum bzw. letzte Aktualisierung	Fachgesellschaft
Diagnose und Therapie von Virusinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen [247]	2005	DGPI / GPOH
Gastrointestinale und hepatobiliäre Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten [259]	2005	DGPI / GPOH
Unkonventionelle Therapien bei Krebserkrankungen im Kindesalter: Richtlinie zur Abgrenzung unbedenklicher von schädlichen Behandlungsmethoden: ein Bericht der SIOP-Arbeitsgruppe für Psychosoziale Fragen in der pädiatrischen Onkologie [260]	2004 (deutscher Nachdruck)	SIOP
Betreuung von Patienten mit hormoninaktiven Adenomen der Hypophyse [261]	2003	DGE / Arbeitsgemeinschaft Hypophyse
Empfehlungen zur Prävention der Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen [262]	2001	DGPI / GPOH /DMyKG
Impfungen [263]	2001	DGPI / STIKO
Prävention von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen [264]	2001	DGPI / GPOH /DMyKG
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen [245]	2001	DGPI / GPOH
Intravenöse Immunglobuline in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen [265]	2001	DGPI / GPOH

5.3.6.2 Partizipation krebskranker Kinder an Therapieoptimierungsstudien

In der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie sind die Versorgungsstandards durch die Therapieoptimierungsstudien gegeben [50], während die AWMF-Leitlinien diese Standards nur in verkürzter Form und oft methodisch nicht transparent darstellen. Die Umsetzung der gegebenen Versorgungsstandards in den medizinischen Alltag erfolgt in den o. g. Studien.

Die Partizipationsraten an den Therapieoptimierungsstudien wurden stellvertretend herangezogen, denn es gibt keine Indikatoren für die Prozessqualität gemäß der ÄZQ oder AHRQ (siehe 4.4) für die pädiatrische Hämato-Onkologie in Deutschland.

Die Partizipationsraten an TOS wurden vom Kinderkrebsregister neben Inzidenz- und Mortalitätsdaten erfasst.

Auf der Internetseite „kinderkrebsinfo.de“ der GPOH wird zu TOS wörtlich ausgeführt: „Die Therapieoptimierungsstudien sind nicht zu vergleichen mit Arzneimittelstudien, bei denen es um die Einführung von neuen Medikamenten geht! Sie dienen in erster Linie einer qualitativ hochwertigen, einheitlichen und optimalen Diagnostik und Behandlung, die durch Veränderungen in Teilbereichen und / oder für bestimmte Risikogruppen verbessert werden soll. Ein Instrument dazu ist die Dokumentation, die neben der Auswertung von wissenschaftlichen Fragestellungen auch zur Erfahrung der Ergebnisqualität beiträgt. Mit der Durchführung von 23 Therapieoptimierungsstudien werden alle wesentlichen im Kindes- und Jugendalter vorkommenden Tumorerkrankungen und Leukämien erfasst ... Das bedeutet, dass die Therapieoptimierungsstudien ein wirksames Instrument zur Verbesserung, zur Erfassung und zur Kontrolle der Ergebnisqualität sind. Durch die enge Vernetzung und Zusammenarbeit innerhalb der Therapieoptimierungsstudien in der Kinderkrebsheilkunde wird ein hoher Standard gehalten und weiter entwickelt“ [50].

TOS sind wie Leitlinien [49] demnach auf dasselbe Ziel ausgerichtet, nämlich die Verbesserung der Versorgung.

Die Notwendigkeit der Umsetzung von Versorgungsstandards in Therapieoptimierungsstudien wurde im AWMF-Dokument „Prinzipien der pädiatrischen Onkologie“ [229], das das grundsätzliche Vorgehen bei der Behandlung krebskranker Kinder erläutert, deutlich. Unter anderem hieß es dort: „Das seltene Vorkommen von Krebserkrankungen im Kindesalter und die Notwendigkeit einer hohen ärztlichen und pflegerischen Erfahrung in der Steuerung der Therapie und ihrer Nebenwirkungen haben zu einer regional weiträumigen Zentralisierung der Patientenversorgung in speziellen Kliniken geführt. Darüber hinaus ist in der pädiatrischen Onkologie auch in großen Zentren nur dann ein auswertbarer Therapieerfolg möglich, wenn mit anderen Zentren kooperiert wird. Diese Notwendigkeit hat dazu geführt, dass heute über 90 % der Kinder innerhalb von Studien behandelt werden. Prospektive aufeinander folgende Therapiestudien im Kindes- und Jugendalter sind damit ein Mittel zur Optimierung und Qualitätssicherung der Therapie geworden.“

Die Partizipationsraten waren hier ein Surrogat für den fehlenden Indikator zur Prozessqualität und somit ein Maß für die Qualität der Versorgung krebskranker Kinder oder, anders formuliert, für die Umsetzung von gegebenen medizinischen Standards in die alltägliche Versorgung.

Die Studienpartizipation war im Beobachtungszeitraum sehr hoch, der schlechteste Wert lag im 10-Jahres-Zeitraum von 1997 bis 2006 für Ependymome bei ca. 79 %, während der schlechteste Wert im Zeitraum 2002 bis 2006 für Astrozytome bzw. Hirntumoren allgemein etwa 88 % war. Bei allen anderen in Tabelle 95 dargestellten Tumorentitäten lag die Beteiligung an den TOS höher. Kinder mit Leukämien, die dem DKKR gemeldet worden sind, wurden zu mehr als 98 % in Studien behandelt. Für maligne Lymphome lag der Wert bei 95 % und höher.

Für die lymphatischen Leukämien und den Zeitraum 1997 bis 2006 würde dies bedeuten, dass hochgerechnet 15 Kinder von 4934 außerhalb klinischer Studien behandelt wurden. Über die Gründe einer Nichtbeteiligung an TOS lässt sich anhand der Daten keine Aussagen treffen.

Insgesamt fiel auf, dass die Beteiligungsraten für die dargestellten Zeiträume konstant hoch waren. Die Partizipationsraten an TOS lagen bei Kindern, die an Hirntumoren erkrankt waren, mit 80,6 % um 1,1 % höher als im Vergleichszeitraum 1995 bis 2004 [99]. Bei Kindern mit Leukämien (> 98 %) und malignen Lymphomen (> 95 %) waren die Beteiligungsraten an TOS bereits so hoch, dass sie kaum noch verbessert werden können, während bei Kindern mit Hirntumoren (87,6 %) noch ein Verbesserungspotenzial vorhanden ist. Basierend auf diesen Daten kann davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Mehrheit krebskranker Kinder in Deutschland gemäß gegebenen Versorgungsstandards behandelt wird.

Tabelle 95 zeigt, stratifiziert nach Krankheitsbildern, den Anteil der innerhalb von TOS betreuten Kinder, außerdem den Beobachtungszeitraum, die absolute Fallzahl der an das Register gemeldeten Kinder sowie die altersstandardisierte Inzidenzrate. Das DKKR weist die Studienbeteiligung in einem 10-Jahres- und in einem 5-Jahres-Zeitraum aus. Der kürzere Zeitraum ist der aktuellere und im größeren enthalten.

Tabelle 95: Partizipationsraten an Therapieoptimierungsstudien für ausgewählte Krankheitsbilder [99]

Erkrankung	Beobachtungszeitraum	Anzahl (N) der dem DKKR gemeldeten Kinder	altersstandardisierte Inzidenzrate^a pro Jahr und 100 000	Anteil der in TOS behandelten Kinder (%)
lymphatische Leukämien	1997-2006	N = 4934	4,1	99,7
	2002-2006	N = 2438	4,2	99,8
akute myeloische Leukämie	1997-2006	N = 872	0,7	98,5
	2002-2006	N = 421	0,7	98,1
Morbus Hodgkin	1997-2006	N = 902	0,7	97,9
	2002-2006	N = 449	0,7	97,1
Non-Hodgkin-Lymphome ^b	1997-2006	N = 1235	1,0	97,1
	2002-2006	N = 583	0,9	95
Hirntumoren ^c	1995-2004	N = 3845	3,0	79,5
	1997-2006	N = 4049	3,3	80,6
	2002-2006	N = 1979	3,3	87,6
Ependymome und Tumoren des Plexus chorioideus	1997-2006	N = 399	0,3	78,9
	2002-2006	N = 204	0,4	91,2
Astrozytome	1997-2006	N = 1871	1,5	82,8
	2002-2006	N = 920	1,5	87,6
intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren	1997-2006	N = 919	0,8	83,4
	2002-2006	N = 437	0,7	90,2
alle Krebserkrankungen (ICD-10 C00 bis C96)	1997-2006	N = 18 283	15,0	91,7
	2002-2006	N = 8916	15,2	93,1

(Fortsetzung)

Tabelle 95 (Fortsetzung): Partizipationsraten an Therapieoptimierungsstudien für ausgewählte Krankheitsbilder

a: bezogen auf Kinder im Alter von 0 bis unter 15 Jahren, Jungen und Mädchen gemeinsam ausgewertet

b: einschließlich Burkitt-Lymphomen;

c: Für die Kinder mit Hirntumoren und den schlechtesten Partizipationsraten an TOS wurde ein früherer Zeitraum zusätzlich angegeben (DKKR, Stand: 07/2005).
Deutsches Kinderkrebsregister, Stand: 05/2007

5.3.6.3 Zentrale Begutachtung / Referenzbegutachtung

Die zentrale Begutachtung / Referenzbegutachtung zytologischer, histologischer, zytogenetischer oder immunologischer Präparate wurde nach der Anhörung als Surrogat für einen weiteren „Qualitätsindikator“ in den Bericht aufgenommen. Dazu wurden Publikationen zu den Studien ausgewählt und an diesen Beispielen der Anteil der zentralen Begutachtung / Referenzpathologie in den TOS beschrieben.

Da in der Onkologie eine exakte Diagnose zur Festlegung der Therapie erforderlich ist [110,114,130,145,146,266,267] und darüber hinaus in multizentrischen Studien einheitliche Diagnosekriterien notwendig sind, ist eine zentrale Begutachtung bzw. eine Referenzbegutachtung meist erforderlich [209].

Es gibt keine Indikatoren für die Struktur- und Prozessqualität in der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung in Deutschland. Deshalb wurde die relative Häufigkeit der zentralen Begutachtung bzw. Referenzbegutachtung, soweit gegeben, als Maß für die Prozessqualität beschrieben. Sie wurde ergänzt durch qualitative Informationen zur zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung. Diese Angaben vermitteln einen Eindruck über Diagnosesicherheit und einen Teilbereich der Qualitätssicherung in den TOS.

Die in den Bericht eingeschlossenen Publikationen zu den Therapieoptimierungsstudien wurden auf Angaben zur zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung geprüft. Sie enthielten meist qualitative Hinweise auf dieses Kriterium. Deshalb wurde bei der GPOH im Rahmen der Anhörung nachgefragt. Die Präparate von Kindern mit Leukämien wurden zu 100 % einer morphologischen und zu ca. 95 % einer immunologischen Begutachtung zugeführt. Eine zytogenetische Begutachtung lag in etwa 80 % der Fälle vor. Bei Kindern mit NHL lag der Wert bei 94 %, bei den Hirntumoren zwischen 60 und 95 %. Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die Mehrheit der Blut- und Gewebepreparate krebskranker Kinder bei Diagnosestellung zentral begutachtet werden. Während die Referenzmorphologie bei den Leukämiestudien ein Eingangskriterium ist, wurde eine Referenzbegutachtung im Rahmen der Studien zu Hirntumoren seltener durchgeführt.

Darüber hinaus standen Angaben zur Referenzbegutachtung der strahlentherapeutischen Behandlung zur Verfügung. Von Juli 2001 bis Januar 2008 wurden Befunde von insgesamt 1458 Kindern einer strahlentherapeutischen Referenzbegutachtung zugeführt. In 1135 von 1458 Fällen wurde die Radiotherapie überprüft. Die Vorlage einer Referenzpathologie ist dabei notwendig, weil die Indikation zur Bestrahlung abhängig vom histopathologischen Befund ist. Liegt die Referenzpathologie nicht vor, so kann nur vorbehaltlich eine Therapieempfehlung gegeben werden. Ca. 78 % der radioonkologischen Behandlungen im o. g. Zeitraum wurden vom Referenzzentrum geprüft. Details sind in Tabelle 96 dargestellt.

Tabelle 96: Angaben zur zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung

Autoren und Referenz^h	Studien, soweit nicht anders gegeben	relative Häufigkeit der zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung (%), soweit nicht anders angegeben
Schrappé et al. 2000 [108]	ALL-BFM-Studien	“The diagnosis was (centrally) established by morphological FAB criteria und cytochemistry ...”
Einsiedel et al. 2005 [120]	ALL-BFM-Rez-Studien	“Cytologic preparations have been centrally reviewed in 90 % of registered patients.“
Harms et al. 2003 [126]	COALL-Studien	“BM, blood smears, and CFS cytospin were reviewed centrally in the laboratory of the study in Hamburg, Germany.”
Creutzig et al. 2001 [131]	AML-BFM-Studien	“All initial smears were routinely investigated at the University Children’s Hospital in Münster and were reviewed by a panel of hematologists including one to two external investigators (...). The diagnosis of M0 and M7 subtypes always required confirmation by immunological methods... Day 15 bone marrow aspirates were reviewed centrally.”
Prof. Creutzig, persönliche Mitteilung in der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht	alle Leukämie-Studien	Morphologie: 100 % Immunologie: ca. 95 % Zytogenetik: ca. 80 %
Burkhardt et al. 2005 [141]	NHL-BFM-Studien	“In more than 90 % of cases the diagnosis was centrally reviewed by one of the reference laboratories.”
Prof. Reiter, persönliche Mitteilung über die GPOH-Geschäftsstelle	NHL ^g	2006-2008: 94 %
Schellong et al. 1999 [151]	DAL-HD-Studien	“Central review by the reference pathologists was required.”
Dörffel et al. 1998 [154]	GPOH-HD-Studien	„Bei den Patienten wurde ein Morbus Hodgkin histologisch gesichert und bei der Mehrzahl der Patienten auch in den Referenzpathologiezentren in Dortmund ... und Kiel ... bestätigt.“
Schellong et al. 2005 [155]	ST-HD-Studie	n. g.
Bamberg et al. 1999 [156]	MAKEI-Studien	“Histologic sections of the tumors were sent to the local pathologist. Additionally, 37 cases (61,6 %) were also reviewed at the reference center by one of us ...”
Timmermann et al. 2005 [158]	HIT-SKK-Studien	“Diagnosis was made by the institutional pathologist ... Central review for histology was also recommended.”

(Fortsetzung)

Tabelle 96 (Fortsetzung): Angaben zur zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung

Autoren und Referenz^h	Studien, soweit nicht anders gegeben	relative Häufigkeit der zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung (%), soweit nicht anders angegeben
Timmermann et al. 2002 [161]	HIT-Studien	“Diagnosis was made by the institutional pathologist ... but a central review was also required.”
Prof. Rutkowski, persönliche Mitteilung über die GPOH-Geschäftsstelle	Hirntumoren	60 %-95 %
Gnekow et al. [164]	HIT-LGG-Studien	„Eine histologische Mitbefundung sollte durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie an der Universität Bonn erfolgen.“
Kramm et al. [18]	HIT-GBM-Studien	“Inclusion criteria: WHO grade III or IV glioma proven by central neuropathological review ...”
Rutkowski et al. 2005 [163]	Studie zu Medulloblastomen	“The diagnosis of medulloblastoma was histologically confirmed in all 43 patients by a central pathology laboratory.”
Studienprotokoll der KRANIOPHARYNGEOM2000-Studie [209]	KRANIOPHARYNGEOM-Studien	„Aufgrund der Schwierigkeiten, die die exakte Zuordnung Hirntumoren im Kindesalter oft bereitet, hält die Studienleitung es für unabdingbar, dass die Tumorproben aller, in die Kraniopharyngeomstudie gemeldeter Patienten einer einheitlichen Beurteilung unterzogen werden. Daher sollten von jedem Patienten repräsentative Paraffinblöcke ... an das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie in Bonn gesandt werden.“

(Fortsetzung)

Tabelle 96 (Fortsetzung): Angaben zur zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung

Autoren und Referenz^h	Studien, soweit nicht anders gegeben	relative Häufigkeit der zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung (%), soweit nicht anders angegeben
Prof. Kortmann, Referenzzentrum Strahlentherapie, persönliche Mitteilung über die GPOH-Geschäftsstelle ^c	HIT 2000 Medulloblastom Ependymom stPNET ^d SIOP/GPOH LGG ^e 2004 HIT GBM D HIT Rez 2005 andere	Von 07/2001 bis 01/2008 insgesamt 1458 krebskranke Kinder bzw. deren Befunde zweibegutachtet ^f Standardempfehlung ausgesprochen: n = 555 individuelle Empfehlungen formuliert: n = 367 Überprüfung der Radiotherapie: n = 1135
<p>a: French-American-British Classification</p> <p>b: Knochenmark, Blutaussstriche und Liquor</p> <p>c: Es handelt sich hier um die Begutachtung durch das strahlentherapeutische Referenzzentrum innerhalb der TOS für Kindern mit Hirntumoren.</p> <p>d: supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor</p> <p>e: niedrigmaligne Gliome (Low Grade Glioma)</p> <p>f: Mehrfachnennungen möglich</p> <p>g: Non-Hodgkin-Lymphome</p> <p>h: Kriterien für die Auswahl der Publikationen zu den Studien waren: (1) Es waren Angaben zur zentralen Referenzbegutachtung vorhanden. (2) Die Publikation berichtete über einen längeren Zeitraum und / oder möglichst viele Patienten.</p>		

5.3.7 Zielgröße: besondere Merkmale der Strukturqualität

Zu dieser Zielgröße wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche 48 Publikationen identifiziert, und zwar 38 narrative Reviews, 1 Informationsbroschüre, 1 Evaluationsstudie, 2 TOS, 1 Kohortenstudie, 4 Querschnittstudien (einschließlich des Buches zur wissenschaftlichen Begleitung der Strukturhebung) sowie die Strukturvereinbarung des G-BA.

Tabelle 97: Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Autoren und Referenzen	Titel der Publikationen	Themenblöcke	Art der Publikationen
G-BA 2006 [2]	Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Krankheiten	-	-
Göbel et al. 1998 [268]	Pediatric hematology and oncology at the Heinrich-Heine University Medical School, Düsseldorf, Germany	(tertiäre) stationäre Versorgung	narrativer Review
Coerdts 2000 [269]	Betreuung und Begleitung des krebserkrankten Kindes in der Klinik für Pädiatrische Hämatologie / Onkologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster	stationäre Versorgung	narrativer Review
Creutzig et al. 2004 [270]	Konzepte der GPOH und des Kompetenznetzes zur Weiterentwicklung und Qualitätssicherung in der pädiatrischen Onkologie	(1) stationäre Versorgung (2) Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Körholz et Mauz-Körholz [271]	Qualitätssicherung in der pädiatrischen Onkologie: Integration prospektiver Therapiestudien in die klinische Regelversorgung am Beispiel des Hodgkin-Lymphoms	(1) stationäre Versorgung (2) Etablierung von TOS	narrativer Review
Herold et al. 2007 [23]	Stand und Bewertung der Strukturen und Ausstattung pädiatrisch-onkologisch-hämatologischer Kliniken	stationäre Versorgung	Querschnittstudie

(Fortsetzung)

Tabelle 97 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Autoren und Referenzen	Titel der Publikationen	Themenblöcke	Art der Publikationen
Creutzig et al. 2005 [272]	Beitrag des Kompetenznetzes pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Verbesserung der Versorgung und Forschung bei pädiatrischen Patienten mit malignen Tumoren	(1) fachliche Qualifikation des Personals (2) Projekte und Arbeitsgruppen (3) Informationen für Patienten, Fachpublikum und Öffentlichkeit	narrativer Review
Herold et al. 2005 [273]	Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Forschungs- und Studienassistentinnen zertifiziert	(1) fachliche Qualifikation des Personals (2) Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Anderer et al. 1998 [274]	Aufbau der Kindertumorzellbank der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung	narrativer Review
Creutzig et al. 2001 [275]	Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Onkologie (APO)	(1) Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung (2) Etablierung von TOS	narrativer Review
Dieckmann et al. 2002 [267]	Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90	Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung	klinische Interventionsstudie
Reinhardt et al. 2002 [276]	Minimale Resterkrankung bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Kindesalter: Etablierung und Standardisierung der Immunphänotypisierung in der Therapiestudie AML-BFM-98	Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung	klinische Interventionsstudie
Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter der GPOH 2004 [277]	HIT 2000: multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET / Medulloblastom) und Ependyom	Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung	narrativer Review

(Fortsetzung)

Tabelle 97 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Autoren und Referenzen	Titel der Publikationen	Themenblöcke	Art der Publikationen
Rutkowski et al. 2005 [278]	Hirntumoren im Kindesalter: Diagnostik und interdisziplinäre Therapiekonzepte	Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung	narrativer Review
Ernestus et al. 2006 [279]	Biomaterialbanken für embryonale Tumoren: Struktur, Nutzen und Risiken	Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung	narrativer Review
Kortmann et al. 2007 [280]	Anforderungen und Leistungsprofile der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO): eine Bestandsaufnahme und Darstellung zukünftiger Entwicklungen	(1) Referenzzentren /Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung (2) Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Längler 2006 [281]	Kinder sind keine kleinen Erwachsenen: allgemeine Grundlagen der pädiatrischen Onkologie	Etablierung von TOS	narrativer Review
Kaatsch 2002 [282]	Das Deutsche Kinderkrebsregister zwei Jahrzehnte nach Beginn seiner Tätigkeit	Meldepflicht für Krebserkrankungen	narrativer Review
Kaatsch 2004 [187]	Das Deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen	Meldepflicht für Krebserkrankungen	narrativer Review
Kaatsch et al. 2005 [283]	Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden	Meldepflicht für Krebserkrankungen	Kohortenstudie
Steliarova-Foucher et al. 2005 [284]	International classification of childhood cancer, third edition	Meldepflicht für Krebserkrankungen	narrativer Review
Beck 1995 et al. [285]	Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und jungen Erwachsenen: erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review

(Fortsetzung)

Tabelle 97 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Autoren und Referenzen	Titel der Publikationen	Themenblöcke	Art der Publikationen
Duffner et al. 1995 [286]	Onkologische Nachsorge – ein patientenorientiertes Konzept: ein Basisdiagnostikplan für pädiatrisch-onkologische Patienten	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Kortmann et al. 1999 [287]	HIT 91 (prospective, co-operative study for the treatment of malignant brain tumors in childhood): accuracy and acute toxicity of the irradiation of the craniospinal axis – results of the quality assurance program	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Calaminus et al. 2000 [288]	Lebensqualität und Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Duffner et al. [289]	Late effects after therapy of childhood cancer	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Marx et al. 2000 [290]	Endokrine Spätfolgen nach Hirntumortherapie im Kindes- und Jugendalter: Literaturübersicht und Konzept einer prospektiven endokrinologischen Nachsorge	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Friedrichsdorf et al. 2002 [291]	Pädiatrische Palliativmedizin – Leben bis zum Tod	Projekte und Arbeitsgruppen / Vernetzung mit dem ambulanten Bereich	narrativer Review
Graf et al. 2002 [292]	Telemedizin in der pädiatrischen Onkologie	Projekte und Arbeitsgruppen	Querschnittstudie
Creutzig et al. 2003 [293]	Qualitätssicherung im Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Langer et al. 2005 [294]	Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review
Bölling et al. 2007 [295]	Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: erste Ergebnisse	Projekte und Arbeitsgruppen	narrativer Review

(Fortsetzung)

Tabelle 97 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Autoren und Referenzen	Titel der Publikationen	Themenblöcke	Art der Publikationen
Calaminus et al. 2007 [296]	Positionspapier der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten	Projekte und Arbeitsgruppen / Vernetzung mit dem ambulanten Bereich	narrativer Review
Benninger-Döring et al. 2006 [297]	Arzneimittelentwicklung in der Kinderonkologie	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review
Butterfaß-Bahloul et al. 2007 [298]	Arzneimittelsicherheit in der Kinderonkologie: der Beitrag der Therapiestudien zur Pharmakovigilanz	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review
Müller et al. 1997 [299]	THEMPO: a knowledge-based system for therapy planning in pediatric oncology	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review
Knaup et al. 2000 [300]	Pädiatrische Onkologie: rechnerunterstützte Dokumentation und Therapieplanung	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review
Merzweiler et al. 2000 [301]	Requirements and design aspects of a data model for a data dictionary in paediatric oncology	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review
Knaup et al. 2002 [302]	Efficiency and safety of chemotherapy plans for children: CATIPO ^a – a nationwide approach	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review
Merzweiler et al. 2002 [303]	Terminologiestandardisierung in der pädiatrischen Onkologie: der Basisdatensatz	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review
Astheimer et al. 2003 [304]	10 Jahre EDV-gestützte Therapieplanung in einer hämatologisch-onkologischen Kinderkrankenhausesabteilung: ein Erfahrungsbericht	Verbesserung der Patientensicherheit	narrativer Review

(Fortsetzung)

Tabelle 97 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*

Autoren und Referenzen	Titel der Publikationen	Themenblöcke	Art der Publikationen
Creutzig et Calaminus 2000 [305]	Vertikale Vernetzung in der pädiatrischen Onkologie: von der Diagnose bis zur Nachsorge	Vernetzung mit dem ambulanten Bereich	narrativer Review
Janssen et al. 2004 [306]	Ambulante palliativmedizinische Versorgung krebskranker Kinder und ihrer Familien.	Vernetzung mit dem ambulanten Bereich	narrativer Review
Friedrichsdorf et al. 2005 [10]	Status quo of palliative care in pediatric oncology: a nationwide survey in Germany	Vernetzung mit dem ambulanten Bereich	Querschnittstudie
Henkel et al. 2002 [104]	Weniger Schmerzen bei Krebserkrankungen: Information für Eltern krebskranker Kinder und Jugendlicher. Bonn, Deutsche Kinderkrebsstiftung	Informationen für Patienten, Fachpublikum und Öffentlichkeit	Informationsbroschüre
Bartels et al. 2003 [307]	Analyse pädiatrisch-neuro-onkologischer Informationen in deutschsprachigen Internetseiten	Informationen für Patienten, Fachpublikum und Öffentlichkeit	Evaluationsstudie
Müller 2003 [308]	Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter		narrativer Review
KPOH 2007 [22]	Strukturen in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung der Jahre 2000-2006	s. auch Tabelle 98 bis Tabelle 100 [23]	Buch, wissenschaftliche Begleitforschung zur Strukturhebung
a: computerassistierte Therapieplanung in der pädiatrischen Onkologie			

In der systematischen Literaturrecherche zu *besonderen Merkmalen der Strukturqualität*, wie sie in der Strukturvereinbarung vorgegeben waren, fanden sich die o. g. Publikationen. Sie geben meist nur qualitative Hinweise auf einzelne Aspekte der Strukturqualität. Im Folgenden wurden sie thematisch zusammengefasst und kurz dargestellt:

5.3.7.1 Stationäre Versorgung in Zentren

Während im Jahr 2004 ca. 130 Krankenhäuser Kinder mit onkologischen Erkrankungen an das Deutsche Kinderkrebsregister meldeten, behandelten nur 34 Zentren ungefähr 75 % der krebskranken Kinder [187]. Körholz [271] gab 2005 an, dass 32 Zentren 75 % der von Krebs betroffenen Kinder betreuten und in den letzten Jahren wurde eine weitere Konzentration auf größere Einrichtungen beobachtet [270]. Herold et al. [23] berichteten 2007, dass zwei Drittel aller pädiatrisch-onkologischen Patienten in 25 Kliniken betreut wurden. Die tatsächliche Anzahl aller Abteilungen, die krebskranken Kinder behandeln, ließ sich, basierend auf der Literaturrecherche, nicht eindeutig festlegen. Während Kaatsch et al. [187] 130 Einrichtungen angaben, gingen Friedrichsdorf et al. [10] 2002 von 73 Zentren aus. Griessmeier et al. [24] kontaktierten 1999/2000 im Rahmen einer Querschnittuntersuchung 90 Abteilungen und 2006 waren es 96 pädiatrische Einrichtungen [25]. Dieses Problem wurde in den Stellungnahmen zum Vorbericht angesprochen.

Bereits 1996 gaben Göbel et al. [268] einen Einblick in die Strukturen eines tertiären pädiatrisch-onkologischen Zentrums. Folgende Kooperationspartner wurden u. a. genannt: Institute für Mikrobiologie und Virologie, klinische Chemie, Radiologische Klinik, intensivmedizinische Stationen, Kliniken für Strahlentherapie, für Nuklearmedizin, für Kinderchirurgie, für Transfusionsmedizin, Knochenmarkregister.

Ergänzend wies Coerdts [269] auf die Möglichkeit der teilstationären oder ambulanten Versorgung hin. Sie sollte gegeben sein, weil die Behandlung z. B. einer akuten Leukämie über längere Zeit durchgeführt werden muss.

Bei der stationären Betreuung von krebskranken Kindern wurden einige Aspekte, die in der Akutversorgung von Erwachsenen keine Rolle spielen, als wichtig bezeichnet. So zeigte Coerdts [269] auf, dass ein Elternteil ins Krankenhaus mit aufgenommen werden sollte. Ebenso wichtig waren der Autorin die Familien- oder Elternhäuser in Kliniknähe, die von privaten Initiativen, z. B. Elternvereinen und Selbsthilfegruppen, getragen wurden.

Zu Strukturen und Ausstattung pädiatrisch-onkologisch-hämatologischer Einrichtungen hatten Herold et al. [23] 2003 eine Querschnittstudie durchgeführt. Dabei wurden die leitenden Chefärzte von 53 Kliniken, die mindestens 10 krebskranke Kinder / Jahr behandelten, schriftlich befragt. Die Responserate lag bei 92 %, d. h., 49 Zentren nahmen an der Untersuchung teil. Insgesamt behandelten 46 von 49 Kliniken pro Jahr mehr als 15 an Krebs erkrankte Kinder und Jugendliche. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie folgt in Tabelle 98 bis Tabelle 100.

Tabelle 98: Anzahl der Kliniken, die mindestens 15 Patienten / Jahr behandeln [23]

Patienten / Jahr als Maß für die Größe der Einrichtung	Anzahl (N) der Kliniken	inzidente Patienten / Jahr		darunter Universitätskliniken (N)	Tageskliniken vorhanden (N)
		Median	IQR ^a		
≥ 80	12	95	80–113	11	9
50–79	10	55	51–66	6	6
25–49	17	35	28–43	9	4
15–24	7	17	16–20	2	3
a: Interquartile Range					

Tabelle 99: Personelle Ausstattung der Einrichtungen in Relation zur Zahl der behandelten Patienten / Jahr [23]

Bereich	Indikator	Zentren stratifiziert nach behandelten Patienten / Jahr							
		≥ 80 (N = 12)		50–79 (N = 10)		25–49 (N = 17)		15–24 (N = 7)	
		Median	IQR ^a	Median	IQR ^a	Median	IQR ^a	Median	IQR ^a
Betten / Behandlungsplätze	Station	22,5	18,75–25	17	15,5–19	16	13–22	13	12,5–20
	Tagesklinik	8	5–10	5,5	4,75–6,5	3,5	1,5–5,5	2	1–3
	Ambulanz	4,5	2,25–9,5	2,5	2–4	2	2–4	2	1,25–2,75
Ärzte	gesamt	11	8,8–14	8,8	6,2–10	5	5–7	3	3–4
	Station	6	4,9–7	6	4,2–7,9	4	3,5–5	2,5	2,2–3
	Tagesklinik	1,6	0–3	1	0,5–1,5	0	-	0	-
	Ambulanz	3	1,2–5	1	0–2	1	0–2	0,5	0–0,72
Pflegepersonal	gesamt	28	23–33	21	17–26	18	13–20	12	6,5–14
	Station	22	20–24	17	15–24	16	11–18	11	5,5–14
	onkologische Fachpflegende	3	2–7,2	3,5	0–10	2	0–4,8	1	0,5–7,5
	Tagesklinik	1,2	0–2,9	1,8	0,25–2,9	0	-	0	-
	Ambulanz	2,5	0,2–5,1	1	0,1–1,2	1	0,5–2	0	-
weitere Mitarbeiter	medizinische Dokumentare / Forschungsassistenten	1,5	1–2,2	0,5	0,5–1	0,5	0,35–1	0	-
	Psychologen	2	1–2	2	1–2	1	1–1,5	1	0,5–1
	Sozialarbeiter	1	1–1,4	0,8	0,5–2	0,75	0,4–1	0,5	0,4–0,6
	Sekretärinnen	1	0,6–2,6	1	1–1,6	1	0,8–1	0,7	0,5–1,2
	Pädagogen	1	1–2	1,3	1–1,8	0,75	0,5–2	0,9	0,7–1,5
a: Interquartile Range									

Tabelle 100: Räumliche Ausstattung und Funktionsbereiche der Einrichtungen in Relation zur Zahl der behandelten Patienten / Jahr [23]

Merkmal	Art	Bereich	Zentren stratifiziert nach behandelten Patienten / Jahr							
			≥ 80 (N = 12)		50–79 (N = 10)		25–49 (N = 17)		15–24 (N = 7)	
			Median	IQR ^a	Median	IQR ^a	Median	IQR ^a	Median	IQR ^a
spezielle Räume (N)	Labor, Funktionsräume, weitere Mitarbeiter, Administration	Station	4	2,5–4	6	4,5–8,5	2	1,8–3	2	
		Tagesklinik	2	1–3	1,5	1–2,2	2	1,5–2,5	1	2–2
		Ambulanz	3,5	2–4	1,5	1–2	2	1,8–3	n. g.	-
		Station	3	3–4,5	2,5	2–3,2	3	2–4,5	3	2–3
		Tagesklinik	1	1–2,2	1	1–1,5	1,5	1,2–1,8	2	-
		Ambulanz	2	1,2–6,5	2	1,5–2	1,5	1–2	2	1,8–2
	eigene Funktionsbereiche ^b	hämatologisches Labor	11	-	8	-	12	-	4	-
		Eingriffsraum	9	-	8	-	13	-	5	-
		Zytostatikaufbereitung	4	-	2	-	4	-	1	-
		Sonografie	3	-	3	-	10	-	2	-
		Röntgen	1	-	2	-	8	-	1	-
	besondere Leistungsmerkmale	Spezialsprechstunde ^b	10	-	9	-	16	-	7	-
		eigene Qualitätssicherungsprojekte ^b	11	-	6	-	15	-	3	-
		Stammzelltransplantation ^{b, c}	10	-	9	-	10	-	3	-
		Forschungsmittel / Jahr ^d	1 500 000 ^f	-	350 000	-	200 000	-	20 000	-
		Publikationen / Jahr ^e	57	-	15	-	11	-	15 ^g	-

(Fortsetzung)

Tabelle 100 (Fortsetzung): Räumliche Ausstattung und Funktionsbereiche der Einrichtungen in Relation zur Zahl der behandelten Patienten / Jahr

a: Interquartile Range

b: Anzahl der Einrichtungen mit diesem Merkmal

c: in Kooperation mit anderen Abteilungen des Hauses oder innerhalb der eigenen Abteilung

d: Median in Euro / Klinik

e: mediane Anzahl / Klinik

f: einschließlich Förderung des Kompetenznetzes pädiatrische Onkologie und Hämatologie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung

g: aus nur einer Klinik

5.3.7.2 Fachliche Qualifikation des Personals

In dem nach der Anhörung in den Bericht aufgenommenen Buch, das vom KPOH herausgegeben wurde und die Ergebnisse mehrerer Befragungen darstellt, fanden sich weitere Hinweise auf die fachliche Qualifikation des Personals [22]. Es handelte sich um Befragungen zur Struktur der pädiatrischen Onkologie. 49 von 54¹⁹ kontaktierten Kliniken beteiligten sich. 25 Kliniken behandelten jährlich 10 bis 25 Neuerkrankungen, 15 Einrichtungen 26 bis 50 inzident erkrankte Patienten und 9 Zentren mehr als 50 Neuerkrankungen pro Jahr.

Es wurde berichtet, dass die ärztlichen Abteilungsleiter und ihre Vertreter meist eine langjährige pädiatrisch-onkologische Erfahrung aufwiesen. Durchschnittlich arbeiteten 6,9 Ärzte in einer Abteilung, 2/3 von ihnen waren Fachärzte. In kleineren Einrichtungen war der Anteil der Fachärzte mit 76 % höher als in mittleren und großen Kliniken mit 71 % bzw. 63 %.

Das Pflegepersonal stellte die größte Berufsgruppe. 2 von 5 Pflegestellen waren mit onkologisch geschultem Fachpersonal besetzt. Von 112 Pflegekräften gaben 75,9 % an, dass sie onkologische Fortbildungen besuchten.

Zur fachlichen Qualifikation des Personals waren in den durch die Literaturrecherche identifizierten Publikationen kaum Angaben vorhanden gewesen. Es gab einen Hinweis auf die Zertifizierung der Studien- bzw. Forschungsassistenten (FSA). Sie durchliefen eine Fortbildung mit abschließender Prüfung, arbeiteten in den Studien mit und wurden durch das Kompetenznetz betreut. Seit 2000 waren Studien- bzw. Forschungsassistenten als zusätzliche Mitarbeiter in 27 Kliniken tätig [272,273]. Von 31 FSA waren 7 ganztags und 22 halbtags tätig, zu 2 fehlten die Angaben. Die FSA wurden mit folgenden Tätigkeiten betraut: Dokumentation der Therapiestudien, Materialversand und Ablauforganisation, elektronische Datenverarbeitung u. a. [22].

5.3.7.3 Häufigkeit der Visitedienste

In 23 von 49 der an der Befragung des Kompetenznetzes [22] beteiligten Kliniken wurde täglich eine Visite durchgeführt. Eine Chefarztvisite fand in 24 von 47 Kliniken einmal pro Woche statt. In den restlichen Abteilungen fanden die Visiten häufiger statt. Damit erfüllten die pädiatrischen Onkologien die Vorgabe des G-BA [2].

5.3.7.4 Eigenständiger Rufdienst / Dienstzeitregelungen

Zum fachärztlichen Hintergrunddienst wurden in den durch die Literaturrecherche identifizierten Publikationen und der durch die Anhörung in den Bericht aufgenommenen Literatur keine Angaben gefunden.

¹⁹ Die Angaben zur Anzahl der kontaktierten pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen differieren (53 bzw. 54).

Das KPOH [22] berichtete, dass eine 24-stündige Anwesenheit von pädiatrisch-onkologisch tätigen Assistenzärzten in den meisten Einrichtungen möglich war. 44 von 49 befragten Krankenhäusern hatten hierzu Angaben gemacht. In jeder 5. kleineren Klinik war die 24-stündige Anwesenheit von pädiatrisch-onkologisch tätigen Assistenzärzten nicht gewährleistet. In 31 von 44 Einrichtungen gab es einen ärztlichen Tagdienst, in 9 von 44 einen Früh- und einen Spätdienst und in 4 von 44 Häusern gab es einen ärztlichen Früh-, Spät- und Nachtdienst.

5.3.7.5 Fortbildung des pädiatrisch-onkologischen Personals

In 44 von 46 Einrichtungen fanden interne Fortbildungen statt, in 47 von 49 Einrichtungen gab es eine Assistentenrotation für die Ärzte in Weiterbildung. Ein Austausch zwischen verschiedenen Krankenhäusern fand in 16 von 45 Kliniken statt. Gastärzte hospitierten in 23 von 45 Einrichtungen [22].

5.3.7.6 Einrichtung von Referenzzentren / Materialbanken / zentrale Behandlungsplanung

Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde eine Reihe von Referenzzentren etabliert, Materialbanken eingerichtet und die Behandlungsplanung, z. B. für den M. Hodgkin, zentralisiert [267,274-280]. Die folgende Liste gibt einen Überblick:

- Einrichtung von Materialbanken für Forschungszwecke
- Immunologie Medizinische Klinik Berlin-Buch
- Zytogenetik / Molekulargenetik Kinderklinik Universitätsklinikum (UK) Gießen
- Zentrales Kinder-Tumorregister Pathologie UK Schleswig-Holstein Campus Kiel
- Zentrales Lymphomregister Pathologie UK Schleswig-Holstein Campus Kiel
- Hirntumor-Referenzzentrum Neuropathologie UK Bonn
- Zentrale Stadien- und Therapiegruppenzuordnung für Patienten mit M. Hodgkin
- Referenzzentrum Strahlentherapie
- Referenzzentrum Neuroradiologie
- Referenzzentrum Neuropathologie
- Referenzlabore für die Bestimmung der Minimal Residual Disease

- Biomaterialbanken: Bereitstellung von Tumorgewebe und anderen Biomaterialien für Forschungszwecke, z. B. Nachweis von Zytostatikaresistenzen / Qualitätssicherung in der Diagnostik
- Zentraler Daten-Review und individualisierter Behandlungsplan nach onkologischer Konferenz

5.3.7.7 Etablierung von Therapieoptimierungsstudien

2001 existierten 23 überregionale, multizentrische TOS in der pädiatrischen Hämato-Onkologie [275], davon 14 für die unter 4.1.1 genannte Zielpopulation:

- ALL-BFM-Studie
- ALL-BFM-2000-Studie
- COALL-Studie
- ALL-Rezidiv-Studie
- AML-BFM-Studie
- HIT MED-Studie
- HIT-ENDO-Studie²⁰
- HIT-GBM-Studie
- HIT-LGG-Studie
- HIT 2000-Studien
- EuroNet-PHL-C1-Studie (HD)
- GPOH-HD 2002 Pilot
- GPOH-HD Pilot / Vecopa
- NHL-BFM-Studien

In den folgenden Jahren wurden die TOS weitergeführt, z. B. GPOH-HD-2003 oder AML-BFM-2003 [281].

²⁰ Diese Studie war eine Querschnittuntersuchung und keine TOS, sie wird der Vollständigkeit halber erwähnt.

Etwa 90 % aller an Krebs erkrankten Kinder werden im Gegensatz zu Erwachsenen in Therapieoptimierungsstudien behandelt, z. B. der GPOH-HD-Studie [271]. In solchen Studien wurden u. a. diagnostische Verfahren standardisiert und Zweitbefundungen sowie eine zentrale Studien- und Behandlungsgruppenzuordnung veranlasst.

Die Partizipationsraten an TOS wurden vom Deutschen Kinderkrebsregister veröffentlicht und sind Tabelle 95 zu entnehmen. Sie sind ein Maß für die Behandlung gemäß Versorgungsstandards in der pädiatrischen Hämato-Onkologie (siehe 5.3.6.2).

5.3.7.8 Teilnahme der Einrichtungen an Therapieoptimierungsstudien

Bei der Befragung durch das KPOH gaben 46 von 49 Kliniken an, an den Therapieoptimierungsstudien der GPOH teilzunehmen. Die Anzahl der TOS je Einrichtung schwankte von 12 bis 40. Dabei ist zu beachten, dass sehr seltene Tumorerkrankungen nicht an kleinen Kliniken behandelt werden [22]. Anhand der vorliegenden Publikationen waren keine Aussagen möglich zu den an der Erhebung des KPOH [22] nicht beteiligten Einrichtungen.

5.3.7.9 Meldepflicht für Krebserkrankungen

Bereits vor Inkrafttreten der Strukturvereinbarung im Januar 2007 wurden ca. 95 % aller krebserkrankten Kinder bis unter 15 Jahre an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldet. Der Informationsaustausch zwischen Register, Kliniken und Studienzentralen führte zu einer hohen Vollständigkeit der Datenerfassung und zu einer hohen Datenqualität. Zur Dokumentation wurden internationale Standards eingesetzt, z. B. International classification of childhood cancer (ICCC) [284], um eine Basis für Vergleiche innerhalb der Bundesrepublik und auf internationaler Ebene zu schaffen. Dazu wurde u. a. mit den Studienzentren der TOS, aber auch mit der IARC kooperiert (siehe 5.3.1.3). Langzeitfolgen der Erkrankung, z. B. das Auftreten von Zweittumoren, ließen sich so beschreiben. Darüber hinaus konnte das DKKR für epidemiologische Fragen als Datenquelle herangezogen werden [187,282,283].

5.3.7.10 Projekte und Arbeitsgruppen

In der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie wurde eine Reihe von Projekten und Arbeitsgruppen bzw. -gemeinschaften etabliert. Diese betrafen u. a. die Qualitätssicherung von Diagnostik, Therapie und Nachbetreuung, aber auch den Informationsaustausch [270,272,273,280,285,287-296]. Im Folgenden wurden die in der Literaturrecherche gefundenen Projekte genannt:

- Spätfolgen (LESS): Aufbau einer strukturierten Nachsorge, um Risiken zu identifizieren und geeignete Nachsorgeintervalle festzulegen und Nachsorgeempfehlungen bereitzustellen

- Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen, seit 2004 bundesweite Erhebung
- Morbus-Hodgkin-Spätfolgen-Projekt
- Lebensqualität und Spätfolgen
- Vertikale Vernetzung
- Cooperatives pädiatrisches Stammzelltransplantationsregister an der Kinderklinik UK Tübingen (CPSTR): seit 1991 Kooperation zwischen 15 deutschen, 2 österreichischen Zentren und dem deutschen Stammzelltransplantationsregister sowie der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Stammzelltransplantation, des European Bone Marrow Transplantation Registry und der GPOH
- Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH), seit 1999 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert zur Verbesserung der Qualität in der Versorgung und in der krankheitsbezogenen Forschung sowie verbesserter Informationsaustausch innerhalb des KPOH, Qualitätssicherung in den Studien, Studienzentralen (Forschungsassistenten), Schaffen eines Informationsportals für die Öffentlichkeit, Optimierung der Versorgungsqualität und Forschung
- Telemedizin: 2002 existierten in 6 von 54 angeschriebenen Kliniken entsprechende Einrichtungen, via Telemedizin Kontakt zu Referenzzentren und Konferenzen
- Einrichtung einer onkologischen Nachsorge und Erstellen eines Basisdiagnostikplans
- PATE-Projekt: palliative Versorgung krebskranker Kinder
- APRO: Arbeitsgemeinschaft der pädiatrischen Radioonkologie, Erstellen von radioonkologischen Leitlinien, Referenzzentren
 - Schaffen eines Konzepts für die endokrinologische Nachsorge bei Hirntumorpatienten

5.3.7.11 Qualitätssicherungsmaßnahmen in den pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen

36 von 43 Kliniken führten eigene Qualitätssicherungsmaßnahmen durch, 37 von 39 Einrichtungen haben Interesse an der Mitwirkung am Qualitätssicherungsverbund und 36 von 37 Häusern wären bereit, eigne Daten für Qualitätssicherungsmaßnahmen zur Verfügung zu stellen [22]. Die angegebenen Maßnahmen waren sehr vielfältig und reichten von Fortbildungen über fallbezogene Besprechungen und Qualitätsmanagement bis zur Einrichtung von Referenzzentren. Insgesamt waren 49 Krankenhäuser an der Befragung durch

die KPOH beteiligt, nicht alle Fragen wurden von allen Einrichtungen beantwortet. Die vorgestellten Ergebnisse enthalten Mehrfachnennungen.

5.3.7.12 Voraussetzungen zur Verbesserung der Patientensicherheit

Rechnergestützte Therapieplanung und -dokumentation

Bei der Literaturrecherche fanden sich 4 Publikationen, die sich mit der rechnergestützten Therapieplanung und Behandlungsdokumentation [300] beschäftigten. Dazu zählten Therapy Management in Pediatric Oncology (THEMPO) [299], Dokumentationssystem für die pädiatrische Onkologie (DOSPO), computerassistierte Therapieplanung in der pädiatrischen Onkologie (CATIPO) aus dem Zeitraum 1997 bis 2003. CATIPO wurde den Einrichtungen von der GPOH auf Anfrage zur Verfügung gestellt [302,304]. 2003 gab Astheimer an, dass ca. 20 Kliniken CATIPO nutzten und die Sicherheit der Therapie erhöht werden konnte. Inwieweit das Programm aktuell genutzt wird und damit mehr Sicherheit für die Patienten schafft, kann anhand der Literaturrecherche nicht beurteilt werden.

Die Standardisierung der Terminologie [301,303] war als Teil der Qualitätssicherung ein weiterer wichtiger Schritt beim Austausch von Informationen zwischen Kliniken, Studienzentrale und Kinderkrebsregister.

Arzneimittelsicherheit

Von 1994 bis 2002 wurde am UK Münster die klinische Pharmakologie in der pädiatrischen Onkologie gefördert. Ziel war die schnelle Einführung neuer Substanzen in die pädiatrische Onkologie.

Nach der 14. Novellierung des Arzneimittelgesetzes im September 2005 wurde angestrebt, den Off-Label-Use in der pädiatrischen Onkologie zu verringern und mehr klinische Studien mit Kindern durchzuführen, um die Behandlung sicherer zu machen. Auf europäischer Ebene hatte die EMA eine pädiatrische Leitlinien-Kommission zur Verbesserung der klinischen Forschung in der Pädiatrie eingerichtet [297].

Inwieweit sich die Novellierung des Arzneimittelgesetzes und die Aktivitäten auf der europäischen Ebene auf die medizinische Versorgung krebskranker Kinder in Deutschland auswirken, kann basierend auf der Literaturrecherche nicht beantwortet werden.

Im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien wurden immer Nutzen und Risiken der Behandlung geprüft und die Protokolle ggf. modifiziert. Auswertungen der TOS konnten helfen, unerwünschte Wirkungen wie Osteonekrosen nach ALL-Behandlung zu quantifizieren und eine Basis für die Aufklärung über solche Risiken bieten [298].

5.3.7.13 Vernetzung mit dem ambulanten Bereich

Informationsaustausch

Die Vernetzung der pädiatrisch-onkologischen Zentren mit den behandelnden Haus- und Kinderärzten (außerhalb des Zentrums) im Sinne eines Informationsaustausches wurde von Diagnosestellung über die Therapiephase bis zur Nachsorge / Nachbetreuung angestrebt [296,305]. Inwieweit diese Vernetzung gelungen ist, kann nicht beantwortet werden.

Palliative ambulante Versorgung

Zu diesem Punkt wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche 3 Publikationen identifiziert.

Seit den 80er-Jahren wurden in Düsseldorf und Umgebung – ausgehend von der Universitätskinderklinik – ambulante palliative Betreuungsmaßnahmen bei an Krebs erkrankten Kindern durchgeführt. 2003 wurde dort die Rufbereitschaft von 2 Ärzten und 4 Schwestern mit palliativmedizinischer Erfahrung etabliert. Diese Dienste wurden ehrenamtlich geleistet [306].

Friedrichsdorf et al. schätzten 2001 die Versorgung sterbender Kinder in Deutschland als unbefriedigend ein [291] und betonten aber, dass viele pädiatrisch-onkologische Einrichtungen eigene Versorgungsmodelle entwickelt hätten.

Im Jahr 2004 existierten in Deutschland 6 Kinderhospize, die bei der Betreuung von Kindern in palliativer Situation behilflich sein konnten. Sie konnten aber die palliative häusliche Versorgung nach Ansicht Janssens et al. [306] nicht ersetzen.

Die von Friedrichsdorf et al. [10] durchgeführte Querschnittstudie zur palliativen Betreuung in der pädiatrischen Onkologie gibt Zahlen zur ambulanten palliativen Situation in der pädiatrischen Onkologie wieder.

In der o. g. Querschnittstudie, die 2002 durchgeführt wurde, gaben 50/73 pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Einrichtungen an, oft oder sehr oft an der palliativen Versorgung krebskranker Kinder beteiligt zu sein. In den folgenden Tabellen wurden Einzelheiten dargestellt.

Nach der Recherche zu vergleichbaren internationalen Untersuchungen, die zu der deutschen Querschnittstudie [10] passten, wurde auf ein Benchmarking verzichtet, weil die gefundene britische Untersuchung erst 10 Jahre nach der deutschen stattfand. Allerdings wurde sie in der Diskussion aufgegriffen.

Tabelle 101: Palliative häusliche Versorgung krebskranker Kinder und Versterben in häuslicher Umgebung [10]

Anzahl der inzidenten Fälle / Jahr, die in einer Einrichtung betreut werden	pädiatrisch-onkologische Zentren (N) und (%)		pädiatrisch-onkologische Zentren, die häufig häusliche Pflege durchführen (N) und (%) ^a		Kinder, die zu Hause sterben (N) und (%) ^a		Kinder, die in einem Krankenhaus sterben (N) und (%) ^a	
	N	%	N	%	N	%	N	%
[1; 30]	42	59	11/42	26	51/144	35	93/144	65
[31; 60]	18	25	10/18	56	65/150	43	85/150	57
]60; 120]	11	15	7/11	64	78/194	40	116/194	60
gesamt	71	100	28/71	39	194/488	40	294/488	60

Tabelle 102: Ergebnisse der Querschnittstudie zur palliativen Versorgung krebskranker Kinder in Deutschland [10]

Versorgungsaspekt		Häufigkeiten	
		absolut	relativ (%)
an der palliativen Versorgung beteiligte Berufsgruppen	Schwester	28	56
	Ärzte	27	54
	Sozialarbeiter	14	28
	Psychologen	10	20
	Priester	7	14
	Kunst- und Musiktherapeuten	2	4
Maßnahmen, die häufig von Schwestern bei der palliativen häuslichen Pflege vorgenommen werden	Anleitung von Familienmitgliedern zur Pflege	31	62
	psychosoziale Unterstützung	28	56
	Pflegekoordination	23	46
	Blutentnahme	22	44
	Pflege der Zugänge	21	42
	Kleiderwechsel	21	42
	PCA ^a -Pumpenkontrolle und Einstellung	19	38
	Legen einer Ernährungssonde	17	34
	Grundpflege	16	32
	Injektionen (iv, sc, im ^b)	14	28
Absaugen	14	28	

(Fortsetzung)

Tabelle 102 (Fortsetzung): Ergebnisse der Querschnittstudie zur palliativen Versorgung krebskranker Kinder in Deutschland

Versorgungsaspekt	Häufigkeiten		
	absolut	relativ (%)	
Maßnahmen, die häufig von Ärzten im Rahmen der palliativen häuslichen Pflege vorgenommen werden	Medikamentenverordnung	29	58
	psychosoziale Unterstützung	24	48
	Pflegekoordination	20	20 ^c
	körperliche Untersuchung	12	24
	intravenöse Injektionen	10	20
	Blutentnahme	9	18
	Legen eines venösen Zugangs	8	16
	PCA ^a -Pumpenkontrolle und Einstellung	7	14
	Anlegen einer Transfusion	6	12
a: patientenkontrollierte Analgesie			
b: intravenös, subkutan, intramuskulär			
c: in der Publikation so angegeben			

5.3.7.14 Informationen für Patienten, Fachpublikum und Öffentlichkeit

Zu diesem Aspekt wurden 5 Publikationen identifiziert: Das Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie hatte ein internetbasiertes Informationsportal (www.kinderkrebsinfo.de) aufgebaut [22,272]. Ziel war betroffene Kinder und deren Familien, die Öffentlichkeit und ein Fachpublikum zu informieren. Im Gegensatz dazu gab es weitere Internetangebote zu onkologischen Krankheitsbildern von unterschiedlicher Qualität, wie Bartels et al. [307] am Beispiel neuroonkologischer Tumoren untersucht hatten.

Ein weiteres Informationsangebot betraf Schmerzen bei krebskranken Kindern. Henkel et al. [104] hatten 2002 eine Informationsbroschüre für betroffene Eltern herausgegeben, die sich mit diesem Thema beschäftigt.

Müller [308,309] wies auf die Existenz der Kraniopharyngeom-Selbsthilfegruppe und die Elterninitiative Kindernetzwerk e. V. hin. Sie wurden hier stellvertretend für alle Selbsthilfegruppen innerhalb der pädiatrischen Onkologie erwähnt.

5.3.8 Zielgröße: strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation

Zu dieser Zielgröße wurden 26 Publikationen gefunden. Neben 4 Querschnitt- und 1 Evaluationsstudie, der Informationsbroschüre der Rentenversicherung und 1 Publikation zur Statistik der DRVVB wurden 19 narrative Übersichtsarbeiten identifiziert. Die in Tabelle 103 gelisteten Publikationen wurden qualitativ zusammengefasst, nur die Statistik der deutschen Rentenversicherung wurde tabellarisch (siehe Tabelle 104) dargestellt.

Tabelle 103: Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*

Autor und Referenzen	Titel der Publikation	Themenblöcke	Art der Publikation
Beisel 2006 [310]	Diagnose Krebs bei Kindern: vieles wird anders	(1) Ausstattung pädiatrisch-onkologischer Stationen und Rehabilitationseinrichtungen (2) Informationsmaterial bereitstellen / Schulungen anbieten (3) familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung	narrativer Review
Coerdts 2000 [269]	Betreuung und Begleitung des krebserkrankten Kindes in der Klinik für pädiatrische Hämatologie / Onkologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster	(1) Ausstattung pädiatrisch-onkologischer Stationen und Rehabilitationseinrichtungen (2) Informationsmaterial bereitstellen / Schulungen anbieten (3) Musik-, Kunst- u. Sporttherapie anbieten	narrativer Review

(Fortsetzung)

Tabelle 103 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*

Autor und Referenzen	Titel der Publikation	Themenblöcke	Art der Publikation
Deutsche Rentenversicherung Bund 2006 [102]	Onkologische Rehabilitation: das medizinische Angebot, die Voraussetzungen, Zuzahlungen und finanzielle Unterstützung	(1) Informationsmaterial bereitstellen / Schulungen anbieten (2) familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung	Informationsbroschüre
Deutsche Rentenversicherung Bund 2007 [33]	Statistik der deutschen Rentenversicherung: Rehabilitation 2005	(1) familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung (2) Inanspruchnahme der familienorientierten Rehabilitation	Schriftenreihe zur Statistik
Griessmeier 1995 [200]	Die psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage	psychosoziales Team	Querschnittstudie
Griessmeier 2001 [311]	Zwischen Himmel und Hölle: Wie Kinder die Extremsituation der Stammzelltransplantation erleben	Musik-, Kunst- u. Sporttherapie anbieten	narrativer Review
Griessmeier et al. 2003 [24]	Zur Strukturqualität der psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage der PSAPOH 1999/2000.	psychosoziales Team	Querschnittstudie
Griessmeier et al. 2008 [25] ^a	The development of psychosocial care in paediatric oncology in Germany from 1986 to today: results of 3 national surveys about staff, setting and financing.	psychosoziales Team	Querschnittstudie

(Fortsetzung)

Tabelle 103 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*

Autor und Referenzen	Titel der Publikation	Themenblöcke	Art der Publikation
Häberle et al. 1997 [312]	Familienorientierte Betreuung bei krebskranken Kindern und Jugendlichen	(1) Ausstattung pädiatrisch-onkologischer Stationen und Rehabilitationseinrichtungen (2) familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung (3) Selbsthilfegruppen	narrativer Review
Häcker et al. 1995 [313]	Heimatschulbesuche bei krebskranken Schülerinnen und Schülern während und nach der Therapie	familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung	narrativer Review
Humboldt et al. 2007 [314]	Akzeptanz, Inanspruchnahme und subjektive Bewertung von Sportangeboten in der pädiatrischen Onkologie	Musik-, Kunst- u. Sporttherapie anbieten	Evaluationsstudie
Janssen et al. 2004 [306]	Ambulante palliativmedizinische Versorgung krebskranker Kinder und ihrer Familien	Palliativversorgung	narrativer Review
Kopf 2005 [315]	Psychomotorik in der pädiatrischen Onkologie: Angebote für krebskranke Kinder	(1) Musik-, Kunst- u. Sporttherapie anbieten (2) familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung	narrativer Review
Kroll et al. 2000 [316]	Soziale Integrationsförderung als Aufgabe der Rehabilitation in der pädiatrischen Onkologie	familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung	narrativer Review
Kusch et al. 1995 [317]	Aspekte der psychologischen Betreuung in der pädiatrischen Onkologie	psychosoziales Team	narrativer Review
Kusch et al. 2000 [318]	Structuring psychosocial care in pediatric oncology	psychosoziales Team	narrativer Review

(Fortsetzung)

Tabelle 103 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße *strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation*

Autoren und Referenzen	Thema der Publikation	Themenblöcke	Art der Publikation
Labouvie et al. 2002 [319]	Psychosoziale Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie: das Bonner Modell	(1) familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung (2) psychoonkologische Nachsorge (3) Palliativversorgung	narrativer Review
Leidig et al. 2001 [320]	Positionspapier zur familienorientierten Rehabilitation bei krebskranken Kindern	familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung	narrativer Review
Leuschner et Baumann 2007 [321]	Sport und Bewegungsförderung in der Kinderonkologie: Erfahrungen aus der Praxis	Musik-, Kunst- und Sporttherapie anbieten	narrativer Review
Mundle 2002 [322]	Vom Umgang mit Sterben, Tod und Trauer	Selbsthilfegruppen	narrativer Review
Niebank et al. 1995 [323]	Der Elternfragebogen zur familienorientierten Rehabilitation / Onkologie (EFR-O): ein Instrument der stationären Qualitätssicherung	Qualitätssicherung	narrativer Review
Niethammer 2003 [324]	Sterbehilfe und Sterbebegleitung in der pädiatrischen Onkologie	Palliativversorgung	narrativer Review
Potthoff 2005 [325]	Kompetenzen stärken – vom Kampf gegen die dunklen Töne: Musiktherapie in der pädiatrischen Onkologie	Musik-, Kunst- und Sporttherapie anbieten	narrativer Review

(Fortsetzung)

Tabelle 103 (Fortsetzung): Eingeschlossene Publikationen zur Zielgröße strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation

Autoren und Referenzen	Thema der Publikation	Themenblöcke	Art der Publikation
Schreiber-Gollwitzer et al. 2002 [326]	Psychosoziale Begleitung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen	(1) psychosoziales Team (2) Informationsmaterial bereitstellen / Schulungen anbieten (3) familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung	narrativer Review
Thorenz 2002 [327]	Case-Management in der psychoonkologischen Nachsorge: das Augsburger Modell	psychoonkologische Nachsorge	narrativer Review
Winkler-von Mohrenfels et al. 2002 [201], Publikationsmerkmal „grobe Mängel“	Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden nach Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter: Indikation zu einer psychoonkologischen Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie	psychoonkologische Nachsorge	Querschnittstudie
a: Nur die Erhebung aus dem Jahr 2006 wurde aus dieser Publikation berücksichtigt.			

5.3.8.1 Ausstattung pädiatrisch-onkologischer Stationen und Rehabilitationseinrichtungen

Eine wichtige strukturelle Voraussetzung für die psychosoziale Unterstützung des erkrankten Kindes und seiner Familie war die Möglichkeit einen Elternteil in die pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Station mit aufzunehmen [269,310]. Zur stationären Ausstattung gehörte auch eine Elternküche [269].

Daneben sollte die räumliche Ausstattung einer Rehabilitationseinrichtung u. a. Angehörigenzimmer, Elternhäuser bzw. -wohnungen und Geschwisterbegegnungsstätten umfassen [312].

5.3.8.2 Psychosoziales Team

Häberle et al. [312] wiesen bereits 1997 darauf hin, dass das Behandlungsteam multiprofessionell sein sollte.

1989 wurde die psychosoziale Versorgung nach Ablauf und Evaluation eines Modellvorhabens in die Regelversorgung übernommen [326]. 1995 waren in fast allen pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen psychosoziale Mitarbeiter vorhanden. Griessmeier [200] berichtete im selben Jahr, dass die formale Einrichtung der psychosozialen Stellen in den pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen abgeschlossen war.

Aufgabe des psychosozialen Teams war es bei der Krankheitsbewältigung zu helfen. Dazu sollten soziale Kontakte zu Freunden und zur Schulklasse aufrechterhalten und Schulunterricht angeboten werden. Auch standen die psychosozialen Mitarbeiter neben Ärzten und Krankenschwestern für den regelmäßigen Informationsaustausch mit dem Patienten und seiner Familie zur Verfügung. Besonders wurde auf die Einbindung der Geschwister in die Betreuung, auch im Krankenhaus, hingewiesen [326].

Zu den häufigsten Berufsgruppen im psychosozialen Team zählten Sozialpädagogen und Sozialarbeiter (31 %), Psychologen (29 %), Erzieher (17 %), Heilpädagogen, Kunst- und Musiktherapeuten (23 %). Empfohlen wurde bereits 1989 ein Personalschlüssel von 1 psychosozialen Mitarbeitern auf 15 bis 18 Neuaufnahmen im Jahr. 1995 waren 84 % der vorhandenen Stellen Planstellen und 11 % wurden über Drittmittel finanziert, 80 % der Stellen waren unbefristet. 55 % von ihnen betreuten ausschließlich onkologische Patienten. 60 % der psychosozialen Mitarbeiter verfügten über einen eigenen Arbeitsraum, der allerdings in 70 % der Fälle außerhalb der Station lag [200].

Kusch forderte die psychologische Betreuung von krebskranken Kindern und ihren Familien anhand von Protokollen [317]. 1999 wurde an der Bonner Universitätskinderklinik ein Manual zur psychosozialen Betreuung erstellt [318]. Aktuelle Angaben zum Personal

psychosozialer Dienste fanden sich in der Literaturrecherche nicht. Es wurden im Rahmen der Anhörung von der PSAPOH weitere Informationen zur Verfügung gestellt.

Griessmeier et al. [24] berichteten 2003 erneut über die Strukturen der psychosozialen Dienste: 50 von 90 angeschriebenen Abteilungen nahmen an der Untersuchung teil. 40 von ihnen waren bereits an der ersten Erhebung [200] beteiligt gewesen. In den Häusern variierte die jährliche Neuaufnahme krebskranker Kinder von 8 bis 130, im Mittel waren es 53. Mehr als die Hälfte der Einrichtungen verfügten über 13,5 Betten. Die Anzahl der Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes reichte von 1 bis 10 pro Klinik. Die Hälfte aller Abteilungen hatte 3 bis 4 Mitarbeiter für den psychosozialen Dienst. Insgesamt waren 248 Mitarbeiter in Teil- und Vollzeit beschäftigt, Griessmeier et al. [24] errechneten daraus 156,2 Vollzeitstellen. 77,8 dieser Stellen waren ausschließlich für die pädiatrische Onkologie zuständig. Die Arbeitszeit der einzelnen Mitarbeiter lag zwischen 4 und 40 Stunden pro Woche. In psychosozialen Teams waren insgesamt 67 Pädagogen, Sozialpädagogen und Sozialarbeiter, 57 Psychologen, 51 Erzieher, 4 Heilpädagogen, 18 Kunst- und Musiktherapeuten, 8 Lehrer, 5 Seelsorger, 2 Ergotherapeuten und 14 andere Mitarbeiter tätig. Der 1989 empfohlene Personalschlüssel von 1 Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes auf 15 bis 18 Neuaufnahmen im Jahr wurde nicht erreicht. Unter Berücksichtigung der Drittmittelstellen betrug der Personalschlüssel 1:25 bis 1:30, ohne Drittmittelstellen 1:38. 139 von 216 Stellen²¹ wurden als Klinikstellen ausgewiesen, 59 waren über Drittmittel finanziert, hinzu kamen 15 Honorarstellen und 3 bezahlte Tätigkeiten. Drittmittel- und Honorarstellen wurden zu 80 % durch die Elternvereine finanziert. Die Fluktuation der Mitarbeiter wurde als gering beschrieben. Wenn man nur die 40 Kliniken betrachtete, die schon bei der ersten Erhebung [200] beteiligt waren, dann ergab sich folgendes Bild: Der Anteil an vollen Stellen reduzierte sich im Vergleich der beiden Untersuchungen von 70 % auf 50 %. Dabei wurde der Anteil an Plan- und Drittmittelstellen erhöht. Der Anteil der nur für die pädiatrische Onkologie zuständigen Stellen verringerte sich von 69,7 % auf 54,1 %. Der prozentual größte Zuwachs an Stellen betraf Psychologen, Erzieher und Sozialarbeiter bzw. -pädagogen.

Die Zuordnung der psychosozialen Dienste innerhalb der Klinik war unterschiedlich geregelt. Sie wurden entweder der Abteilung pädiatrische Onkologie oder dem Kliniksozialdienst oder dem psychologischen Dienst (der Klinik) oder anderen Strukturen zugeteilt. Bei 25 % aller Abteilungen war unklar, wer der Dienstvorgesetzte des Mitarbeiters des psychosozialen Dienstes war. Die Ausstattung mit Arbeitsräumen und -mitteln (eigene Büros, Schreibtische, Computer) wurde als unbefriedigend beschrieben. Die Zusammenarbeit zwischen den psychosozialen Diensten und den medizinischen Teams wurde in 80 % der Einrichtungen durch regelmäßige Besprechungen sichergestellt.

Eine Betreuung durch den psychosozialen Dienst boten 97 % der 50 an der zweiten Untersuchung [24] teilnehmenden Kliniken allen Familien an. Ein Schwerpunkt der

²¹ Zu 32 von 248 Abteilungen fand sich in Tabelle 7 der Publikation von Griessmeier et al. keine Angabe.

Betreuung lag bei den Eltern und den erkrankten Kindern. In 19 % der Abteilungen wurde eine regelmäßige Geschwisterbetreuung angeboten. Eine ambulante Nachsorge wurde in weniger als der Hälfte beschrieben. Dagegen nahmen in 72 % der Kliniken Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes am strukturierten Erstgespräch teil. 69 % der Abteilungen boten gelegentliche Haus- und Schulbesuche an. Griessmeier et al. kamen zum Schluss, dass die psychosoziale Versorgung weiter ausgebaut werden konnte. Der erreichte Personalschlüssel entsprach nicht der Empfehlung von 1989 (1:15 bis 1:18). Darüber hinaus wurde gefordert, dass die psychosozialen Dienste über die GKV finanziert werden sollten und weniger über Drittmittel.

Im Jahr 2006 wurde erneut eine Querschnittuntersuchung zur Entwicklung der psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland durchgeführt [25]. 57 von 96 angeschriebenen Abteilungen beteiligten sich an der Studie. Die Anzahl der Mitarbeiter der psychosozialen Dienste hatte sich auf 312 erhöht. Die auf Vollzeitstellen hochgerechnete Arbeitszeit der Mitarbeiter war aber im Zeitraum von 2000 bis 2006 reduziert worden. Im Durchschnitt standen jeder Klinik 5,4 Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes zur Verfügung. Die absolute Anzahl an Psychologen und Sozialarbeitern hatte sich von 57 bzw. 52 im Jahr 2000 auf 66 bzw. 68 im Jahr 2006 erhöht. Ebenso war die Anzahl der Musik- und Kunsttherapeuten von 18 Stellen im Jahr 2000 auf 45 und die Zahl der Erzieher auf 77 im Jahr 2006 angestiegen. Neu hinzugekommen waren zusätzlich 15 Clowndoktoren. Während im Jahr 1993 84 % der Stellen des psychosozialen Dienstes von den Kliniken finanziert wurden, waren es 2000 noch 60 % und 2006 nur noch 48 %.

Auf eine ausführliche Darstellung der Publikation von Schreiber-Gollwitzer et al. [328] aus dem Jahr 2003 wurde hier verzichtet, weil die beschriebene Population nur zu 63 % der Zielpopulation des Berichts entsprach.

5.3.8.3 Bereitstellung von Informationsmaterial / Schulungsangebote

Einige Publikationen beschäftigten sich mit der Bereitstellung verständlicher Informationen über die Krankheit und die Behandlung sowie die Schulung betroffener Eltern.

Die Bereitstellung eines verständlichen Informationsangebots über Krankheit, Behandlung und Nebenwirkungen der Therapie war ein wichtiger Bestandteil der Betreuung. Die Möglichkeit zur sozialrechtlichen Beratung durch einen Sozialarbeiter in der Klinik war ein weiterer Aspekt, der bei der Bewältigung der Erkrankung und ihrer Folgen helfen konnte. Auch die wahrheitsgemäße und altersentsprechende Aufklärung der betroffenen Kinder ist hier zu nennen [324,326].

Die Möglichkeit zur (kranken-)pflegerischen Schulung der Eltern durch das Pflegepersonal während des stationären Aufenthalts vermittelte den Eltern Sicherheit bei der Betreuung ihres erkrankten Kindes [269,310].

Zur medizinischen Rehabilitation stellte die Deutsche Rentenversicherung Informationsbroschüren zur Verfügung [102].

Inwieweit diese Informationen Betroffenen aktuell zur Verfügung stehen und ob sie verständlich formuliert sind, kann anhand der Literaturrecherche nicht beantwortet werden.

5.3.8.4 Angebot von Musik-, Kunst- und Sporttherapie

Hinweise auf besondere therapeutische Angebote zur Krankheitsbewältigung durch das psychosoziale Team fanden sich in mehreren Publikationen.

Sowohl Kunst- und Musiktherapie[269,311,321,325] als auch bewegungstherapeutische Angebote konnten während des stationären Aufenthalts, der ambulanten Behandlungsphase und der Nachsorgephase wahrgenommen werden [314]. Selbst während intensiver Behandlungsphasen konnten krebskranke Kinder, soweit medizinisch vertretbar, von Bewegungsangeboten profitieren [321].

Kopf [315] berichtete, dass die Einrichtung eines Bewegungsraums oder einer Bewegungsecke in der pädiatrisch-onkologischen Station besonders für Kinder mit körperlichen Einschränkungen, z. B. nach einem Hirntumor, hilfreich sein konnte. Weiterhin wies sie auf die Möglichkeit der Kontaktaufnahme mit anderen Patienten beim Sport hin.

Wie viele Angebote dieser Art es in deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Zentren gibt, kann basierend auf der Literaturrecherche nicht beantwortet werden.

5.3.8.5 Familienorientierte Rehabilitation und Wiedereingliederung

Die DRVB bietet – wie die GKV – grundsätzlich die Möglichkeit einer medizinischen Rehabilitation [102]. Im Falle krebskranker Kinder handelt es sich dabei in der Regel um eine familienorientierte Rehabilitation [310,312,326]. Die Inanspruchnahme solcher Leistungen wurde in Tabelle 104 dargestellt.

Der stationären Rehabilitation folgt die schulische Wiedereingliederung. Hierzu fanden sich nur 2 Artikel [313,316]. Die Möglichkeit zur Kontaktpflege zwischen Schule und kranken Kindern sowie der Austausch von Informationen wurden als wichtig beschrieben. Ziel war die Reintegration eines krebskranken Kindes in den Schulalltag [326].

Bereits 1991 startete das Pilotprojekt Heimatschulbesuche, um Kinder nach Abschluss der stationären Behandlung in die Schule wieder einzugliedern [313]. Demgegenüber beklagten Kroll et al. [316] im Jahr 2000, dass es bis dahin nur wenige schulische Reintegrationsprogramme in Deutschland gab. Wie viele Wiedereingliederungsinitiativen es aktuell in Deutschland für krebskranke Kinder gibt oder ob Probleme bei der schulischen Wiedereingliederung auftreten, kann der vorliegende Bericht nicht klären.

Auch Labouvie betonte, wie wichtig die schulische, berufliche und soziale Wiedereingliederung ist [319]. Dazu konnte das Angebot von Sport- bzw. Bewegungsgruppen in der Klinik und im ambulanten Bereich beitragen [315].

Inwieweit solche Maßnahmen flächendeckend umgesetzt werden, kann im vorliegenden Bericht nicht beantwortet werden.

5.3.8.6 Inanspruchnahme der familienorientierten Rehabilitation

Bei ca. 80 % der krebskranken Kinder und Jugendlichen wurde eine Indikation zur familienorientierten Rehabilitation (FOR) gestellt. Bei 10 % dieser Patienten entfiel sie aus verschiedenen Gründen, z. B.: Sprachbarriere, unzureichender Versicherungsschutz oder persönliche Hindernisse. Etwa 70 % der betroffenen Kinder und Jugendlichen [320], d. h. ca. 1200 bis 1300 von 1800 erstmalig an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen, nehmen eine Rehabilitationsmaßnahme in Anspruch.

Die in Tabelle 104 dargestellten Daten zur familienorientierten Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen (ICD-10 C00-C96) stammen von der DRVVB [33].

Nach den Daten der DRVVB für das Kalenderjahr 2005 [33] wurde knapp die Hälfte der o. g. Leistungen von der Rentenversicherung getragen. (Die Krankenkassen kamen als weitere Kostenträger der Rehabilitation in Frage.) Im Folgenden wurden die Daten der DRVVB zur Inanspruchnahme der FOR beschrieben.

Im Jahr 2005 wurden 36 759 Kinderheilbehandlungen zu Lasten der Rentenversicherung durchgeführt, darunter 579 Rehabilitationsmaßnahmen für Patienten mit bösartigen Neubildungen im Alter bis 19 Jahre [33]. Die onkologische Rehabilitation von krebskranken Kindern und Jugendlichen hatte somit einen Anteil von 1,58 % an allen Kinderheilbehandlungen.

Im Rahmen der rehabilitativen Versorgung wurden wie im akut-stationären Bereich Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt. So entstand bereits 1995 ein Fragebogen für Eltern krebskranker Kinder in der familienorientierten Rehabilitation [323].

Tabelle 104: Altersverteilung und durchschnittliche Pflegetage bei den Rehabilitanden mit bösartigen Neubildungen (ICD-10 C00 bis C96)^a, stratifiziert nach Geschlecht [33]

Geschlecht	Anzahl (N)	5-Jahres-Altersgruppen (Jahre) und Durchschnittsalter (Jahre)				Durchschnittsalter	Durchschnittliche Pflegetage [Tage] ^b
		< 5	5 bis 9	10 bis 14	15 bis 19		
Jungen	N = 312	55	89	85	83	10,6	29
Mädchen	N = 267	40	77	57	93	12,0	30
gesamt	N = 579	95	166	142	176	11,3	29

a: Die bösartigen Erkrankungen wurden von der Rentenversicherung in nur aggregierter Form (ICD-10 C00 bis C96) publiziert.

b: Die Pflegetage sind ausgewiesen für Patienten mit bösartigen Neubildungen bis zum Alter von 25 Jahren und mehr. Allerdings sind bei den männlichen Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen nur 3,7 % und bei den weiblichen Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen nur 9,8 % älter als 19 Jahre. Diese Altersgruppen werden hier nicht dargestellt.

Zur FOR, die von den gesetzlichen Krankenkassen getragen oder möglicherweise von den Eltern selbst finanziert wurden, fanden sich keine Publikationen in der systematischen Literaturrecherche. Deshalb wurden hier nur die Daten der DRVB angegeben.

5.3.8.7 Selbsthilfegruppen

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden nur wenige Publikationen gefunden, die sich mit der Selbsthilfe beschäftigten. Es gab Hinweise darauf, dass die Etablierung von Selbsthilfe- und von Gesprächsgruppen für Eltern krebskranker Kinder [312] und verwaiste Familienangehörige [322] bei der Krankheitsbewältigung helfen konnte.

5.3.8.8 Psychoonkologische Nachsorge

Da die Überlebenschancen nach einer Krebserkrankung hoch ist, wurde 2002 die Etablierung einer psychosozialen Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie gefordert [319]. Die Studiengruppe um Winkler von Mohrenfels [201] ging 2002 davon aus, dass mindestens 16 %²² der ALL-Überlebenden Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und physische Beschwerden aufwiesen. Aber sie hatten bei der Untersuchung einen diagnostischen Test benutzt, den sie selbst als wenig verlässlich beschrieben. Darüber hinaus wies die Publikation Mängel auf, sodass die berichteten Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten. Die Forderung nach einer strukturierten psychoonkologischen Nachsorge äußerten die Arbeitsgruppen um Winkler von Mohrenfels und um Thorenz [327] jedoch übereinstimmend.

In Augsburg hatte sich ein Angebot zur psychoonkologischen Nachsorge etabliert. Ziel der Betreuung war es mittels eines Case Managements die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten und eine Anleitung zur Selbsthilfe zu geben. Das Team war multiprofessionell zusammengestellt worden [327].

Die Zusammenarbeit zwischen der behandelnden Klinik und dem ambulanten Bereich wurde von Winkler von Mohrenfels und von Thorenz [201,327] betont. Wie verbreitet die psychoonkologische / psychosoziale Nachsorge für Überlebende einer kindlichen Krebserkrankung ist, kann im vorliegenden Bericht nicht beantwortet werden.

5.3.8.9 Palliativversorgung

Die palliative ambulante Betreuung des schwerkranken oder sterbenden Kindes und seiner Familie war ein wichtiger Aspekt der psychosozialen Unterstützung in der terminalen Phase [306]. Dabei war die Kooperation mit niedergelassenen Ärzten bei der ambulanten Betreuung sterbender Kinder wichtig [319]. Auch die Möglichkeit für Eltern in der Klinik anzurufen, wenn Fragen oder Probleme auftraten, erwies sich als hilfreich [324].

²² Die Studiengruppe hatte in ihrer Publikation zwei unterschiedliche Schwellenwerte für den kritischen Wert der Child Behavior Checklist gewählt. Wenn ein niedrigerer Schwellenwert angesetzt wurde, dann waren 30 % der Überlebenden einer ALL psychologisch auffällig.

Bis zur Einführung der ambulanten palliativen Betreuung in die Regelversorgung betreuten Kliniken und deren Mitarbeiter sterbende Kinder in ihrer häuslichen Umgebung häufig in Eigeninitiative [306].

5.4 Zusammenfassung

Insgesamt wurden über 9000 Abstracts und mehr als 1500 potenziell relevante Volltexte gesichtet. Davon wurden 245 Publikationen in den Bericht aufgenommen. Darunter waren Publikationen, die mehreren Endpunkten zugeordnet werden konnten.

(1) Überleben: Bezogen auf diesen sehr wichtigen patientenrelevanten Endpunkt ist die Versorgung im internationalen Vergleich sehr gut, Deutschland nimmt eine führende Position ein. In den letzten 2 bis 3 Jahrzehnten hat sich die Überlebenschance (Overall Survival) aller krebserkrankten Kinder in Deutschland verbessert. 80 % aller an Krebs erkrankten Kinder des Diagnosezeitraums 2000 bis 2004 überlebten 5 Jahre. Allerdings fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den in den Bericht eingeschlossenen Erkrankungen und innerhalb der Krankheiten zwischen den prognostischen Gruppen. Während Patienten mit lymphatischen Malignomen sehr günstige Überlebenschancen aufwiesen, war die Prognose bei Kindern mit Hirntumoren und Patienten mit AML weniger günstig. Insgesamt hatte sich das ereignisfreie / progressionsfreie Überleben im zeitlichen Verlauf verbessert. In den aktuellen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingingen, wurden das EFS bzw. das PFS, wie folgt, angegeben: In der ALL-BFM-95-Studie lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom ZNS-Befund bei Erstdiagnose zwischen 50 % und 83 %. In der gemeinsamen nach Altersgruppen stratifizierten Auswertung der Studien AML-BFM-93, -98 (Kinder und Jugendliche), AMLCG 92/99, AMLSG HD93/98A (junge Erwachsene) lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose zwischen 46 % und 62 %. In der NHL-BFM-95-Studie lag das EFS nach 3 Jahren (alle Patienten gemeinsam ausgewertet) bei 89 %. Bei der gemeinsamen Auswertung der GPOH-HD-90, -95-Studien lag das EFS nach 10 Jahren bei 86 %. Bei Kindern mit Hirntumoren lag das EFS nach 5 Jahren in Abhängigkeit von der Tumorentität zwischen 8,4 % und 87,6 %. Das PFS nach 3 Jahren lag in Abhängigkeit von der Tumorentität und weiteren Faktoren zwischen 0 % und 83,3 %.

(2) Therapiebedingte Todesfälle: Zu diesem Endpunkt fanden sich wenige Publikationen. Aussagen waren möglich für die akuten Leukämien und die NHL. Zum M. Hodgkin und zu Hirntumoren konnten keine Studien identifiziert werden, d. h., dass Evidenzlücken vorliegen. Neben fehlenden Definitionen des Endpunkts, die zum Ausschluss von Publikationen führten, konnte im Einzelfall nicht immer entschieden werden, ob ein Tod krankheits- oder therapiebedingt auftrat. Diese Schwierigkeit spiegelte sich zum Teil in den Definitionen der Studiengruppen wider. Bei Kindern mit ALL wurde der Anteil therapiebedingter Todesfälle mit ca. 2 % angegeben. Todesursachen waren schwere Infektionen. Bei Patienten mit AML war dieser Endpunkt ausführlich untersucht worden. Der Anteil früher Todesfälle / therapiebedingter Todesfälle, der im aktuellen Zeitraum deutlich unter 10 % lag, hatte sich im zeitlichen Verlauf verbessert. Zu Patienten mit NHL fand sich nur eine Publikation, die therapiebedingte Todesfälle unter einer besonderen Komplikation, dem Tumorlyse-Syndrom, untersucht hatte. Das Tumorlyse-Syndrom trat in etwas mehr als 5 % der Fälle auf.

Therapiebedingte Todesfälle waren dann in 11 % zu beklagen. Dagegen verstarben 1,7 % der Kinder in einem vergleichbaren Stadium ohne die o. g. Komplikation, die in den untersuchten Studien behandelt wurden.

(3) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zu diesem Endpunkt fanden sich nur wenige Publikationen. Nur 1 davon konnte in den Bericht eingeschlossen werden. Auch hier liegen folglich Evidenzlücken vor. Es handelte sich um einen Bericht der KRANIOPHARYNGEOM 2000-Studie, die mit einem validierten Instrument die Lebensqualität von Kraniopharyngeompatienten in einer Follow-up-Untersuchung geprüft hatte. Die Lebensqualität dieser Patienten wurde durch eine tumorbedingte Beeinträchtigung des Hypothalamus verschlechtert.

Basierend auf der Recherche zum Bericht, ist davon auszugehen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei krebskranken Kindern in Deutschland wenig untersucht ist. Es fanden sich zwar validierte deutsche und ins Deutsche übersetzte Erhebungsinstrumente. Sie wurden aber nicht eingesetzt. Darüber hinaus fand sich ein Instrument, das – soweit bekannt – nicht validiert aber in der pädiatrischen Onkologie eingesetzt wurde.

(4) Schmerzen: Es konnten keine klinischen Studien, bei denen Kinder selbst über ihre Schmerzen berichtet hätten, in den Bericht eingeschlossen werden. Hier bestehen offensichtlich Evidenzlücken. Es fand sich jedoch eine Querschnittstudie, in deren Rahmen Ärzte und Schwestern in pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen zum Schmerzmanagement befragt wurden. Diese Studie war mit einem Fragebogen, der zuvor in einer schwedischen Untersuchung eingesetzt wurde, durchgeführt worden. Das medizinische Personal gab an, dass in Deutschland mehr als 90 % und in Schweden zu mehr als 60 % die WHO-Stufenleiter zur Schmerzbehandlung eingesetzt wurde. Allerdings wurden auch Mängel berichtet. Antiemetika und Laxantien wurde in beiden Ländern (max. 39 %) wenig als prophylaktische Begleitbehandlung bei einer Opioidtherapie eingesetzt. Auch gab es in Deutschland nur in 20 % der Fälle schriftliche Anweisungen zur Schmerzbehandlung bei Interventionen. In Schweden lag dieser Anteil bei 60 %. Eine Lokalanästhesie wurde in Schweden in 100 % der Fälle vor Venenpunktionen eingesetzt, während dieser Anteil in Deutschland nur 68 % betrug.

(5) Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie: Es wurden eine Reihe von Publikationen zu verschiedenen Langzeitfolgen, die an unterschiedlichen Patientengruppen untersucht worden waren, identifiziert. Die Zusammenstellung der Publikationen ergab zu diesem Endpunkt kein umfassendes Bild. Angaben zu Häufigkeiten waren kaum vorhanden. Auch hier muss von Evidenzlücken ausgegangen werden.

Für Kinder mit Hirntumoren waren Wachstumsstörungen nach Schädel- und / oder Wirbelsäulenbestrahlung untersucht worden. Es zeigte sich eine Wachstumsminde- rung und eine überproportionale Körpergewichtszunahme, allerdings war der Verlust an Patienten während des Follow-ups relativ hoch.

Intellektuelle Probleme wurden bei Kindern / Jugendlichen nach Behandlung einer akuten Leukämie untersucht. Es fanden sich keine wesentlichen Intelligenzminderungen, aber Lernprobleme und Konzentrationsstörungen. Zu Patienten mit Hirntumoren, auf deren Schädel häufig sehr viel höhere Dosen eingestrahlt werden müssen, fanden sich keine neuropsychologischen Untersuchungen.

Infertilität wurde ausschließlich für junge Männer nach Behandlung eines M. Hodgkin untersucht. Es zeigte sich eine allenfalls leicht verzögerte Pubertätsentwicklung. Es gab aber Hinweise auf einen Hormonmangel, der als Indikator für eine mögliche Infertilität angesehen wurde.

Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit AML untersucht. Die Häufigkeit einer subklinischen Kardiomyopathie wurde mit ca. 4 % angegeben. Eine klinisch relevante Kardiomyopathie trat seltener auf.

Rezidive wurden in einer weiten Spanne beobachtet, sie reichte von 0 % bis über 30 % in Abhängigkeit von der Erkrankung und prognostischen Faktoren. Die kumulative Inzidenz für Zweitumoren betrug nach 10 Jahren max. 1,6 %. Berechnet man jedoch das SIR (Referenz: allgemeine Bevölkerung), dann erhält man Werte von 10 bis 20. Folglich besteht für Überlebende einer kindlichen Krebserkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem zweiten Tumor zu erkranken. Für Überlebende eines M. Hodgkin wurden die späten Todesfälle (22 Jahre nach Therapieende) untersucht. Todesursachen waren insbesondere Rezidive, Zweitumoren, Infektionen und Herzinfarkte.

(6) Informationen zu Standards und Leitlinien: In der systematischen Leitlinienrecherche fand sich nur 1 evidenzbasierte deutsche Leitlinie. Darüber hinaus gab es zahlreiche konsensusbasierte Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften und Tumorzentren. Die deutsche evidenzbasierte Leitlinie zur psychosozialen Versorgung krebskranker Kinder wurde mit 1 britische Leitlinie verglichen. Die deutsche Leitlinie gab differenziertere Empfehlungen als die britische. Beide Leitlinien beklagten den Mangel an hochwertigen Studien zu diesem Thema.

Die Versorgungsstandards der pädiatrischen Hämato-Onkologie sind in Deutschland in den Protokollen der Therapieoptimierungsstudien formuliert und werden in den TOS umgesetzt. 90 % aller krebskranken Kinder und Jugendlichen wurden in diesen Studien behandelt.

(7 und 8) Besondere Merkmale der Strukturqualität und strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation: Es war bereits bei der Erstellung des Berichtsplans 1.0 bekannt, dass es für die Pädiatrie und die pädiatrische Hämato-Onkologie in Deutschland keine Indikatoren zur Struktur- und Prozessqualität gibt. Deshalb wurde auf Reviews und Studien zu dieser Zielgröße, die in der Literaturrecherche identifiziert werden konnten, zurückgegriffen. Die gefundenen narrativen Reviews konnten nur Hinweise auf wichtige strukturelle Aspekte, z. B. die Mitaufnahme eines Elternteils in die Kinderklinik

oder den Wert der Musiktherapie bei der Krankheitsbewältigung, geben. Aussagen zur flächendeckenden Versorgung mit bestimmten Strukturmerkmalen waren so nicht möglich. 2 Querschnittstudien erlaubten eingeschränkte Aussagen zur strukturellen / personellen Ausstattung. Eine relativ aktuelle Studie beschrieb die Ausstattung der 46 größten pädiatrisch-onkologischen Zentren. Eine ältere Untersuchung gab Hinweise auf die Situation der psychosozialen Dienste Anfang der 90er-Jahre, also kurz nach Einführung der psychosozialen Dienste in die Regelversorgung. Allerdings sind so keine Aussagen zu kleineren Einrichtungen oder dem aktuellen Stand der psychosozialen Dienste möglich. Eine weitere Querschnittstudie stellte die palliative Versorgung dar. Ca. 40 % der krebskranken Kinder, die nicht geheilt werden konnten, verstarben zu Hause. Die palliative Versorgung war bis zum Inkrafttreten der Richtlinie des G-BA zur ambulanten Palliativversorgung häufig vom persönlichen, zum Teil außerdienstlichen Einsatz der Mitarbeiter eines Zentrums abhängig. Inwieweit die Richtlinie die Situation schon verändert hat, kann im vorliegenden Bericht nicht beurteilt werden.

Die familienorientierte Rehabilitation ist von Bedeutung für die Krankheitsbewältigung. Etwa 70 % aller inzident erkrankten Kinder nehmen eine Rehabilitationsmaßnahme in Anspruch. Knapp die Hälfte dieser Leistungen wird von der Rentenversicherung getragen.

Darüber hinaus wurden in der systematischen Literaturrecherche gelegentlich Hinweise auf die Arbeit der Elternvereine und der Kinderkrebsstiftung gefunden.

6 Diskussion

6.1 Fragestellung des Berichts

Ziel des vorliegenden Berichts war es die Versorgungsqualität in der pädiatrischen Hämato-Onkologie basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zu beschreiben, international zu vergleichen und mögliche Verbesserungspotenziale zu benennen.

6.2 Epidemiologie und medizinische Versorgung

Etwa 1800 Kinder und Jugendliche bis unter 15 Jahre erkranken jedes Jahr erstmals an einer bösartigen Neubildung. Der Anteil dieser Altersgruppe an allen inzidenten Krebserkrankungen, die in Deutschland auftreten, liegt unter 1 % [329]. Die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes [98] weist für das Jahr 2006 Krebserkrankungen (ICD-10 C00-C96) als die fünfthäufigste Todesursache bei Kindern bis unter 15 Jahren aus. Es handelt sich demnach um seltene, aber potenziell tödliche Erkrankungen.

Da die Überlebenschancen krebskranker Kinder im zeitlichen Verlauf auf ca. 80 % angestiegen ist, ist die Prävalenz deutlich höher als die Inzidenz. Bereits 1995 sprachen Beck et al. [285] von 20 000 Überlebenden einer kindlichen Krebserkrankung. Calaminus et al. [288] schätzten 2000, dass 1 von 900 Personen der Altersgruppe zwischen 20 und 29 Jahren ein Überlebender eines kindlichen Malignoms war. Diese Zahlen sind für die Planung der medizinischen Versorgung, z. B. die onkologische Nachsorge und die psychosoziale Nachbetreuung, ebenso relevant wie die Inzidenzen. Insbesondere um mögliche Folgen der Erkrankung und der Therapie angemessen behandeln zu können.

6.3 Methoden

Für das IQWiG ist die vorliegende Versorgungsanalyse ein neues Produkt, das sich von den Berichten zur Nutzenbewertung medizinischer Verfahren unterscheidet. Bei der Versorgungsanalyse werden keine kausalen Aussagen zum Nutzen einzelner diagnostischer oder therapeutischer Verfahren gemacht, sondern Teilbereiche der Versorgung beschrieben, ggf. Evidenzlücken identifiziert und eine Bewertung der Versorgungssituation, soweit die vorliegenden Daten das zulassen, vorgenommen.

Eine systematische Übersichtsarbeit greift in der Regel auf bereits publizierte Daten zurück. Dabei ist die Festsetzung des Publikationszeitraums von Bedeutung: Wählt man einen kurzen, aktuellen Zeitraum, dann erhält man zwar zeitnahe Literatur, aber möglicherweise nur wenige oder keine Treffer zu den verschiedenen Endpunkten. Wählt man einen größeren Zeitraum, dann erhält man in der Regel mehr Treffer, aber der Anteil zeitnaher Publikationen wird kleiner. Für den vorliegenden Bericht bedeutet dies, dass z. B. zur Beschreibung der Strukturen psychosozialer Dienste in den Kliniken auf eine Querschnittstudie aus dem Jahr 1995 zurückgegriffen werden musste [200]. Dagegen konnte die strukturelle und personelle

Ausstattung größerer pädiatrisch-onkologischer Einrichtungen anhand einer Querschnittstudie aus dem Jahr 2003 dargestellt werden [23]. Deshalb sind zur aktuellen Versorgungssituation anhand der Endpunkte / Zielgrößen basierend auf der Literaturrecherche nur eingeschränkte Aussagen möglich.

Strukturen und Prozesse der medizinischen Versorgung sowie deren Qualität lassen sich eher durch eine systematische, möglichst flächendeckende und zeitnahe Erhebung validierter Qualitätsindikatoren beschreiben [330,331]. In Deutschland gibt es allerdings noch keine Qualitätsindikatoren für die pädiatrische Onkologie, während andere Länder wie die USA Qualitätsindikatoren zumindest in der Pädiatrie schon einsetzen [332].

Allerdings untersuchten Lorenz et al. [333] in den USA, ob es für die symptomatische und terminale Versorgung von kindlichen und erwachsenen Krebspatienten Qualitätsindikatoren gab. Sie fanden für Erwachsene nur wenige Maßen, die nicht alle operationalisiert waren. Die Autoren stellten darüber hinaus fest, dass nur wenige Indikatoren für Krebspatienten getestet worden waren. Für die pädiatrische Onkologie stellte sich die Situation schlechter dar, es fanden sich keinerlei Qualitätsindikatoren.

Die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung [334] entwickelt seit einiger Zeit für die stationäre Versorgung verschiedener Krankheitsbilder Qualitätsindikatoren. Die Ergebnisse werden in Qualitätsberichten regelmäßig publiziert.

Schon bei der Erstellung des Berichtsplans wurde davon ausgegangen, dass zur Prozessqualität wenig Literatur zu finden wäre. Deshalb wurde zu ihrer Beschreibung auf einen Surrogatparameter, die Partizipationsraten an TOS, zurückgegriffen. Aufgrund dieser Raten ist anzunehmen, dass in Deutschland pädiatrisch-onkologische Versorgungsstandards weitgehend im medizinischen Alltag umgesetzt werden [99]. Inwieweit international pädiatrisch-onkologische Leitlinien in die Versorgung implementiert werden, kann nicht beantwortet werden.

Die Durchführung eines Benchmarkings erwies als sehr problematisch. Noch bevor entschieden werden konnte, ob zwei Studienpopulationen in Alters- und Geschlechterverteilung, Krankheitsbild, Krankheitsphase und klinischem Setting vergleichbar waren, gab es methodische Bedenken. Die Definitionen der Endpunkte unterschieden sich von Studiengruppe zu Studiengruppe, selbst wenn die entsprechenden Bezeichnungen identisch waren. Dadurch konnten insbesondere kombinierte Endpunkte, z. B. therapiebedingte Todesfälle, zwischen den Studien nicht verglichen werden. Demgegenüber war ein Benchmarking mit den Daten der europäischen Krebsregister möglich, weil sie einheitliche Vorgaben für ihre Datensätze hatten und nach denselben Standards gemäß der IARC arbeiteten.

Für die beiden Zielgrößen zur Strukturqualität wurde u. a. auf narrative Reviews zurückgegriffen. Sie können Hinweise auf wichtige Aspekte der Versorgung geben, z. B. die

Mitaufnahme eines Elternteils auf die pädiatrisch-onkologische Station [269] oder die Bedeutung einer Musiktherapie [325] für die Krankheitsbewältigung. Wie viele pädiatrisch-onkologische Einrichtungen über die Möglichkeit verfügen, eine Begleitperson mitaufzunehmen, lässt sich aufgrund der vorliegenden Literatur nicht beantworten. Auch über die flächendeckende Versorgung, z. B. mit Musik- oder Sporttherapie, und über die möglichen regionalen Variationen, lassen sich anhand solcher Publikationen keine Aussagen treffen.

Im Rahmen der Anhörung wurde angemerkt, dass die Zielpopulation nicht alle Kinder, die in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie behandelt werden, umfasst. Das ist sachlich richtig. Wie bereits unter 1.1 dargestellt, wurde auf die Beschreibung sehr seltener Krankheitsbilder, z. B. aplastische Anämie (altersstandardisierte Inzidenz: 0,2 pro 100 000, Referenz: Zensus 1987) oder myelodysplastisches Syndrom / myeloproliferative Erkrankungen (altersstandardisierte Inzidenz: 0,3 pro 100 000, Referenz: Zensus 1987), verzichtet [8,335]. Diese Erkrankungen betreffen nur einen sehr kleinen Teil pädiatrisch-hämatologisch-onkologischer Patienten. Sie wurden im Kinderkrebsregister als erweiterter Registerpool geführt (kein C-Code der ICD-10). Darüber hinaus lässt sich die Mortalität dieser Erkrankungen, basierend auf der Todesursachenstatistik, nur in aggregierter Form (gutartige Tumoren, Tumoren unklarer Dignität, Erkrankungen des blutbildenden Systems) darstellen. Im Jahr 2006 starben insgesamt 45 Patienten im Alter von 0 bis unter 20 Jahren an den o. g. Krankheiten (ICD-10 D00-D89) [98]. Diese Erkrankungen waren für 0,8 % aller Todesfälle in der o. g. Altersgruppe verantwortlich [98]. Darin enthalten waren möglicherweise auch Sterbefälle unserer Zielpopulation (Todesursache: gutartiger Hirntumor), das bleibt aber wegen der aggregierten Darstellung der Todesursachenstatistik durch das Statistische Bundesamt unklar. Für den Bericht ergab sich daraus keine Änderung.

6.4 Patientenrelevanter Endpunkt: Überleben

6.4.1 Mortalität

Im Kalenderjahr 2006 lag die krebsspezifische Mortalitätsrate für Kinder bis unter 15 Jahre unter 3/100 000, Gleiches galt auch für die Altersgruppe der Jugendlichen bis unter 20 Jahre. Krebserkrankungen waren für 7 % bzw. 9 % aller Todesfälle in diesen Altersgruppen verantwortlich [98]. Das ist ein relativ kleiner Anteil, dabei darf nicht vergessen werden, dass Krebserkrankungen unbehandelt in der Regel tödlich verlaufen.

Den Schweregrad kindlicher Krebserkrankungen kann man mit der sogenannten Case-Fatality-Rate [47,336,337] darstellen. Werden Mortalität und Inzidenz ins Verhältnis gesetzt, so erhält man in Fällen potenziell tödlicher Erkrankungen Werte nahe 1 (oder 100 %). Dieses Verhältnis kann auch als Indikator für den Behandlungserfolg interpretiert werden, wenn eine Erkrankung unbehandelt in der Regel tödlich verläuft. Darüber hinaus wird es zur Vollzähligkeitsschätzung in Morbiditätsregistern [338] genutzt. Das Gesundheitsministerium Oregon, USA [339] gab beispielsweise für (erwachsene) Patienten mit Lungenkrebs ein

Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz von 84 % an, was auf die schlechte Prognose dieser Erkrankung hinweist.

Wendet man dieses Maß auf die deutsche onkologische Versorgung an, dann ergibt sich folgendes Bild: Setzt man die Mortalität krebskranker Kinder²³ aus dem Jahr 2006 [98] ins Verhältnis zur geschätzten Inzidenz des gleichen Jahres [340], so erhält man ein Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz von ca. 15 %. Im Vergleich dazu beträgt das Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz bei Frauen mit Brustkrebs ca. 31 %. Bei Erwachsenen, die an malignen Lymphomen oder Leukämien erkrankt sind, beträgt dieses Verhältnis ca. 69 %. Betrachtet man alle Krebserkrankungen (ICD-10 C00 bis C96) bei Erwachsenen zusammen, so erhält man ca. 63 % [338]. Damit kann ein Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz von 15 % als Hinweis auf effektive Behandlungsstrategien in der pädiatrischen Hämato-Onkologie angesehen werden.

Ein Vergleich von krebskranken Kindern und Erwachsenen ist aber problematisch. Das mittlere Erkrankungsalter für erwachsene Krebspatienten liegt bei ca. 69 Jahren [341]. Somit besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für Begleiterkrankungen, z. B. eine koronare Herzerkrankung. Eine solche Komorbidität kann eine leitlinienkonforme Behandlung, z. B. einer Mammakarzinompatientin wegen der Kardiotoxizität einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie insbesondere in Kombination mit einer linksthorakalen Radiotherapie beeinträchtigen [342]. Bei Kindern ist die Wahrscheinlichkeit für Begleiterkrankungen viel geringer. Es fanden sich nur wenige Publikationen zu kindlichen Krebserkrankungen und Komorbidität [107,135]. Darüber hinaus wiesen Kinder mit ALL und Down-Syndrom statistisch keine signifikant schlechteren Ergebnisse auf als Kinder ohne diese Begleiterkrankung. Kinder mit AML und Down-Syndrom zeigten sogar ein besseres ereignisfreies Überleben als Kinder mit AML ohne Trisomie 21.

Andererseits verliert ein Kind, das an einer Krebserkrankung stirbt, erheblich mehr Lebensjahre als ein Erwachsener, der die Tumorerkrankung nicht überlebt. Das mittlere Sterbealter von krebskranken Erwachsenen betrug im Jahr 2001 mehr als 70 Jahre [338].

6.4.2 Überleben

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten krebskranker Kinder haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Dies gilt für alle Krankheitsbilder der Zielpopulation. Zwischen den verschiedenen Erkrankungen fanden sich jedoch Unterschiede. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen für krebskranken Kinder (ICD-10 C00 bis C96) im Diagnosezeitraum 2000 bis 2004 bei ca. 80 % [8]. Während im Zeitraum 1980 bis 1984 die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für Leukämien bei 69 % lagen, wurden für den Zeitraum 2000 bis 2004 84 % angegeben. Bei Lymphomen stieg die Überlebenswahr-

²³ Hier werden nur Kinder bis unter 15 Jahre betrachtet, weil für die Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen keine verlässlichen Angaben zur Inzidenz vorliegen.

scheinlichkeit im selben Zeitraum von 80 % auf 92 % und für ZNS-Tumoren bis 1999 von 55 % auf 71 %. Für Kinder mit AML stieg die 5-J-ÜLW von 39 % in den frühen 80er-Jahren auf 62 % im Diagnosezeitraum 2000 bis 2004.

Bei der Bewertung dieser Zahlen sind jedoch 2 Aspekte zu berücksichtigen: Die Vollständigkeit der Erfassung war in der Aufbauphase des Kinderkrebsregisters nicht gegeben, sodass die frühen Ergebnisse wegen möglicher Verzerrungen vorsichtig interpretiert werden sollten. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für den Zeitraum 2000 bis 2004 wurden nicht nach Kaplan und Meier [206], sondern nach Brenner geschätzt [343,344]. Die Periodenanalyse nach Brenner bezieht aktuelle Zeiträume bei der Analyse von Überlebenswahrscheinlichkeiten stärker ein als eine Auswertung nach Kaplan und Meier.

Im europäischen Vergleich lagen die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für Kinder mit Krebserkrankungen der deutschen Wohnbevölkerung auf den vorderen Rängen [100]. Die Ergebnisse sind allerdings nicht ganz aktuell, weil es sich um eine Untersuchung aus dem Jahr 2003 handelte, die sich auf die Inzidenzjahre 1978 bis 1997 bezog [105].

Die kombinierten Endpunkte „ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben“ wurden nach dem Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan in den Bericht aufgenommen [52]. Diese Endpunkte sind klinisch relevant, weil sie die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses erfassen und nicht nur die Todesfälle. Im zeitlichen Verlauf zeigten sich auch bei den kombinierten Endpunkten Verbesserungen, z. B. für Kinder mit akuten Leukämien [108,128].

Kinder mit hochmalignen Hirntumoren hatten eine ungünstige Prognose. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Tumoresektion lag das EFS nach 1 Jahr ungefähr zwischen 22 % und 58 % (Letzteres bei makroskopisch vollständige Resektion) [18]. In einer Registerstudie wurden 8 Kinder im medianen Alter von 10 Jahren bei Erstdiagnose mit anaplastischen Gangliogliomen identifiziert [345]. Nach vollständiger Tumoresektion bei 6 von 8 Patienten betrug das 5-J-EFS 63 % [345]. Dagegen wiesen 22 Kinder mit Glioblastomen im Alter von 3 bis 15 Jahren nach 4 Jahren ein EFS von 4,3 % auf [16].

Kinder mit refraktären oder rezidierten Erkrankungen wiesen ungünstige Prognosen auf. Dies galt besonders, wenn z. B. bei Kindern mit ALL prognostische Faktoren wie das BCR-ABL-Fusionsgen vorhanden waren [121]. Bei Kindern mit Hirntumoren waren für die Prognose insbesondere das Erkrankungsalter, die Tumorlokalisation und das Ausmaß der Tumoresektion bedeutsam [18,20,158,159,346].

6.5 Patientenrelevanter Endpunkt: *therapiebedingte Todesfälle*

Krebserkrankungen verlaufen unbehandelt in der Regel tödlich. Ziel der Behandlung krebskranker Kinder ist in erster Linie die Heilung. Um dieses Ziel zu erreichen, werden komplexe Therapieprotokolle eingesetzt. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Protokolle ist die

Polychemotherapie [229]. Diese intensive Behandlung birgt die Gefahr therapiebedingter Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen. Die häufigsten Komplikationen sind Infektionen [170], und die schlimmste Komplikation stellt der therapiebedingte Todesfall dar. Durch die Anpassung der Behandlung an das Rezidivrisiko des Kindes [128] und den Einsatz supportiver Maßnahmen sollen Morbidität und Mortalität möglichst verhindert werden [264].

Dennoch versterben Kinder mit Krebserkrankungen nicht nur krankheits-, sondern auch therapiebedingt. Bei Kindern und Jugendlichen mit ALL, die zwischen 1995 und 2000 behandelt wurden, lag der Anteil tödlicher Infektionen bei 2,1 % [169]. Vergleichbare Häufigkeiten therapiebedingter Todesfälle hatten Riehm et al. [347] bereits 1986 für Kinder mit ALL angegeben. Demgegenüber berichteten Wheeler et al. [348] 1996 bei Kindern mit ALL im Alter bis 15 Jahren über 5,6 % therapiebedingte Todesfälle, die betreffende MRC UKALL X-Studie wurde in Großbritannien von 1985 bis 1990 durchgeführt. Eine Definition des Endpunkts war weder in der Publikation von Riehm et al. noch von Wheeler et al. angegeben.

Klingebiel et al. [349] beschrieben 2004 z. B. auch transplantationsbedingte Todesfälle bei 27 Kindern mit ALL in unterschiedlichen Remissions- bzw. Krankheitsphasen, die von 1995 bis 2002 behandelt wurden. Die Prognose dieser hochselektiven Gruppe wurde von den Autoren ohne die durchgeführte Stammzelltransplantation als infaust eingeschätzt. Der Anteil der Todesfälle lag insgesamt bei 17 von 27. 10 Kinder verstarben an ihrer Krankheit, und 7 Patienten verstarben therapiebedingt. Dieser Anteil war ca. 12-mal höher als in den o. g. Auswertungen der ALL-BFM-Studien [169,347], die inzidente Kinder einschlossen. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass die Prognose der Kinder ohne die Stammzelltransplantation als infaust bezeichnet wurde [349]. 10 Kinder überlebten, dabei wurde der Zeitraum aber nicht angegeben. (Vom Therapieende bis zum Publikationszeitpunkt vergingen ca. 2 Jahre.) Auf die Darstellung solcher Fallserien wurde im Ergebnisteil verzichtet. Bereits bei der Erstellung des Berichtsplans wurde davon ausgegangen, dass sich in diesen Fällen kein belastbarer Nenner finden lassen würde. Damit sind solche Ergebnisse auf die TOS, z. B. ALL-BFM, nicht verallgemeinerbar.

Eine amerikanische Studiengruppe [350] untersuchte therapiebedingte Todesfälle bei Kindern mit akuter Leukämie über den Zeitraum von 1984 bis 1999. Von 1011 Kindern mit ALL verstarben 37 therapiebedingt (ca. 3,6 %). Von den 260 Patienten mit AML verstarben 30 (11,5 %).

Die Ergebnisse der ALL-BFM-90-Studie sind im Vergleich mit den o. g. Ergebnissen des St. Jude's Children Research Hospitals eher günstiger. Die niederländische Studiengruppe um Kamps [351] wies noch bessere Ergebnisse auf. Amerikanische Kinder mit ALL, die nach dem Dana-Farber-Consortium-Protokoll 91-01 [352] behandelt worden waren, zeigten sehr günstige Ergebnisse bezogen auf die Häufigkeit therapiebedingter Todesfälle und auf das ereignisfreie Überleben. Allerdings ging aus der Publikation von Rubnitz et al. [350] nicht

hervor, inwieweit beim Vergleich die unterschiedlichen Definitionen der Endpunkte berücksichtigt wurden.

Insgesamt war der Anteil therapiebedingter Todesfälle bei Kindern mit AML etwas höher als bei Kindern mit ALL. Bei Kindern und Jugendlichen mit NHL in Kombination mit einem Tumorlyse-Syndrom²⁴ war die therapiebedingte Sterblichkeit noch höher. Das Tumorlyse-Syndrom, das nur bei 5 % der Patienten der NHL-BFM-Studien [174] auftrat, stellte eine gefährliche Komplikation der Erkrankung und / oder der Therapie dar. Die Gefahr therapiebedingt zu versterben, war für Kinder mit NHL und Tumorlyse-Syndrom um den Faktor 6,5 höher als bei Kindern in fortgeschrittenen Tumorstadien ohne die Komplikation.

Für Kinder und Jugendliche mit Morbus Hodgkin wurden keine Studien zu diesem Endpunkt in den Bericht eingeschlossen. Schellong et al. [151] gaben für die DAL-HD-90-Studie an, dass 3 Patienten von 578 während der Therapie verstarben, darunter war ein Suizid. Ein weiterer Patient (von 578) verstarb in Vollremission. Insgesamt waren es 0,7 %. Ob es sich hier um krankheits- oder therapiebedingte Todesfälle handelte, wurde nicht angegeben.

Für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren fanden sich ebenfalls keine Publikationen zu diesem Endpunkt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern mit Hirntumoren ist im Vergleich zu Kindern mit lymphatischen Leukämien oder malignen Lymphomen geringer. Möglicherweise sind deshalb andere Endpunkte wie die lokale Tumorkontrolle [353] und das progressionsfreie Überleben [160] von größerer Relevanz.

Zusammenfassend konnte der Endpunkt „therapiebedingte Todesfälle“ nicht für alle Krankheitsbilder der Zielpopulation des Berichts dargestellt werden. Bei der Behandlung der kindlichen ALL und der NHL traten therapiebedingte Todesfälle, soweit entsprechende Daten publiziert sind, eher selten auf. Bei der AML wurden Todesfälle etwas häufiger beobachtet, und für Kinder mit Hirntumoren können keine Aussagen getroffen werden. Internationale Vergleiche sind problematisch, weil die Endpunkte unterschiedlich definiert sind.

6.6 Patientenrelevanter Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronisch kranken Erwachsenen, insbesondere bei Krebspatienten, hat sich etabliert [354-357]. Dagegen ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern ein relativ neues Forschungsfeld [358,359].

Die Erhebung der Lebensqualität bei Kindern ist methodisch aufwendiger als bei Erwachsenen. Alter und Entwicklungsstand der Kinder müssen bei der Entwicklung von Instrumenten beachtet werden [360,361]. Deshalb finden sich für Kinder und Jugendliche unterschiedliche Versionen eines Erhebungsinstruments für verschiedene Altersgruppen.

²⁴ Diese Syndrom tritt bei Tumoren mit hoher Proliferationsrate spontan oder durch Zytostatika induziert auf [203].

Darüber hinaus kommen Fragebögen zur Selbstbeurteilung (Kind) und zur Fremdbeurteilung (Eltern) zum Einsatz.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei krebskranken Kindern fanden sich in der Literaturrecherche zum Bericht nur wenige deutsche Untersuchungen.

Die in den Bericht aufgenommene Publikation [175] beschäftigte sich mit der Lebensqualität von Patienten mit dem seltenen Kraniopharyngeom (0,1 pro 100 000²⁵). Es handelte sich um eine Vorher-nachher-Untersuchung. Die Autoren gaben eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch hypothalamusnahe Tumoren an. Da die Patienten zu sehr verschiedenen Zeitpunkten in ihrem Krankheitsverlauf befragt wurden, sollten die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Dennoch berichteten auch internationale Studiengruppen ähnliche Ergebnisse: So hatten Kendall-Taylor et al. [362] Kinder und Erwachsene mit einem kraniopharyngeombedingten Wachstumshormondefizit untersucht. Sie kamen zum Ergebnis, dass sowohl der Gesundheitszustand als auch die Lebensqualität dieser Patienten schlecht war. Puget et al. [363] zeigten durch eine retrospektive Untersuchung, dass 66 Kinder nach Resektion eines Kraniopharyngeoms erheblich unter einer hypothalamischen Dysfunktion litten. Sie waren zwischen 1984 und 2001 behandelt worden. Schließlich berichtete die australische Arbeitsgruppe um Pedreira [364], dass die Behandlung des Kraniopharyngeoms erhebliche medizinische, soziale, psychische und emotionale Probleme verursachte.

Die Arbeitsgruppe um Calaminus [365-367] hatte innerhalb der pädiatrischen Hämato-Onkologie ein Instrument, den PEDQOL, zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Der PEDQOL wurde bei Kindern und Jugendlichen, die wegen einer Krebserkrankung behandelt worden waren, eingesetzt [358,366]. In der systematischen Literaturrecherche fand sich kein Hinweis auf eine Validierungsstudie, sodass auf eine ausführliche Darstellung verzichtet wurde.

Es gibt aber deutsche bzw. deutschsprachige validierte Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen.

In der Literaturrecherche wurden Publikationen identifiziert, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei krebskranken Kindern beschrieben hatten. Die österreichische Arbeitsgruppe um Felder-Puig hatte den PedsQL [359] sowie den Health Utilities Index [368] übersetzt und die deutschen Versionen validiert. Die entsprechenden Publikationen wurden nicht in den Bericht aufgenommen, weil sich die Untersuchungen nicht auf die Versorgung von krebskranken Kindern und Jugendlichen in Deutschland bezogen.

²⁵ Es handelt sich um eine altersstandardisierte Rate (Referenz: Weltstandardbevölkerung). Der Anteil der Kraniopharyngeome an allen Hirntumoren im DKKR im Zeitraum von 1990 bis 1999 betrug 4,4 % [39].

Des Weiteren sind valide deutsche Instrumente vorhanden, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen untersuchen, z. B. den KINDL-R [360]. Dieses Instrument eignet sich sowohl für kranke als auch für gesunde Kinder. Da es beim Kinder- und Jugendgesundheitsurvey 2003 bis 2006 eingesetzt wurde, gibt es eine deutsche Normstichprobe, die für einen Vergleich herangezogen werden kann.

Eine allgemeingültige Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität krebskranker Kinder in Deutschland kann aufgrund der zum Bericht vorliegenden Literatur nicht gemacht werden. Es fehlen kontinuierliche prospektive Untersuchungen von der Diagnose über die Therapie bis zur Nachsorge im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien.

Eine unizentrische Analyse von Calaminus et al. [366] an einer kleinen Gruppe Langzeitüberlebender lässt vermuten, dass Spätfolgen der Erkrankung und Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich einschränken können. Darüber hinaus muss unterstellt werden, dass Kinder im Rahmen der Therapie erhebliche Einbußen an Lebensqualität haben [311,369].

6.7 Patientenrelevanter Endpunkt: Schmerzen

Schmerzen sind bei Kindern ebenso häufig wie bei Erwachsenen und besonders im Rahmen einer pädiatrisch-onkologischen Behandlung ein relevantes Problem [238,370]. Eine britische Untersuchung [371] zeigte, dass vom Beginn der palliativen Betreuung bis zum Tod der Anteil der Kinder mit Schmerzen von ca. 71 % auf 92 % anstieg. Da die Abwesenheit von Schmerzen nach Angaben der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes ein wesentliches Element der Lebensqualität ist, sollten alle Patienten eine ausreichende und individuell angepasste Schmerzbehandlung erhalten. Für Krebspatienten ist die Befreiung von Schmerzen von herausragender Bedeutung [372].

Trotzdem fanden sich zu diesem Endpunkt nur wenige Publikationen, die sich mit der Schmerzbehandlung von krebskranken Kindern in Deutschland beschäftigten. Insbesondere konnten keine kontrollierten klinischen Studien identifiziert werden. Kinder berichteten nur in einer durch die Literaturrecherche identifizierten Studie über ihre Schmerzen [30].

Im Rahmen des bundesweiten Qualitätsmanagementprogramms STOP wurde eine Querschnittstudie von Zernikow et al. [30] 2006 durchgeführt. Die Patienten dieser Publikation entsprachen nur zu 61,6 % der Zielpopulation des vorliegenden Berichts, deshalb wurde auf eine ausführliche Darstellung im Ergebnisteil verzichtet.

In der Studie, an der sich 8 tertiäre pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Zentren beteiligten, konnten 224 Kinder (medianes Alter: 9 Jahre) selbst Angaben zu ihren Schmerzen machen. So konnten Schmerzen, die durch eine Mukositis ausgelöst wurden, wirksam mit Analgetika (WHO-Stufe 2 und 3) behandelt werden [30]. Die Mukositis ist eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen onkologischer Therapien [176]. Die Aussagen der

Studie sind möglicherweise nicht verallgemeinerbar, weil nur 8 tertiäre von insgesamt 76 Einrichtungen an der Datenerhebung beteiligt waren.

In der Querschnittstudie, die in den Bericht aufgenommen wurde, befragten Zernikow et al. [176] in den 90er-Jahren medizinisches Personal zum Schmerzmanagement bei krebskranken Kindern. Die Beteiligungsrate der 76 angeschriebenen Einrichtungen war hoch. Die Autoren beklagten Defizite bei der Schmerzbehandlung, z. B. fehlende schriftliche Standards zur Schmerzbehandlung nach invasiven Eingriffen. Demgegenüber gaben Schmitt et al. [373] an, dass in Frankreich für krebskranke Kinder zu allen invasiven Verfahren (Lumbalpunktion, Knochenmarkaspiration, Biopsie usw.) klinische Leitlinien entwickelt worden waren. Auch in Schweden fanden sich häufiger schriftliche Anweisungen [103].

Mehr als 90 % der befragten Ärzte in Deutschland berichteten, dass bei der Schmerzbehandlung das WHO-Stufenschema zur Anwendung kommt [176]. Dagegen wurde in Schweden das WHO-Stufenschema nur in 63 % der Fälle eingesetzt [103]. Allerdings wurden Antiemetika und Laxantien im Rahmen einer Opioidtherapie in Deutschland nicht immer eingesetzt. EMLA-Pflaster zur Lokalanästhesie vor Punktionen wurden in Schweden häufiger genutzt als in Deutschland.

Inwieweit die WHO-Stufenleiter bzw. die Empfehlungen der Fachgesellschaften aktuell in der pädiatrischen Hämato-Onkologie eingesetzt werden, kann anhand der Literaturrecherche nicht beurteilt werden. Zernikow et al. [176] publizierten im Auftrag der Fachgesellschaft 2006 erneut Empfehlungen zur Schmerztherapie bei krebskranken Kindern. Sie wiesen außerdem auf die Informationsbroschüre zur Schmerzbehandlung für Eltern und Kinder hin, die bei der Kinderkrebsstiftung erhältlich ist [104].

Im Rahmen der Anhörung wurde von Vertretern der GPOH darauf hingewiesen, dass es für pädiatrische Palliativmedizin nur 2 Stiftungslehrstühle in Deutschland gibt. Die American Academy of Pediatrics [374] forderte bereits 2000, dass ein Konzept für die pädiatrische palliativmedizinische Versorgung entwickelt werden sollte. Sie schlugen einen interdisziplinären Ansatz vor und formulierten Minimalstandards für die palliative Versorgung von Kindern in den USA.

6.8 Patientenrelevanter Endpunkt: Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

Von Spätfolgen der Erkrankung und / oder Therapie können grundsätzlich alle Organsysteme betroffen sein [285,288,375]. In der Literaturrecherche fanden sich Untersuchungen zu einzelnen Spätfolgen bei verschiedenen Erkrankungen, die keine umfassende, sondern nur eine punktuelle Darstellung des Themas erlaubten.

Die Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO) [295] hat zur Erfassung radiogener Spätfolgen ein Morbiditätsregister eingerichtet. Seit Anfang 2004 werden bundesweit alle Kinder und Jugendliche, die in Studien der GPOH strahlentherapeutisch

behandelt werden, registriert. Bei einer vollständigen und langfristigen Erfassung wäre so die Quantifizierung radiogener Langzeitfolgen möglich.

Gestörtes Wachstum nach Bestrahlung

Ein gestörtes Wachstum bei Kindern nach Bestrahlung des Kopfes und der Wirbelsäule wurde in der Literatur [376-378] beschrieben. Dörr et al. [177] bestätigten 1996 bei Kindern mit Hirntumoren dieses gestörte Wachstum und beobachteten eine überproportionale Zunahme des Körpergewichts. Da im Verlauf der Nachuntersuchungen immer weniger Kinder unter Beobachtung standen, sollten die Ergebnisse jedoch wegen möglicher Selektionseffekte mit Vorsicht betrachtet werden.

Neuropsychologische Folgen

Die zerebrale Leistungsfähigkeit kann in Abhängigkeit von der Erkrankung und / oder der Behandlung eingeschränkt sein [379,380]. Neuropsychologische Untersuchungen von Kindern und Jugendlichen nach der Behandlung einer akuten Leukämie mit prophylaktischer ZNS-Behandlung berichteten kaum Einbußen im Intelligenzquotienten, aber Konzentrationsschwierigkeiten und Lernprobleme [178-180]. In den USA untersuchten Reddick et al. [381] sowohl 112 Langzeitüberlebende einer ALL als auch 33 gesunde Geschwister. Sie berichteten intellektuelle Einschränkungen (kleiner 1 Standardabweichung von der Referenzpopulation) sowie Lern- und Aufmerksamkeitsprobleme bei den ehemaligen ALL-Patienten. Diese Effekte waren für Patienten nach einer Kombination von Chemotherapie und kranialer Bestrahlung ausgeprägter. Auch Raymond-Speden et al. [382] beschrieben für Langzeitüberlebende einer ALL, die eine intrathekale Chemo- und / oder eine Radiotherapie erhalten hatten, geringe Werte in Intelligenztests und schlechtere schulische Ergebnisse. Sie wiesen aber auch darauf hin, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen, beispielsweise Asthma bronchiale, schlechtere Ergebnisse als gesunde Kontrollen zeigten. Dabei waren die Resultate asthmakranker Kinder etwas besser als die der krebserkrankten Kinder.

Mahone et al. [383] untersuchten 22 Langzeitüberlebende einer ALL im Vergleich zu nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status „gematchten“ Kontrollen. Sie stellen fest, dass eine intrathekale als auch eine systemische Chemotherapie zur motorischen Verlangsamung und zu Wahrnehmungsverzögerungen führen kann. Inwieweit sich die verschiedenen Ergebnisse der deutschen und internationalen Untersuchungen durch Unterschiede in den Studienpopulationen, der Therapie oder durch Verzerrungen erklären lassen, ist unklar.

Die in den Bericht eingeschlossenen Krankheitsbilder wurden nicht gleich häufig auf Spätfolgen untersucht. Zu Kindern mit Hirntumoren konnten keine Studien, die die Überlebenden neuropsychologisch untersucht hätten, in den Bericht aufgenommen werden. Da die Strahlentherapie bei diesen Kindern mit sehr viel höheren Dosen als bei der

prophylaktischen Radiotherapie von Kindern mit ALL durchgeführt wird [110,161], muss mit größeren intellektuellen Beeinträchtigungen gerechnet werden [384]. Dies betrifft insbesondere sehr junge Kinder, sodass die Therapieprotokolle eine Verzögerung der Strahlentherapie vorsehen, soweit dies möglich ist [159].

Infertilität

Bei einer kleinen Gruppe männlicher Langzeitüberlebender eines M. Hodgkin zeigten Gerres et al. [181], dass die Pubertät allenfalls leicht verzögert war. Aber die Hormonproduktion war beeinträchtigt, was als Risiko für eine Infertilität angesehen wurde. Da es sich um eine hochselektive Gruppe handelte, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Literatur fanden sich einige Publikationen, die sich mit dem Thema Infertilität bei Überlebenden von Krebserkrankungen auseinandersetzten. Bei Kindern, deren Gonaden im Strahlenfeld liegen, muss mit einer Beeinträchtigung der Fertilität gerechnet werden [385]. Männer haben nach einer Chemotherapie ein höheres Risiko für Infertilität als Frauen [386]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Gerres et al. beschrieben andere Autoren für männliche Patienten nach ALL-Behandlung eine gestörte Spermio-genese [387]. Wie häufig die beschriebenen Folgen auftreten, wurde nicht berichtet.

Zu anderen Krankheitsbildern oder Patientinnen fanden sich in der Literaturrecherche keine Studien. Auch gab es keine Untersuchungen, die die Anzahl der tatsächlich geborenen Kinder von Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung mit der allgemeinen Bevölkerung verglichen hätten.

Kardiotoxizität der Chemotherapie

Anthrazykline, deren Kardiotoxizität seit langem bekannt ist [388-390], sind ein wichtiger Bestandteil der zytostatischen Behandlung krebskranker Kinder und Erwachsener. Bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen können kardiale Spätfolgen noch Jahre nach Behandlungsabschluss auftreten [294,391].

Die Untersuchung von Creutzig et al. [182], die in den Bericht einging, zeigte, dass ca. 4 % der Kinder mit AML eine Kardiomyopathie entwickelten, aber nur ein kleiner Teil davon klinisch relevant wurde. In zwei systematischen Reviews untersuchten Kremer et al. 2002 [392,393] die Häufigkeit subklinischer und klinischer Kardiotoxizität nach Anthrazyklintherapie bei Kindern. Die relative Häufigkeit der subklinischen Kardiomyopathie lag zwischen 0 % und 57 %. Die Autoren machten verschiedene Definitionen sowie Unterschiede in den Zielpopulationen und der Dosierung für die unterschiedlichen Häufigkeiten verantwortlich. Als Indikator für die klinisch manifeste Kardiotoxizität wurde das Auftreten einer anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz untersucht. Die relative Häufigkeit betrug 0 % bis 16 %, jedoch wiesen alle berücksichtigten Studien nach Angabe der Autoren methodische Mängel auf. Angesichts der von Kremer et al. beschriebenen Spannen sind 4 %

Kardiotoxizität in der AML-BFM-Studie ein eher geringer Wert, aber ein direkter Vergleich ist u. a. wegen der unterschiedlichen Endpunktdefinitionen, Dosierungen problematisch.

Neben der Kardiotoxizität sind auch Schädigungen anderer Organsysteme durch eine zytostatische Behandlung möglich. So kann eine cisplatinhaltige Chemotherapie das Gehör schädigen [285] und im schlimmsten Fall zur Taubheit führen [394]. Über die Häufigkeit solcher Komplikationen können aufgrund der Literaturrecherche keine Aussagen gemacht werden.

Rezidive und Zweittumoren

Rezidive und Zweittumoren sind gefürchtet, weil sie die Prognose zum Teil erheblich verschlechtern. Mit dem Thema Rezidiv bei Überlebenden nach ALL beschäftigten sich 2 Publikationen, die in den Bericht aufgenommen wurden. Die kumulative Inzidenz eines Rezidivs lag nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren zwischen 1,0 % und 32,4 % [106]. Die Häufigkeit von isolierten oder kombinierten Rückfällen lag zwischen 0,2 % und 17,7 % [110]. Dabei wurden die Patienten von 1990 bis 1995 behandelt und das letzte Follow-up vor der Auswertung erfolgte 1998. Die niederländische Studiengruppe um Kamps [351] berichtete Rezidive bei Kindern mit ALL, die zwischen 1991 und 1996 eine Therapie ALL-BFM-90-Protokoll erhalten hatten. Nach 5 Jahren lag das kumulative Risiko eines isolierten ZNS-Rückfalls bei Kindern, deren ZNS primär nicht betroffen war, bei 5 %. Schrappe et al. gaben dagegen nur 1 % an, allerdings ist nicht ganz klar, ob sich die Häufigkeiten auf den gleichen Zeitraum beziehen. Darüber hinaus wurde 5-J-EFS von Kamps et al. mit 73 % und das 6-J-EFS von Schrappe et al. mit 78 % angegeben. Die Studienpopulationen waren in der Alters- und Geschlechtsverteilung, dem Anteil an primärer ZNS-Beteiligung und der Anzahl der Blasten im Blut vergleichbar.

Zu Rückfällen bei anderen Krankheitsbildern wurden keine Studien in den Bericht aufgenommen.

Die kumulative Inzidenz für Zweittumoren 10 Jahre nach Primärtherapie lag bei 1,6 % für Patienten nach Behandlung eines M. Hodgkin [183]. Für Überlebende einer ALL, die zwischen 1979 und 1995 behandelt wurden, betrug die kumulative Inzidenz nach 10 Jahren 1,5 % [185]. Bhatia et al. [395] gaben für amerikanische Überlebende einer kindlichen ALL, die nach 1983 behandelt wurden, eine kumulative Inzidenz für Zweittumoren von ca. 1,2 % 10 Jahre nach Erstdiagnose an. In einer deutschen Studie betrug die kumulative Inzidenz nach 15 Jahren bei Überlebenden eines M. Hodgkin knapp 3 % [183]. Eine aktuelle Untersuchung an Überlebenden einer ALL gab die kumulative Inzidenz nach 15 Jahren mit ca. 1,3 % an [118]. Diese Werte sind eher niedrig. Wenn man aber den Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung vornimmt, dann ändert sich diese Einschätzung: Schellong et al. [183] untersuchten 1997, wie häufig eine AML oder ein myelodysplastisches Syndrom nach der Therapie eines M. Hodgkin (Ersterkrankung) auftrat. Das SIR lag bei 122, d. h., dass 122 ma

,1 mehr Fälle beobachtet als erwartet wurden. Das war eine extreme Erhöhung. Allerdings basierte die Berechnung auf geringen Fallzahlen (5 beobachtete Fälle bei 667 Überlebenden, 0,04 erwartete Fälle). Meist lagen die SIR für einen Zweittumor bei Werten zwischen 10 und 20 [185,186]. Internationale Studien²⁶ berichteten ähnlich hohe SIR für Zweittumoren. Henderson et al. [396] berichteten über 14 372 Langzeitüberlebende, die zwischen 1970 und 1986 wegen verschiedener Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter in den USA oder Kanada behandelt worden waren. Sie hatten ihre Diagnose um mindestens 5 Jahre überlebt. Das SIR nur für sekundäre Sarkome lag bei 9,02 und das absolute Exzessrisiko betrug 32,5 pro 100 000. Das heißt, dass in der Kohorte der Überlebenden einer Krebserkrankung 32,5 Sarkom-Patienten pro 100 000 mehr als in der allgemeinen Bevölkerung auftraten.

Westermeier et al. [186] beschrieben die Häufigkeit von Zweittumoren, basierend auf den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters. Bezogen auf alle Leukämien war das absolute Exzessrisiko bei 137,2 pro 100 000, für maligne Lymphome lag der Wert bei 138,2 pro 100 000 und für Hirntumoren bei 204,1 pro 100 000.

Demzufolge besteht für Kinder und Jugendliche nach einer onkologischen Behandlung ein erhebliches Risiko, an einem zweiten Tumor zu erkranken. Allerdings werden in den Therapieoptimierungsstudien die Behandlungsstrategien, z. B. für den M. Hodgkin, laufend überprüft [36,151,397], um u. a. die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zu verringern [50].

6.9 Zielgröße: Informationen zu Standards und Leitlinien

Es gibt eine Reihe von Versorgungsstandards für die deutsche pädiatrische Hämato-Onkologie. Sie umfassen Leitlinien und Empfehlungen. Allerdings handelt es sich meist Konsensus-Leitlinien (Stufe S1 der AWMF).

Die AWMF fordert ein transparentes methodisches Vorgehen bei der Erstellung von Leitlinien. Dazu wurde ein dreistufiges Verfahren entwickelt mit dem Ziel, die Stufe S3 der AWMF (Evidenzbasierung) zu erreichen [42]. Für die pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Versorgung fand sich lediglich 1 S3-Leitlinie neben einigen Konsensus-Leitlinien und nicht evidenzbasierten Empfehlungen der Fachgesellschaften und Tumorzentren. Im internationalen Vergleich fanden sich ebenfalls nur wenige evidenzbasierte Leitlinien für die Versorgung krebskranker Kinder und Jugendlicher. Das schottische Leitliniennetzwerk SIGN gab 2004 eine Leitlinie zur Nachsorge Überlebender von kindlichen Krebserkrankungen heraus [28]. In Australien gab es eine evidenzbasierte Leitlinie zur Schmerzbehandlung bei Kindern mit Krebserkrankungen [398].

Im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde von der GPOH darauf hingewiesen, dass die GPOH die AWMF-Leitlinien lediglich als Information für überweisende / mitbetreuende Ärzte sieht. Die Standards sind in den

²⁶ Allerdings wurden die SIR mit anderen Referenzpopulationen berechnet.

Studienprotokollen dargelegt, und ca. 90 % aller krebskranken Kinder wurden bisher in Therapieoptimierungsstudien nach diesen Protokollen behandelt. Darüber hinaus wurde auf den Unterschied zur onkologischen Versorgung von Erwachsenen hingewiesen, die seltener in Therapiestudien behandelt werden. Deshalb haben evidenzbasierte Leitlinien in der Erwachsenenonkologie einen anderen Stellenwert als in der pädiatrischen Onkologie. Außerdem wurde von den Vertretern der Fachgesellschaft bemerkt, dass die Entwicklung von evidenzbasierten Leitlinien erhebliche Ressourcen bindet.

Die Arbeitsgruppe um Schröder [215] hatte 2008 eine evidenzbasierte Leitlinie zur psychosozialen Versorgung herausgebracht. Dieses Thema wurde 2005 auch von der britischen Leitlinie „Improving outcomes in children and young people with cancer: the manual“ [249] adressiert. Beim Vergleich der Empfehlungen waren keine wesentlichen inhaltlichen Unterschiede zu erkennen. Allerdings stellte die deutsche Leitlinie die Empfehlungen sehr viel ausführlicher dar.

Die Fachgesellschaften publizierten darüber hinaus verschiedene Empfehlungen [245,248], das methodische Vorgehen wurde meist nicht beschrieben.

Als Maß für die Behandlung gemäß Versorgungsstandards wurden die Partizipationsraten an TOS herangezogen. Ca. 90 % der an Krebs erkrankten Kinder wurden in Deutschland in Studien behandelt [99], was den hohen Versorgungsstandard in der Kinderonkologie belegt.

Bereits im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan wurde durch Stellungnehmende darauf hingewiesen, dass nur über dem DKKR gemeldete Kinder und deren Partizipationsraten an TOS Angaben möglich sind [399]. Das ist zwar grundsätzlich richtig, jedoch wird davon ausgegangen, dass die Vollständigkeit der Erfassung im Kinderkrebsregister bei ca. 95 % liegt und somit internationalen Standards entspricht. Falls Kinder und / oder Jugendliche außerhalb der pädiatrischen Onkologie behandelt werden, so ist unter Berücksichtigung der Vollständigkeit des DKKR anzunehmen, dass es sich um wenige Personen handelt. Darüber hinaus dürfte es schwierig sein, diese Fälle zu identifizieren.

Demgegenüber fanden sich Hinweise, dass erwachsene Krebspatienten weniger häufig in Studien behandelt werden. So wurden im Qualitätsbericht der onkologischen Schwerpunktpraxen 2007 [400] folgende Teilnehmeraten an klinischen Studien angegeben: 65 % von 98 onkologischen Praxen, deren Daten in den Qualitätsbericht eingingen, beteiligten sich 2006 an Phase-III-Studien, jede involvierte Praxis rekrutierte durchschnittlich 8 Patienten. 77 % der Praxen nahmen an Phase-IV-Studien teil, die durchschnittliche Anzahl der eingeschlossenen Patienten betrug 5. Anwendungsbeobachtungen wurden von 75 % der Praxen berichtet, dabei standen durchschnittlich 10 Patienten pro Praxis unter Beobachtung.

Untrennbar mit den Therapieoptimierungsstudien verbunden ist der Einsatz von Arzneimitteln. Der Umgang mit Arzneimitteln ist im Arzneimittelgesetz geregelt. Es wurde in den letzten Jahren wiederholt novelliert [297,298]. Außerdem hat die Europäische Union

2006 neue Regularien eingeführt mit dem Ziel, die medikamentöse Behandlung von Kindern zu verbessern. So soll beispielsweise der Off-Label-Use verringert werden [401,402]. Nach Schätzungen betrug der Anteil des Off-Label-Uses 2001 bei Kindern ca. 80 % [403]. Über mögliche Konsequenzen der gesetzlichen Änderungen für die pädiatrische Hämato-Onkologie können basierend auf der Literaturrecherche keine Aussagen getroffen werden. In der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde von der GPOH darauf hingewiesen, dass die Novellierung des Arzneimittelgesetzes den Einschluss krebskranker Kinder in TOS erschwert. Nach Angaben der GPOH-Vertreter ist der finanzielle Aufwand, Studien in der pädiatrischen Onkologie durchzuführen, sehr gestiegen. Dagegen beschloss der G-BA im Mai 2009 erstmals die Arzneimittel einer klinischen Studie in der Pädiatrie über die Gesetzliche Krankenversicherung zu finanzieren [404].

Nach der Anhörung wurde die Teilnahme an der zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung als weiteres Qualitätskriterium in den Bericht aufgenommen. Eine zentrale Begutachtung morphologischer, zytogenetischer, immunologischer und / oder radiologischer Befunde ist für die Stadieneinteilung der Erkrankung und damit die risikoadaptierte Therapie wichtig [128,254,405-407]. Dies trifft insbesondere auf Situationen zu, in denen die Diagnose, z. B. bei Hirntumoren, schwierig sein kann [266,408]. La Casce et al. [409] berichteten 2008, dass sich durch die Referenzbegutachtung bei 1 von 20 Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten die Therapie hätte ändern können. Darüber hinaus wird sichergestellt, dass nur geeignete (eligible) Patienten gemäß dem Studienprotokoll in eine bestimmte Studie aufgenommen werden [410].

6.10 Zielgröße: besondere Merkmale der Strukturqualität

Zu dieser Zielgröße fanden sich überwiegend narrative Reviews, die qualitativ Hinweise auf bewährte und / oder empfehlenswerte Strukturen aus Sicht der referierenden Experten geben konnten. Anhand solcher Publikationen ließen sich zur flächendeckenden Versorgung, z. B. mit Software zur Therapieplanung, keine Aussagen machen [299,304]. Hier fehlen Indikatoren für die Struktur- und Prozessqualität, die systematisch und flächendeckend erhoben werden, wie dies z. B. in den USA für größere Bereiche bereits erfolgt [411].

Auch zu den vorhandenen Strukturen in den ca. 130 Einrichtungen, die krebserkrankte Kinder an das DKKR melden, lassen sich keine Angaben machen [187]. Im Rahmen der Anhörung wurde angemerkt, dass die Anzahl der tatsächlich an der pädiatrisch-onkologischen Versorgung beteiligten Einrichtungen im vorliegenden Bericht unterschiedlich angegeben wurde. Dies ist richtig, die in den Bericht aufgenommenen Zahlen entstammten der identifizierten Literatur [10,25,187] und waren von den Autoren so angegeben worden. Die tatsächliche Anzahl der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Abteilungen ließ sich auch nicht den Publikationen des DeStatis entnehmen: Die Krankenhausstatistik weist neben der Kinderchirurgie nur die Pädiatrie und innerhalb der Pädiatrie die Kinderkardiologie und die Neonatologie aus [412]. Herold et al. [23] konzentrierten sich bei ihrer Untersuchung 2003

auf die 46 größten Kliniken, sodass über die kleineren Häuser keine Aussagen möglich sind. Auch die durch die Anhörung in den Bericht aufgenommene Literatur beschränkte sich auf die Strukturuntersuchung der größten Kliniken [22].

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Anhörung angemerkt, dass spezielle Aspekte der Versorgung, z. B. die palliative oder die psychosoziale Betreuung, überwiegend beschrieben wurden. Das ist sachlich richtig. Dies ergab sich durch die systematische Literaturrecherche und ist nicht das Ergebnis einer Selektion durch das Institut.

Die Situation schwerstkranker Menschen in Deutschland wurde vom SVR schon in seinem Gutachten 2000/2001 als unbefriedigend bezeichnet [1]. In deutschen pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Kliniken, die an der Querschnittstudie [10] 2002 teilnahmen, gab es eine von Einrichtung zu Einrichtung variable palliative ambulante Betreuung, die häufig auf persönlicher Initiative der beteiligten Schwestern und Ärzte beruhte.

In Deutschland starben ca. 40 % der unheilbar kranken Kinder zu Hause [10]. In England war der Anteil höher. Im Zeitraum 1995 bis 1999 verstarben in England 3197 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene an Krebs. 52,2 % der Kinder unter 15 Jahren und 30,4 % der älteren Patienten starben zu Hause. Nur 3,1 % bzw. 9,4 % verstarben in einem Hospiz. Dabei war die Diagnose entscheidend. 42,6 % der Kinder und Jugendlichen bzw. 24 % der jungen Erwachsenen, die in einem Hospiz verstarben, litten an einem Hirntumor [413].

Der G-BA verabschiedete 2007 die Neufassung der Richtlinie zur spezialisierten palliativen ambulanten Versorgung [417,418]. Sie soll ermöglichen, dass schwerstkranke Patienten, insbesondere auch Kinder, in häuslicher Umgebung angemessen betreut werden können. Inwieweit die Richtlinie schon erfolgreich umgesetzt werden konnte oder ob es Probleme bei der Implementierung gibt, kann anhand der systematischen Literaturrecherche zum Berichtszeitpunkt nicht beantwortet werden. Allerdings gab es im November 2008 Hinweise, dass die Umsetzung bisher noch nicht flächendeckend erfolgt ist [414,415].

Seit Januar 2007 sollten alle an Krebs erkrankten Kinder und Jugendlichen bis unter 18 Jahre an das Kinderkrebsregister gemeldet werden [2,8]. Im Januar 2009 war auf der Homepage des DKKR [416] diese Änderung aber noch nicht umgesetzt worden. Es wird wahrscheinlich noch einige Zeit dauern, bis belastbare Daten zu Inzidenz und Überleben krebskranker Jugendlicher im Alter von 15 bis unter 18 Jahren vorliegen.

Die Vertreter der GPOH gaben in der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht an, dass die Förderung des Kompetenznetzes pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) 2009 beendet wird. Das Kompetenznetz wurde seit 1999 vom BMBF gefördert. Hauptaufgabe des Kompetenznetzes war der fachliche Austausch zwischen allen Beteiligten (Studiengruppen, Kliniken, Kinderkrebsregister, Laboratorien usw.) in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. Die Vernetzung der Strukturen wurde als wichtige Grundlage für Datenerfassung und -auswertung bezeichnet. Die aktuelle Finanzierungsbasis

für diese Vernetzung wurde von den Vertretern der GPOH als schmal beschrieben. Die weitere Arbeit der Forschungs- und Studienassistenten in den deutschen Therapieoptimierungsstudien sowie die internationale Zusammenarbeit könnten gefährdet sein.

Zum Beitrag der Elternvereine, der Kinderkrebsstiftung / der deutschen Leukämie-Forschungshilfe u. a. zur medizinischen Versorgung krebskranker Kinder und der Betreuung der betroffenen Familien wurden in der systematischen Literaturrecherche keine Publikationen gefunden. Allerdings fanden sich in verschiedenen Publikationen Hinweise auf die Aktivitäten der o. g. Gruppen. Coerdts [269] sprach die Elternhäuser an, Herold et al. [23] die Drittmittelfinanzierung von Teilen der Krankenversorgung. Creutzig et al. [272] berichteten die Unterstützung bei der Programmentwicklung zur Therapieplanung [302] durch die DLFH, um nur einige zu nennen.

Der Jahresbericht 2005 der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe und der deutschen Kinderkrebsstiftung [417] legte dar, dass 2005 fast 2 000 000 Euro für verschiedene Projekte zugesagt wurden. Die Förderung betraf sowohl den Strukturaufbau und -erhalt als auch Therapiestudien. Darüber hinaus hält die Kinderkrebsstiftung Sozialfonds bereit, um betroffenen Familien zu helfen.

Schließlich finden sich auf den Internetseiten der deutschen Kinderkrebsstiftung zahlreiche Informationsmaterialien für Betroffene und deren Familien, z. B. das Elternhandbuch zum Thema „Schmerzen bei krebskranken Kindern“ [104], die meist gegen eine geringe Gebühr zu erhalten sind.

6.11 Zielgröße: strukturelle Voraussetzungen für psychosoziale Unterstützungsangebote und Rehabilitation

Für die 19 narrativen Reviews, die zu dieser Zielgröße gefunden wurden, gilt dasselbe wie bei der Zielgröße *besondere Merkmale der Strukturqualität*. Ihre Aussagekraft ist limitiert, sie geben Hinweise qualitativer Art auf wichtige Aspekte der psychosozialen Betreuung und zu den nötigen Strukturen. 1 von 2 Querschnittstudien [200] zu dieser Zielgröße stammte aus dem Jahr 1995 und konnte somit keine aktuellen Angaben zur psychosozialen Betreuung bzw. den strukturellen Voraussetzungen machen. Durch die Aufnahme von 2 weiteren Querschnittuntersuchungen der PSAPOH zu den Strukturen der psychosozialen Dienste im Rahmen der Anhörung konnten aktuelle Ergebnisse im Bericht dargestellt werden. Herold et al. [23] wiesen 2007 darauf hin, dass in 10 % der größten pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen die Stellen psychosozialer Mitarbeiter unterbesetzt waren. Wie die Situation in kleineren Häusern ist, muss im vorliegenden Bericht offenbleiben.

Die Besonderheit in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie ist das familienorientierte Betreuungskonzept [312], d. h., dass nicht nur das kranke Kind sondern die ganze Familie psychosozial betreut wird. Dieses Konzept wird auch in den USA befürwortet und praktiziert [418]. Dazu gehört die Möglichkeit, einen Elternteil mit in die Klinik aufzunehmen. Ein

psychosoziales Team, das in Krisensituationen intervenieren kann, ist Teil der Versorgungsstrukturen einer pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Einrichtung [200,326]. 2003 berichteten Schreiber-Gollwitzer et al. [328], dass durchschnittlich 12,4 Interventionen pro Fall und Quartal von einem psychosozialen Mitarbeiter geleistet wurden. Bis 2006 konnten die psychosozialen Dienste in den pädiatrischen Onkologien weiter aufgebaut werden [25]. 2006 existierten 312 Stellen für Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes. Obwohl die psychosoziale Betreuung krebskranker Kinder seit 1990 zur Regelversorgung gehört, stieg der Anteil der Stellen, die durch Drittmittel finanziert werden, von 16 % im Jahr 1993 auf 52 % im Jahr 2006.

Die Vertreter der GPOH und der PSAPOH wiesen in der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht darauf hin, dass die Elternvereine sich für die psychosozialen Dienste engagieren. Des Weiteren wurde bemerkt, dass der G-BA in seiner Strukturvereinbarung die psychosoziale Betreuung krebskranker Kinder fordert und andererseits die Finanzierung dieser Betreuung nur teilweise über die Gesetzliche Krankenversicherung erfolgt [2]. Als Ursache dafür wurde die Kalkulationsweise der Diagnosis Related Groups (DRGs) genannt. Des Weiteren wurden die möglichen Auswirkungen der psychosozialen Betreuung auf den patientenrelevanten Endpunkt Überleben diskutiert. Nach Angaben der GPOH gibt es Hinweise darauf, dass die psychosoziale Betreuung letztlich für einen Überlebensvorteil verantwortlich sein könnte. Es wurde aber einschränkend erwähnt, dass allen Kindern in der pädiatrischen Onkologie (und ihren Familien) eine psychosoziale Betreuung angeboten wird, sodass der Nachweis eines Nutzens schwierig sein dürfte.

Auch kann anhand der Literaturrecherche nicht beurteilt werden, ob es z. B. eine flächendeckende bzw. wohnortnahe Versorgung mit psychosozialer Nachsorge gibt [327]. Allerdings haben die Spitzenverbände der Krankenkassen im Sommer 2008 eine aktualisierte Fassung der Rahmenvereinbarung zur sozialmedizinischen Nachsorge von chronisch kranken und schwerstkranken Kindern bekannt gegeben [419] und Empfehlungen zu den Anforderungen an die Leistungserbringer ausgesprochen [420]. Inwieweit sich dadurch die Situation ändern wird, muss im vorliegenden Bericht offenbleiben.

Das Waldpiratencamp der deutschen Kinderkrebsstiftung [417] unterstützt krebskranke Kinder und deren Geschwister bei der Krankheitsbewältigung. Dort können die betroffenen Kinder Ferien unter Gleichaltrigen erleben, Erfahrungen austauschen.

Ein weiterer wichtiger Schritt bei der Krankheitsbewältigung für ein krebskrankes Kind und seine Familie kann die familienorientierte Rehabilitation sein [320]. Rehabilitation soll helfen, am familiären, gesellschaftlichen und schulischen bzw. beruflichen Leben teilzunehmen [193].

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche fand sich ein Hinweis auf Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der onkologischen Rehabilitation von Kindern und

Jugendlichen aus dem Jahr 1995 [323]. Im Mai 2007 legten die Deutsche Rentenversicherung und die Spitzenverbände der Krankenkassen Kriterien zur Strukturqualität für die Qualitätssicherung in der stationären medizinischen Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen vor [421]. Diese Kriterien gelten auch für die onkologische Rehabilitation.

Im Vergleich zur Querschnittstudie von Griessmeier et al. [200], die 1995 publiziert wurde, fand sich eine neuere britische Querschnittstudie. Mitchell et al. [422] untersuchten 2003 in England die psychosoziale Betreuung krebskranker Kinder und Jugendlicher in 23 Zentren. Auf 14 krebskranke Kinder kam 1 Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes, die Spannweite reichte von 6:1 bis 32:1. Auch in England wurde ein Teil des Personals über Drittmittel finanziert. Besonders geschulte Kinderkrankenschwestern, Sozialarbeiter, Spieltherapeuten und Psychologen gehörten zum psychosozialen Team. Es gab nur sehr wenige Psychologen (132:1 bis 1100:1). Die 23 Zentren boten eine Unterbringung für mindestens einen Angehörigen an, sie waren meistens kostenfrei. Außerdem wurde über verschiedene Selbsthilfegruppen beispielsweise für Geschwister oder verwaiste Eltern berichtet. Sozialrechtliche Informationen wurden meist von Sozialarbeitern weitergegeben. Außerdem gab es in 20 von 23 Zentren Hilfe bei der Rückkehr zur Schule und in 11 Einrichtungen psychosoziale Nachbetreuungsangebote. Thematisch unterscheiden sich die Angaben zur deutschen und zur englischen Versorgung nicht wesentlich. Die Briten beklagten jedoch das Fehlen schriftlicher Standards.

6.12 In der Anhörung aufgegriffene Themen

Im Stellungnahmeverfahren wurde von der GPOH betont, dass Therapieoptimierungsstudien keine Arzneimittelstudien im eigentlichen Sinn sind. Die Beschreibung der TOS in Abschnitt 1.3 wurde daraufhin geändert. Des Weiteren wurde festgestellt, dass zu den hochmalignen Hirntumoren keine Studien in den Vorbericht aufgenommen worden waren (siehe 3.2). Nachdem eine Zielgrößendefinition für das ereignisfreie Überleben der Studiengruppe „hochmaligne Hirntumoren“ vorlag, wurde der Abschlussbericht um 6 Publikationen zum EFS von Kindern mit hochmalignen Hirntumoren ergänzt (siehe 5.1.7 und 6.4.2). In der Anhörung wurde die Auswahl der Zielpopulation erneut diskutiert (siehe 6.3). Es wurde von den Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass die pädiatrische Palliativmedizin nur über 2 Lehrstühle in Deutschland verfügt (siehe 6.7). Außerdem wurde der Stellenwert der AWMF-Leitlinien in der pädiatrischen Onkologie angesprochen (siehe 6.9). Die Novellierung des Arzneimittelgesetzes und die Auswirkung auf die Rekrutierung von Patienten für die TOS waren weitere Punkte (siehe 6.9). Im Rahmen der Anhörung wurde die Bedeutung der zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung diagnostischer Befunde erörtert (siehe 6.9). In der Anhörung wurde nach der tatsächlichen Anzahl der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Abteilungen in Deutschland gefragt und auf die differenten Angaben in der durch die Recherche identifizierten Literatur hingewiesen (siehe 6.10). Darüber hinaus wurde angemerkt, dass die palliative und die psychosoziale Versorgung überwiegend im Bericht beschrieben wurden (siehe 6.10).

Die Stellungnehmenden berichteten in der Erörterung, dass die Förderung des Kompetenznetzes pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2009 ausläuft (siehe 6.10). Darüber hinaus wurde die von der GPOH zur Verfügung gestellte Literatur zu Strukturmerkmalen in den Bericht aufgenommen und in der Diskussion angesprochen (siehe 3.2, 5.3.7, 6.10).

Die Finanzierung von medizinischen Leistungen, Personalstellen und Strukturen einschließlich der Finanzierung der familienorientierten Rehabilitation gehörte nicht zu den Zielgrößen des vorliegenden Berichts. Sie wurde aber im Rahmen der Anhörung thematisiert (siehe 6.11). Die Drittmittelfinanzierung von Stellen in der Krankenversorgung oder die knappe Finanzierungsbasis von Strukturen, z.B. fehlende Fördermittel für den Aufbau von Krankheitsregistern oder der Vernetzung von Strukturen, wurden genannt.

In der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde die Versorgungsforschung / Gesundheitssystemforschung angesprochen. Das KPOH hatte versucht Fragen der Versorgungsforschung zu beantworten, z. B.: Wie ist die Qualität der Versorgung in den einzelnen Kliniken? Gibt es Wartezeiten?

Mithilfe von Qualitätsindikatoren könnten solche Fragen beantwortet werden. Qualitätsindikatoren, die für bestimmte Versorgungsbereiche erhoben werden, können die Versorgung beschreiben, Variationen aufzeigen und damit helfen, mögliche Versorgungsdefizite zu erkennen, zu verringern bzw. zu beheben [423]. Solche Qualitätsindikatoren fehlen noch für die pädiatrische Onkologie [52].

Darüber hinaus wurden die Schmerzbehandlung, die Lebensqualitäts- und Spätfolgenforschung angesprochen. Die Vertreter der GPOH vermuteten in der wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht, dass es in diesen Bereichen Versorgungsdefizite gibt. Auch im vorliegenden Bericht wurde nach Auswertung der identifizierten Literatur zu den o. g. Themen auf Evidenzlücken und mögliche Versorgungsdefizite hingewiesen.

Im Rahmen der Anhörung wurde vorgeschlagen, den patientenrelevanten Endpunkt *Schmerzen* umzubenennen in „Schmerzkontrolle und -behandlung“, weil in der eingeschlossenen deutschen Studie zum Endpunkt das Schmerzmanagement erhoben wurde und nicht *Schmerzen* bei krebskranken Kindern als Outcome. Die Argumentation ist sachlich richtig. Wir konnten keine Studien zu diesem Endpunkt, in denen Kinder selbst zu Wort gekommen wären, in den Bericht einschließen. Trotzdem wird auf eine Umbenennung des Endpunkts verzichtet, weil dies an den Aussagen des Berichts zu Endpunkt *Schmerzen* nichts ändern würde.

Des Weiteren wurde im Stellungnahmeverfahren angemerkt, dass „Schmerzen“ ein Teil des Konstrukts Lebensqualität sind und durch entsprechende Lebensqualitätsinstrumente mit erhoben werden. Bei der Berichtsplanerstellung wurde davon ausgegangen, dass Schmerzen

bei adulten und pädiatrischen Krebspatienten bzw. deren Schmerzbehandlung ein relevantes Versorgungsproblem sind [1]. Deshalb wurde dieser Endpunkt separat in den Bericht aufgenommen.

7 Fazit

Bezogen auf das *Überleben (Overall Survival)* ist die Versorgung krebskranker Kinder in Deutschland im internationalen Vergleich sehr gut. Die pädiatrisch-onkologische Versorgung in Deutschland ist besser als die Versorgung krebskranker Erwachsener gemessen am Mortalitäts-Inzidenz-Verhältnis auf Populationsebene.

Es finden sich jedoch einige Evidenzlücken: So gibt es kaum Studien zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* bei krebskranken Kindern. Für den patientenrelevanten Endpunkt *Schmerzen* ist die Situation noch schlechter. Darüber hinaus konnten auch zu den Endpunkten *therapiebedingte Todesfälle* und *Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie* nicht für alle in den Bericht eingeschlossenen Krankheitsbilder Ergebnisse dargestellt werden. Eine Quantifizierung der Langzeitfolgen ist fast nicht möglich. Eine Ausnahme sind die Zweittumoren. Bei Überlebenden einer kindlichen Krebserkrankung werden 10- bis 20-mal so häufig Zweittumoren beobachtet wie in der allgemeinen Bevölkerung.

Leitlinien und Empfehlungen basieren meist auf Konsensus. Evidenzbasierte Leitlinien und Empfehlungen sollten angestrebt werden. 90 % aller krebskranken Kinder werden in Therapieoptimierungsstudien behandelt, was als Indikator für einen hohen Versorgungsstandard angesehen werden kann. Das wird besonders deutlich bei der Überlebenschancen.

Zu Strukturmerkmalen konnten nur wenige quantitative und zum Teil nicht mehr aktuelle Angaben in den Bericht aufgenommen werden. Andere Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die großen Zentren, sodass die Ausgangssituation der kleineren Häuser vor Inkrafttreten der Strukturvereinbarung unklar bleibt. Indikatoren für die Struktur- und Prozessqualität werden dringend benötigt, um Informationen über die Versorgung in der Fläche und über regionale Variationen zu erhalten.

Inwieweit sich hinter den dargestellten Evidenzlücken tatsächlich Versorgungsdefizite verbergen, kann basierend auf der Literaturrecherche nicht beantwortet werden.

Weitere Studien zu den o. g. Evidenzlücken werden dringend benötigt. Sollten sich hinter den Evidenzlücken Versorgungsprobleme verstecken, dann könnten Vorschläge für qualitätsverbessernde Maßnahmen, basierend auf einer genaueren Untersuchung der o. g. Evidenzlücken, formuliert werden.

8 Liste der eingeschlossenen Publikationen, stratifiziert nach Zielgrößen

8.1 Mortalität

1. Statistisches Bundesamt. Genesis-Online: das statistische Informationssystem – Bevölkerungsstand [Online]. 2008 [Zugriff: 22.08.2008]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/dWerteabruf_Page;jsessionid=DA70819DDC596B9DA7115B21C2CCCA.tc21.
2. Statistisches Bundesamt (Ed). Todesursachen in Deutschland: Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2006. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2008. (Fachserie 12 Reihe 4).

8.2 Überleben (Overall Survival)

3. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2006/2007 [Online]. 15.07.2008 [Zugriff: 17.07.2008]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>.
4. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92(12): 3155-3164.

8.2.1 Benchmarking (Gesamtüberleben)

5. International Agency for Research on Cancer (IARC) (Ed). National estimates of five-year observed cumulative survival (obs) and 95 % confidence interval (CI) [Online]. 11.03.2003 [Zugriff: 17.07.2007]. URL: <http://www-dep.iarc.fr/accis.hmt>.
6. Steliarova-Foucher E., Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1915-1951.

8.3 Ereignisfreies Überleben bzw. progressionsfreies Überleben

8.3.1 Akute lymphatische Leukämie

7. Beyermann B, Adams HP, Henze G. Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2231-2237.
8. Beyermann B, Agthe AG, Adams HP, Seeger K, Linderkamp C, Goetze G et al. Clinical features and outcome of children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia expressing BCR-ABL fusion transcripts. *Blood* 1996; 87(4): 1532-1538.

9. Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, Dopfer R, Ebell W, Göbel U et al. Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: a conceivable alternative? *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(11): 939-944.
10. Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, Klingebiel T, Ebell W, Göbel U et al. Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(4): 515-521.
11. Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, Baumgarten E, Hermann K, Klingebiel T et al. Autologous bone-marrow transplants compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Lancet* 1995; 346(8979): 873-876.
12. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101(10): 3835-3839.
13. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 257-268.
14. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 184-188.
15. Dördelmann M, Reiter A, Zimmermann M, Fengler R, Henze G, Riehm H et al. Intermediate dose methotrexate is as effective as high dose methotrexate in preventing isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(5): 444-450.
16. Dördelmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Graf N, Schott G et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. *Leukemia* 1998; 12(5): 645-651.
17. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7942-7950.

18. Escherich G, Göbel U, Jorch N, Spaar HJ, Janka-Schaub GE. Blastenabfall nach 1- vs 24-Stunden-Infusion von Daunorubicin: ein randomisierter Vergleich bei Kindern mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 134-138.
19. Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000; 14(12): 2234-2239.
20. Harms DO, Göbel U, Spaar HJ, Graubner UB, Jorch N, Gutjahr P et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. *Blood* 2003; 102(8): 2736-2740.
21. Janka-Schaub GE, Harms D, Göbel U, Graubner U, Gutjahr P, Haas RJ et al. Randomized comparison of rotational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood: follow up after 9 years. *Eur J Pediatr* 1996; 155(8): 640-648.
22. Lauten M, Stanulla M, Zimmermann M, Welte K, Riehm H, Schrappe M. Therapieergebnis bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie und initialen peripheren Blastenzahlen von weniger als 1000 pro Mikroliter. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 169-174.
23. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J et al. Alter als prognostischer Faktor bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie: Ergebnisse aus den Therapiestudien ALL-BFM 86, 90 und 95. *Klin Pädiatr* 2005; 217(6): 310-320.
24. Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, Ritterbach J, Janssen JW, Ratei R et al. Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): a prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM-90 and COALL-05-92. *Leukemia* 1996; 10(6): 957-963.
25. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95(11): 3310-3322.
26. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14(12): 2205-2222.

27. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5742-5749.
28. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87(8): 3143-3150.

8.3.2 Akute myeloische Leukämie

29. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Döhner H et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008; 112(3): 562-571.
30. Creutzig U, Harbott J, Sperling C, Ritter J, Zimmermann M, Löffler H et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM 87. *Blood* 1995; 86(8): 3097-3108.
31. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. AML patients with Down-Syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005; 19(8): 1355-1360.
32. Creutzig U, Reinhardt D, Zimmermann M. Prognostic relevance of risk groups in the pediatric AML-BFM trials 93 and 98. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S112-S116.
33. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Sawatzki DB et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 2001; 15(3): 348-354.
34. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of study AML-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2705-2713.
35. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999; 104(3): 630-639.
36. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19(12): 2030-2042.

37. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeier CM et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4499-4506.
38. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Sary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(3): 936-943.
39. Mann G, Reinhardt D, Ritter J, Hermann J, Schmitt K, Gadner H et al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001; 80(7): 417-422.
40. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children: update and review. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(3): 565-574.
41. Reinhardt D, Hempel G, Fleischhack G, Schulz A, Boos J, Creutzig U. Effektive Rezidivtherapie der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 188-194.

8.3.3 Non-Hodgkin-Lymphom

42. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Dörffel W et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 491-499.
43. Burkhardt B, Zimmermann M, Oshlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131(1): 39-49.
44. Grenzebach J, Schrappe M, Ludwig WD, Parwaresch R, Zimmermann M, Gadner H et al. Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. *Ann Hematol* 2001; 80(3): B73-B76.
45. Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B, Niggli F, Klapper W, Ludwig WD et al. Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 139(3): 443-449.

46. Neth O, Seidemann K, Jansen P, Mann G, Tiemann M, Ludwig WD et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35(1): 20-27.
47. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90 % event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95(2): 416-421.
48. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Wehrich S, Sauter S et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol* 1995; 13(2): 359-372.
49. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94(10): 3294-3306.
50. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I et al. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's Lymphoma differ by non-Hodgkin's Lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *J Clin Oncol* 2007; 25(25): 3915-3922.
51. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1782-1789.
52. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G et al. Short-pulse B-non-Hodgkin-lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97(12): 3699-3706.
53. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM group study NHL-BFM 95. *Blood* 2005; 105(3): 948-958.

8.3.4 Morbus Hodgkin

54. Claviez A, Tiemann M, Lüders H, Krams M, Parwaresch R, Schellong G et al. Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4048-4056.
55. Dieckmann K, Pötter R, Hofmann J, Heinzl H, Wagner W, Schellong G et al. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 644-652.
56. Dörffel W, Albrecht M, Lüders H, Marciniak H, Parwaresch R, Schwarze EW et al. Multinationale Therapiestudie für den Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen (GPOH-HD 95): Zwischenbericht nach 2,5 Jahren. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 212-219.
57. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3736-3744.
58. Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6181-6189.

8.3.5 Tumoren des Zentralnervensystems

59. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2585-2592.
60. Calaminus G, Bamberg M, Jürgens H, Kortmann RD, Sörensen N, Wiestler OD et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German cooperative trial MAKEI 89. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 141-149.
61. Gnekow AK, Kaatsch P, Kortmann R, Wiestler OD. HIT-LGG: Effektivität von Carboplatin-Vincristin bei progredienten Gliomen niedrigen Malignitätsgrades im Kindesalter: ein Zwischenbericht. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 177-184.

62. Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A. Chiasmatisch hypothalamische Gliome niedrigen Malignitätsgrades – Chemotherapie mit Garboplatin und Vincristin verschiebt den Beginn der Radiotherapie innerhalb einer kombinierten Therapiestrategie effektiv: Bericht aus der multizentrischen Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit niedrig-malignen Gliomen – HIT-LGG 1996 der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 331-342.
63. Kramm CM, Wagner S, Van Gool S, Schmid H, Strater R, Gnekow A et al. Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies. *Anticancer Res* 2006; 26(5 B): 3773-3779.
64. Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maass E et al. Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT 88/89. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 227-233.
65. Müller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris U, Korenke E, Warmuth-Metz M, Kolb R et al. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma: results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 343-348
66. Müller HL, Gebhardt U, Pohl F, Flentje M, Emser A, Warmuth-Metz M et al. Rückfall- und Progressionsraten bei Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. *Klin Pädiatr* 2006; 218(6): 315-320.
67. Müller HL, Gehardt U, Kortmann RD, Pohl F, Flentje M, Warmuth-Metz M et al. Hohe Rückfallraten nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter: neue Therapiestrategien in KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156(2): 155-161.
68. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Sörensen N et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 978-986.
69. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Slavic I, Pietsch T et al. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2): 287-295.
70. Timmermann B, Kortmann R, Kühl J, Meisner C, Dieckmann K, Pietsch T et al. Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 842-849.

71. Timmermann B, Kortmann R, Kühl J, Rutkowski S, Dieckmann K, Meisner C et al. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radiother Oncol* 2005; 77(3): 278-285.
72. Timmermann B, Kortmann R, Kühl J, Rutkowski S, Meisner C, Pietsch T et al. Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: results of the German HIT-SKK 87 and HIT-SKK 92 trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1554-1560.
73. Wolff JEA, Gnekow AK, Kortmann R-D, Pietsch T, Urban C, Graf N et al. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. *Cancer* 2002; 94(1): 264-271.
74. Wolff JE, Mölenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD et al. Oral trofosamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2000; 89(10): 2131-2137.
75. Wolff JEA, Westphal S, Mölenkamp G, Gnekow A, Warmuth-Metz M, Rating D et al. Treatment of paediatric pontine glioma with oral trophosphamide and etoposide. *Br J Cancer* 2002; 87(9): 945-949.
76. Wolff JEA, Classen CF, Wagner S, Kortmann RD, Palla SL, Pietsch T et al. Subpopulations of malignant gliomas in pediatric patients: analysis of the HIT-GBM database. *J Neurooncol* 2008; 87(2): 155-164.
77. Wolff JEA, Hernaiz Driever P, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol [in Druck]. *Cancer* 2009.

8.4 Therapiebedingte Todesfälle

8.4.1 Akute lymphatische Leukämie

1. Graubner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R, Wessalowski R, Escherich G et al. Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(2): 259-263.
2. Grigull L, Beier R, Schrauder A, Kirschner P, Loening L, Jack T et al. Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses* 2003; 46(11-12): 441-446.

8.4.2 Akute myeloische Leukämie

3. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999; 104(3): 630-639.
4. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Lehrnbecher T. Analyse der Ursachen von Todesfällen im Verlauf der intensiven Anfangschemotherapie in der Studie AML-BFM 93. *Klin Pädiatr* 2003; 215(3): 151-158.
5. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004; 22(21): 4384-4393.
6. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19(12): 2030-2042.
7. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4499-4506.
8. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Döhner H et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD 93/98A. *Cancer* 2008; 112(3): 562-571.
9. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18(1): 72-77.
10. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(3): 936-943.

8.4.3 Non-Hodgkin-Lymphome

11. Seidemann K, Meyer U, Jansen P, Yakisan E, Rieske K, Führer M et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL observations from the BFM-trials. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 279-284.

8.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Müller HL, Bruhnken G, Emser A, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21(11): 975-980.

8.6 Schmerzen

1. Zernikow B, Bauer AB, Andler W. Schmerzkontrolle in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland: eine Bestandsaufnahme. *Schmerz* 2002; 16(2): 140-149.

8.6.1 Benchmarking (Schmerzen)

2. Ljungman G, Kreuger A, Gordh T, Berg T, Sörensen S, Rawal N. Treatment of pain in pediatric oncology: a Swedish nationwide survey. *Pain* 1996; 68(2-3): 385-394.

8.7 Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie

8.7.1 Akute lymphatische Leukämie

1. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 257-268.
2. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 184-188.
3. Dördelmann M, Reiter A, Zimmermann M, Fengler R, Henze G, Riehm H et al. Intermediate dose methotrexate is as effective as high dose methotrexate in preventing isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(5): 444-450.
4. Hertzberg H, Huk WJ, Überall MA, Langer T, Meier W, Dopfer R et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL – an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(6): 387-400.
5. Löning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95(9): 2770-2775.

6. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95(11): 3310-3322.
7. Überall MA, Wenzel D, Hertzberg H, Langer T, Meier W, Berger-Jones K et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood (part II): conventional EEG recordings in asymptomatic long-term survivors of childhood ALL – an evaluation of the interferences between neurophysiology, neurology, psychology, and CNS morphology. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29(2): 121-131

8.7.2 Akute myeloische Leukämie

8. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7): 651-662.
9. Reinhardt D, Thiele C, Creutzig U. AML-BFM-Studiengruppe. Neuropsychologische Folgen der prophylaktischen ZNS-Bestrahlung bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie. *Klin Pädiatr* 2002; 214(1): 22-29.

8.7.3 Non-Hodgkin-Lymphom

Zu diesem Endpunkt und dieser Krankheit wurde keine Publikation eingeschlossen.

8.7.4 Morbus Hodgkin

10. Gerres L, Brämwig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83(10): 2217-2222.
11. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Mann G et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2247-2253.
12. Schellong G, Riepenhausen M. Spätfolgen nach Therapie des Morbus Hodgkin: Update 2003/2004 für schwere Postsplenektomie-Infektionen und sekundäre Malignome. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 364-369.

8.7.5 Tumoren des Zentralnervensystems

13. Dörr HG, Koch A, Kühl J, Müller HL, Beck JD. Endokrinologische Nachsorge von Hirntumorpatienten: erste retrospektive Analyse der in der HIT-Studie bisher dokumentierten auxologischen und endokrinologischen Parameter. *Klin Pädiatr* 1996; 208(4): 197-204.

8.7.6 Verschiedene Tumorentitäten

14. Westermeier T, Kaatsch P, Schoetzau A, Michaelis J. Multiple primary neoplasms in childhood: data from the German children's cancer registry. *Eur J Cancer* 1998; 34(5): 687-693.

8.8 Informationen zu Standards und Leitlinien

8.8.1 Leitlinien

1. Aster-Schenk I, Irle H, Korsukewitz C, Müller B, Pottins I, Rohwetter M et al. Leitlinien zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei onkologischen Erkrankungen für den beratungsärztlichen Dienst der Deutschen Rentenversicherung Bund. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2005.
2. Brahner V, Gross B, Härdel C, Irle H, Korsukewitz C, Kröhnert U et al. Rehabilitationsbedürftigkeit und indikationsübergreifende Problembereiche: Leitlinien für den beratungsärztlichen Dienst der Deutschen Rentenversicherung Bund. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2005.
3. Creutzig U, Henze G. Prinzipien der pädiatrischen Onkologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 25/001, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 06.2005 [Zugriff: 27.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.

4. Creutzig U, Henze G. Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/013, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 28.02.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
5. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Hodgkin-Lymphom. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/012, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 10.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://leitlinien.net>.
6. Creutzig U, Henze G (Ed). Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/024, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 24.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
7. Creutzig U, Henze G. (Ed). Keimzelltumoren. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/010, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 06.2005 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
8. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/022, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 12.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://leitlinien.net>.
9. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen: erkennen, vermeiden und behandeln von Spätfolgen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/003, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 08.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://leitlinien.net>.
10. Creutzig U, Henze G (Ed). Kraniopharyngiom im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/026, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>
11. Creutzig U, Henze G (Ed). Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/009, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
12. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/014, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 05.2008 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://leitlinien.net>.
13. Schröder HM, Lilienthal S, Schreiber-Gollwitzer BM, Griessmeier B. Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/002, Entwicklungsstufe S 3 [Online]. 02.2008. [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://leitlinien.net>.

14. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Lymphknotenvergrößerung. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/020, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 05.2008. [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://leitlinien.net>.
15. Staal FJT, Cario G, Cazzaniga G, Haferlach T, Heuser M, Hofmann WK et al. Consensus guidelines for microarray gene expression analyses in leukemia from three European leukemia networks. *Leukemia* 2006; 20(8): 1385-1392
16. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Ependymome im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/025, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 10.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://leitlinien.net>.
17. Creutzig U, Henze G (Ed). Hochgradig maligne Gliome und Ponsgliome im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/023, Entwicklungsstufe S 1+IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
18. Creutzig U, Henze G, (Ed). Diagnostik der Hirntumoren. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/022, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.

8.8.2 Manuale der Tumorzentren

19. Bender-Goetze C, Walther JU, Rampf U, Haas R, Graubner UB, Müller-Wehrich S et al. Besonderheiten der akuten Leukämien im Kindesalter. In: Tumorzentrum München (Ed). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Zuckschwerdt; 2003. S. 77-96.
20. Führer M. Schmerztherapie bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen. In: Tumorzentrum München (Ed). *Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie*. München: Tumorzentrum München; 2001. S. 221-225.
21. Graubner UB, Schmidt P, Nathrath S, Bender-Goetze C, Burdach S, Borkhardt A. Maligne Lymphome im Kindesalter. In: Tumorzentrum München (Ed). *Manual Maligne Lymphome*. München: Zuckschwerdt; 2004. S. 137-145.
22. Haferlach T, Diem H, Diebold J, Kern W, Adorf D, Schoch C et al. Allgemeine Diagnostik. In: Tumorzentrum München (Ed). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Zuckschwerdt; 2003. S. 1-16.
23. Nathrath M, Grabein B, Jäger G, Teichert-von Lüttichau J. Diagnostische Strategien bei Infektionen hämatologischer/onkologischer Patienten. In: Tumorzentrum München (Ed). *Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie*. München: Tumorzentrum München; 2001. S. 1-12.

24. Schaaf L, Stummer W, Schopohl J, Auernhammer C, Wowra B, Grosu AL et al. Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. München: Zuckschwerdt; 2004. S. 98-120.
25. Schmid I, Peraud A, Pöllinger B. Kindliche Tumoren. In: Tumorzentrum München (Ed). Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. München: Zuckschwerdt; 2007; S. 102-113.
26. Weller M, Bamberg M, Belka C, Bornemann A, Brugger W, Demuth K et al (Ed). Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tübingen: Südwestdeutsches Tumorzentrum; 2006.
27. Wolff J, Wagner S. ZNS-Tumoren im Kindesalter. In: Tumorzentrum Regensburg (Ed). Tumorzentrum Regensburg: Empfehlungen der Projektgruppen – maligne Lymphome, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, kolorektales Karzinom, Prostatakarzinom, malignes Melanom, ZNS-Tumoren, einheitlicher Arztbrief, Ovarialkarzinom, Magenkarzinom, Harnblasenkarzinom. Regensburg: Studio Druck; 2003. S. J3.1-J3.38.

8.8.3 Empfehlungen der Fachgesellschaften und Studiengruppen

28. Ballauff A, Eggert A. Gastrointestinale und hepatobiliäre Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S101-S109.
29. Bialek R. Parasitosen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): 85-90.
30. Bindl L, Nicolai T. Intensivmedizinische Therapie infektiöser Komplikationen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S130-S142.
31. Graubner UB, Liese J, Belohradsky BH. Impfungen. Klin Pädiatr 2001; 213(Suppl 1): A77-A83.
32. Groll AH, Ritter J. Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen und der Pneumozystis-Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S37-S66.
33. Groll AH, Ritter J, Müller FMC. Prävention von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2001; 213(Suppl 1): A50-A68.

34. Groll AH, Ritter J, Müller FMC. Empfehlungen zur Prävention der Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2001; 213(Suppl 1): A38-A49.
35. Hernarz Driever P, Reich S. Diagnostik und Therapie von ZNS-Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S120-S129.
36. Jankovic M, Spinetta JJ, Martins AG, Pession A, Sullivan M, D'Angio GJ et al. Unkonventionelle Therapien bei Krebserkrankungen im Kindesalter: Richtlinien zur Abgrenzung unbedenklicher von schädlichen Behandlungsmethoden: ein Bericht der SIOP-Arbeitsgruppe für psychosoziale Fragen in der pädiatrischen Onkologie. Klin Pädiatr 2004; 216(3): 194-197.
37. Laws HJ, Ammann RA, Lehrnbecher T. Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S9-S16.
38. Lehrnbecher T. Intravenöse Immunglobuline in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2001; 213(Suppl 1): A103-A105.
39. Lehrnbecher T. Hämatopoietische Wachstumsfaktoren in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2001; 213(Suppl 1): A88-A102.
40. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006; 37(5): 439-449.
41. Lüdecke DK. Betreuung von Patienten mit hormoninaktiven Adenomen der Hypophyse: Zusammenfassung der Ergebnisse einer Expertenkonferenz im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Friedewald, 15.-17. Februar 2002. Med Klin 2003; 98(11): 616-627.
42. Müller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Kolb R, Warmuth-Metz M, Sörensen N. Aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien in der endokrinen Nachsorge von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom: Empfehlungen des KRANIOPHARYNGEOM 2000 Studienkommittees. Onkologie 2005; 28(3): 150-156.

43. Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Stary J, Yaniv I et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 1): S9-S11.
44. Rutkowski S, Gnekow A, Fleischhack G, Wagner S, Calaminus G, Wolff J et al. Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen: Standards und neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. *Onkologie* 2006; 12(6): 533-545.
45. Schreiber-Gollwitzer B, Gollwitzer K. Diagnostische und differenzialdiagnostische Abwägungen zur Einschätzung kindlicher Reaktionsweisen im Rahmen der psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. *Klin Pädiatr* 2007; 219(6): 372-379.
46. Schuster FR, Simon A, Laws HJ, Beutel K, Groll AH, Jäger G et al. Diagnose und Therapie von Virusinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S67-S84.
47. Simon A, Beutel K, Marklein G, Fleischhack G. Therapie bakterieller Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S17-S36.
48. Zernikow B, Schiessl C, Wamsler C, Janssen G, Griessinger N, Fengler R et al. Praktische Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie: Empfehlungen der GPOH, DGSS, DGP und des Vodafone-Stiftungsinstituts für Kinderschmerztherapie und pädiatrische Palliativmedizin an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln – Universität Witten/Herdecke. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154(8): 773-787.
49. Zernikow B, Schiessl C, Wamsler C, Janssen G, Griessinger N, Fengler R et al. Practical pain control in pediatric oncology: recommendations of the German society of pediatric oncology and hematology, the German association for the study of pain, the German society of palliative care, and the Vodafone Institute of children's pain therapy and palliative care. *Schmerz* 2006; 20(1): 24-39.

8.8.4 Benchmarking (Leitlinien)

50. National Institute for Health and Clinical and Excellence (NICE) (Ed). *Guidance on cancer services: improving outcomes in children and young people with cancer*. London: NICE; 2005.

8.8.5 Partizipationsraten an Therapieoptimierungsstudien

51. Deutsches Kinderkrebsregister. Auswertungen im Detail [Online]. 05.2007 [Zugriff: 18.07.2008]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>.

8.8.6 Referenzbegutachtung

52. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14(12): 2205-2222.
53. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7942-7950.
54. Harms DO, Göbel U, Spaar HJ, Graubner UB, Jorch N, Gutjahr P et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. *Blood* 2003; 102(8): 2736-2740.
55. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Sawatzki DB et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 2001; 15(3): 348-354.
56. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131(1): 39-49.
57. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3736-3744.
58. Dörffel W, Albrecht M, Lüders H, Marciniak H, Parwaresch R, Schwarze EW et al. Multinationale Therapiestudie für den Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen (GPOH-HD 95): Zwischenbericht nach 2,5 Jahren. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 212-219.
59. Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6181-6189.
60. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2585-2592.

61. Timmermann B, Kortmann R-D, Kühl J, Rutkowski S, Dieckmann K, Meisner C et al. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radiother Oncol* 2005; 77(3): 278-285.
62. Timmermann B, Kortmann R-D, Kühl J, Meisner C, Dieckmann K, Pietsch T et al. Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 842-849.
63. Gnekow AK, Kaatsch P, Kortmann R, Wiestler OD. HIT-LGG: Effektivität von Carboplatin-Vincristin bei progredienten Gliomen niedrigen Malignitätsgrades im Kindesalter – ein Zwischenbericht. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 177-184.
64. Kramm CM, Wagner S, Van Gool S, Schmid H, Strater R, Gnekow A et al. Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies. *Anticancer Res* 2006; 26(5 B): 3773-3779.
65. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *New Engl J Med* 2005; 352(10): 978-986.
66. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und Deutsches Kraniopharyngeomforum (DKF). Kraniopharyngeom 2000: prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom (Studienprotokoll) [Online]. 01.09.2001 [Zugriff: 26.10.2007]. URL: <http://www.kraniopharyngeom.com>.

8.9 Besondere Merkmale der Strukturqualität

1. Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter der GPOH HIT 2000. *Forum/DKG* 2004; 19(4): 67.
2. Anderer U, Nohren H, Koch I, Harms D, Dietel M. Aufbau der Kindertumorzellbank der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Klin Pädiatr* 1998; 210(1): 1-9.
3. Astheimer H. 10 Jahre EDV-gestützte Therapieplanung in einer hämatologisch-onkologischen Kinderkrankenhausabteilung: ein Erfahrungsbericht. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 345-351.
4. Bartels U, Hargrave D, Lau L, Esquembre C, Humpl T, Bouffet E. Analyse pädiatrisch neuro-onkologischer Informationen in deutschsprachigen Internetseiten. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 352-357.

5. Beck JD, Winkler K, Niethammer D, Brandis M, Hertzberg H, von der Hardt K et al. Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und jungen Erwachsenen: erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 186-192.
6. Benninger-Döring G, Boos J. Arzneimittelentwicklung in der Kinderonkologie. *Klin Pädiatr* 2006; 218(3): 152-156.
7. Bölling T, Schuck A, Pape H, Rübe C, Meyer FM, Martini C et al. Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: erste Ergebnisse. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 139-145.
8. Butterfass-Bahloul T, Boos J. Arzneimittelsicherheit in der Kinderonkologie: der Beitrag der Therapiestudien zur Pharmakovigilanz. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007; 155(8): 716-723.
9. Calaminus G, Langer T, Willich N, Beck JD. Lebensqualität und Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen. *Onkologie* 2000; 6(9): 868-877.
10. Calaminus G, Kaatsch P. Positionspapier der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 173-178.
11. Coerdts K. Betreuung und Begleitung des krebskranken Kindes in der Klinik für pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. *Kinderkrankenschwester* 2000; 19(8): 314-318.
12. Creutzig U, Calaminus G. Vertikale Vernetzung in der pädiatrischen Onkologie: von der Diagnose bis zur Nachsorge. *Onkologie* 2000; 6(9): 814-818.
13. Creutzig U, Jürgens H. Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Onkologie. *Forum/DKG* 2001; 6: 56-59.
14. Creutzig U, Jürgens H, Herold R, Göbel U, Henze G. Konzepte der GPOH und des Kompetenznetzes zur Weiterentwicklung und Qualitätssicherung in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 379-383.
15. Creutzig U, Calaminus G, Zimmermann M, Hannemann J, Krämer I, Herold R et al. Beitrag des Kompetenznetzes pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Verbesserung der Versorgung und Forschung bei pädiatrischen Patienten mit malignen Tumoren. *Onkologie* 2005; 11(10): 1025-1033.

16. Creutzig U, Zimmermann M, Hannemann J, Krämer I, Herold R, Henze G. Qualitätssicherung im Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 338-340.
17. Dieckmann K, Pötter R, Wagner W, Prott FJ, Hornig-Franz I, Rath B et al. Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL HD-90. *Radiother Oncol* 2002; 62(2): 191-200.
18. Duffner U, Sauter S, Bergsträsser E, Brandis M, Niemeyer C. Onkologische Nachsorge: ein patientenorientiertes Konzept – ein Basisdiagnostikplan für pädiatrisch-onkologische Patienten. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 193-203.
19. Duffner U, Niemeyer CM, Brandis M. Late effects after therapy of childhood cancer. *Onkologie* 2000; 23: 112-118.
20. Ernestus K, Pietsch T, Gessler M, Simon T, Hero B, Berthold F. Biomaterialbanken für embryonale Tumoren: Struktur, Nutzen und Risiken. *Klin Pädiatr* 2006; 218(3): 132-138.
21. Friedrichsdorf SJ. Onkologie: pädiatrische Palliativmedizin – Leben bis zum Tod. *Pädiatrie hautnah* 2002(7): 324-327.
22. Friedrichsdorf SJ, Menke A, Brun S, Wamsler C, Zernikow B. Status quo of palliative care in pediatric oncology: a nationwide survey in Germany. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(2): 156-164.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten [Online]. [Zugriff: 06.12.2006]. URL: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=221.
24. Göbel U, Bönig H. Pediatric hematology and oncology at the Heinrich-Heine University Medical School, Düsseldorf, Germany. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15(4): 291-294.
25. Graf N, Paulussen M, Huf T, Ganslandt T, Stahl J, Jürgens H. Telemedizin in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2002; 214(1): 8-13.
26. Henkel W, Zernikow B, Hasan C, Janssen G. Weniger Schmerzen bei Krebserkrankungen: Information für Eltern krebskranker Kinder und Jugendlicher. Bonn: Deutsche Kinderkrebsstiftung; 2002.

27. Herold R. Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Forschungs- und Studienassistentinnen zertifiziert. Forum/DKG 2005;3: 13-14.
28. Herold R, Reiche R, Creutzig U, Henze G. Stand und Bewertung der Strukturen und Ausstattung pädiatrisch-onkologisch-hämatologischer Kliniken. Klin Pädiatr 2007; 219(6): 380-390.
29. Janssen G, Friedland C, Richter U, Leonhardt H, Göbel U. Ambulante palliativmedizinische Versorgung krebskranker Kinder und ihrer Familien. Klin Pädiatr 2004; 216(3): 183-188.
30. Kaatsch P. Das deutsche Kinderkrebsregister zwei Jahrzehnte nach Beginn seiner Tätigkeit. Monatsschr Kinderheilkd 2002; 150(8): 966-972.
31. Kaatsch P. Das deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2004; 47(5): 437-443.
32. Kaatsch P, Blettner M, Spix C, Jürgens H. Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden. Klin Pädiatr 2005; 217(3): 169-175.
33. Knaup P, Merzweiler A, Mluddek V, Weber R, Wiedemann T. Pädiatrische Onkologie: Rechnerunterstützte Dokumentation und Therapieplanung. Dtsch Ärztebl/Praxis Computer 2000; 6: 34.
34. Knaup P, Wiedemann T, Bachert A, Creutzig U, Haux R, Schilling F. Efficiency and safety of chemotherapy plans for children: CATIPO – a nationwide approach. Artif Intell Med 2002; 24(3): 229-242.
35. Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Ed). Strukturen in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung 2000-2006. Bonn: Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands (WIAD) e. V.; 2007.
36. Körholz D, Mauz-Körholz C. Qualitätssicherung in der pädiatrischen Onkologie: Integration prospektiver Therapiestudien in die klinische Regelversorgung am Beispiel des Hodgkin-Lymphoms. Onkologie 2005; 11(12): 1298-1301.
37. Kortmann RD, Timmermann B, Kühl J, Willich N, Flentje M, Meisner C et al. HIT 91 (prospective, co-operative study for the treatment of malignant brain tumors in childhood): accuracy and acute toxicity of the irradiation of the craniospinal axis – results of the quality assurance program. Strahlenther Onkol 1999; 175(4): 162-169.

38. Kortmann RD, Bongartz R, Dieckmann K, Dunst J, Flentje M, Gademann G et al. Anforderungen und Leistungsprofile der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO): eine Bestandsaufnahme und Darstellung zukünftiger Entwicklungen. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 166-172.
39. Längler A, Herold R, Kaatsch P, Souchon R, Tautz C. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen: allgemeine Grundlagen der pädiatrischen Onkologie. *Notfall & Hausarztmedizin* 2006; 32(1): 17-22.
40. Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N et al. Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Onkologe* 2005; 11(10): 1101-1109.
41. Marx M, Beck JD, Müller H, Kühl J, Langer T, Dörr HG. Endokrine Spätfolgen nach Hirntumorthherapie im Kindes- und Jugendalter: Literaturübersicht und Konzept einer prospektiven endokrinologischen Nachsorge. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 224-228.
42. Merzweiler A, Knaup P, Creutzig U, Ehlerding H, Haux R, Mludek V et al. Requirements and design aspects of a data model for a data dictionary in paediatric oncology. *Stud Health Technol Inform* 2000; 77: 696-700.
43. Merzweiler A, Ehlerding H, Creutzig U, Graf N, Hero B, Kaatsch P et al. Terminologiestandardisierung in der pädiatrischen Onkologie: der Basisdatensatz. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 212-217.
44. Müller H. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. *Kinderärztl Prax* 2003; 74(6): 417-419.
45. Müller R, Serogl M, Nauerth U, Schoppe D, Pommerening K, Dittrich HM. THEMPO: a knowledge-based system for therapy planning in pediatric oncology. *Comput Biol Med* 1997; 27(3): 177-200.
46. Reinhardt D, Langebrake C, Creutzig U, Vormoor J, Brune C, Thorwesten M et al. Minimale Resterkrankung bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Kindesalter: Etablierung und Standardisierung der Immunphänotypisierung in der Therapiestudie AML-BFM-98. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 179-187.
47. Rutkowski S. Hirntumoren im Kindesalter: Diagnostik und interdisziplinäre Therapiekonzepte. *Onkologe* 2005; 11(10): 1090-1100.
48. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103(7): 1457-1467.

8.10 Strukturelle Voraussetzungen für psychosoziale Unterstützungsangebote und Rehabilitation

1. Beisel C. Diagnose Krebs bei Kindern: Vieles wird anders – Veränderungen und Belastungen in Familien. *Kinderkrankenschwester* 2006; 25(3): 105-109.
2. Coerdts K. Betreuung und Begleitung des krebskranken Kindes in der Klinik für pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. *Kinderkrankenschwester* 2000; 19(8): 314-318.
3. Deutsche Rentenversicherung Bund (Ed). *Onkologische Rehabilitation: das medizinische Angebot, die Voraussetzungen, Zuzahlungen und finanzielle Unterstützung*. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2006.
4. Deutsche Rentenversicherung Bund (Ed). *Statistik der Deutschen Rentenversicherung: Rehabilitation 2005*. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2007.; Vol 159.
5. Griessmeier B. Die psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 174-180.
6. Griessmeier B. Zwischen Himmel und Hölle: Wie Kinder die Extremsituation der Stammzelltransplantation erleben. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 255-257.
7. Griessmeier B, Venker-Treu S, Kusch M. Zur Strukturqualität der psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage der PSAPOH 1999/2000. *PSAPOH Journal* 2003; 5(1): 40-66.
8. Griessmeier B, di Gallo A. The development of psychosocial care in paediatric oncology in Germany from 1986 to today: results of 3 national surveys about staff, setting and financing. Berlin: 2008. (Congress of the International Society of Paediatric Oncology [SIOP]).
9. Häberle H, Schwarz R, Mathes L. Familienorientierte Betreuung bei krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 1997; 46(6): 405-419.
10. Häcker W, Klemm M, Bopple E. Heimatschulbesuche bei krebskranken Schülerinnen und Schülern während und nach der Therapie. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 181-185.
11. Humboldt C, Michel M, Wulftange M, Schwarz R. Akzeptanz, Inanspruchnahme und subjektive Bewertung von Sportangeboten in der pädiatrischen Onkologie: das Leipziger Modell. *Kinder- und Jugendmedizin* 2007; 7(3): 155-159.

12. Janssen G, Friedland C, Richter U, Leonhardt H, Göbel U. Ambulante palliativmedizinische Versorgung krebskranker Kinder und ihrer Familien. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 183-188.
13. Kopf B. Psychomotorik in der pädiatrischen Onkologie: Angebote für krebskranke Kinder. *Praxis der Psychomotorik* 2005; 30(3): 166-172.
14. Kroll T, Petermann F. Soziale Integrationsförderung als Aufgabe der Rehabilitation in der pädiatrischen Onkologie. *Rehabilitation* 2000; 39(6): 324-337.
15. Kusch M, Labouvie H, Bode U. Aspekte der psychologischen Betreuung in der pädiatrischen Onkologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143(7): 658-668.
16. Kusch M, Labouvie H, Ladisch V, Fleischhack G, Bode U. Structuring psychosocial care in pediatric oncology. *Patient Educ Couns* 2000; 40(3): 231-245.
17. Labouvie H, Hasan C, Bode U. Psychosoziale Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie: das Bonner Modell. *Prävention und Rehabilitation* 2002; 14(3): 112-119.
18. Leidig E, Maier S. Positionspapier zur familienorientierten Rehabilitation bei krebskranken Kindern [Online]. 05.2001 [Zugriff: 20.06.2007]. URL: <http://www.agfor.de/pages/positionspapier.pdf>.
19. Leuschner EM, Baumann FT. Sport und Bewegungsförderung in der Kinderonkologie: Erfahrungen aus der Praxis. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2007; 39(3): 131-135.
20. Mundle DR. Vom Umgang mit Sterben, Tod und Trauer. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 252-254.
21. Niebank K, Kroll T, Petermann F, Schwarz B. Der Elternfragebogen zur familienorientierten Rehabilitation/Onkologie (EFR-O): ein Instrument der stationären Qualitätssicherung. *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother* 1995; 43(4): 291-307.
22. Niethammer D. Sterbehilfe und Sterbebegleitung in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2003; 215(3): 166-170.
23. Potthoff H. Kompetenzen stärken, vom Kampf gegen die dunklen Töne: Musiktherapie in der pädiatrischen Onkologie. *Die Schwester, der Pfleger* 2005; 44(2): 92-96.
24. Schreiber-Gollwitzer BM, Schröder HM, Niethammer D. Psychosoziale Begleitung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150(8): 954-965.

25. Thorenz A, Kanth E, Erhardt H. Case-Management in der psychoonkologischen Nachsorge: das Augsburger Modell. *Prävention und Rehabilitation* 2002; 14(3): 120-128.
26. Winkler von Mohrenfels U, Ittner E, Beck JD, Langer T. Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden nach Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter: Indikation zu einer psychoonkologischen Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie. *Prävention und Rehabilitation* 2002; 14(3): 129-137.

9 Literatur

1. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR). Gutachten 2000/2001: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (Band I-III) [Online]. [Zugriff: 17.08.2006]. URL: <http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/%DCbersicht/%DCbersicht.htm>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten [Online]. [Zugriff: 06.12.2006]. URL: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=221.
3. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Was ist pädiatrische Hämatologie und Onkologie? [Online]. 08.09.2005 [Zugriff: 06.12.2006]. URL: <http://www.dgkj.de/703.html#1130>.
4. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2004 [Online]. [Zugriff: 07.09.2006]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/inhalt04.html>.
5. Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J et al. Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Ärztebl 2003; 100(13): A842-A852.
6. Statistisches Bundesamt (DeStatis). Bevölkerung [Online]. [Zugriff: 29.11.2006]. URL: http://www.destatis.de/themen/d/thm_bevoelk.php.
7. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005. Stuttgart: Thieme; 2005.
8. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2006/2007 [Online]. 2008 [Zugriff: 17.07.2008]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>.
9. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland: Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2005. (Fachserie 12 Reihe 4).
10. Friedrichsdorf SJ, Menke A, Brun S, Wamsler C, Zernikow B. Status quo of palliative care in pediatric oncology: a nationwide survey in Germany. J Pain Symptom Manage 2005; 29(2): 156-164.
11. Oppenheim D, Le Deley MC, Pein F, Hartman O. Parents' opinion of pediatric oncology day hospitals. Arch Pediatr 2000; 7(8): 833-839.

12. Savio C, Garaventa A, Gremmo M, Camoriano R, Manfredi L, Fieramosca S et al. Feasibility of integrated home/hospital physiotherapeutic support for children with cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15(1): 101-104.
13. Zelcer S, Kellick M, Wexler LH, Gorlick R, Meyers PA. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience with outpatient administration of high dose methotrexate with leucovorin rescue. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(6): 1176-1180.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 2.0. 19.12.2006 [Zugriff: 20.08.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf.
15. Wolff JEA, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N et al. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. *Cancer* 2002; 94(1): 264-271.
16. Wolff JE, Mölenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD et al. Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2000; 89(10): 2131-2137.
17. Wolff JEA, Westphal S, Mölenkamp G, Gnekow A, Warmuth-Metz M, Rating D et al. Treatment of paediatric pontine glioma with oral trophosphamide and etoposide. *Br J Cancer* 2002; 87(9): 945-949.
18. Kramm CM, Wagner S, Van Gool S, Schmid H, Strater R, Gnekow A et al. Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies. *Anticancer Res* 2006; 26(5 B): 3773-3779.
19. Wolff JEA, Classen CF, Wagner S, Kortmann RD, Palla SL, Pietsch T et al. Subpopulations of malignant gliomas in pediatric patients: analysis of the HIT-GBM database. *J Neurooncol* 2008; 87(2): 155-164.
20. Wolff JEA, Hernaiz Driever P, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol [in Druck]. *Cancer* 2009.
21. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Döhner H et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008; 112(3): 562-571.

22. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Ed). Strukturen in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung 2000-2006. Bonn: Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands (WIAD) e. V.; 2007.
23. Herold R, Reiche R, Creutzig U, Henze G. Stand und Bewertung der Strukturen und Ausstattung pädiatrisch-onkologisch-hämatologischer Kliniken. *Klin Pädiatr* 2007; 219(6): 380-390.
24. Griessmeier B, Venker-Treu S, Kusch M. Zur Strukturqualität der psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse deiner bundesweiten Umfrage der PSAPOH 1999/2000. *PSAPOH Journal* 2003; 5(1): 40-66.
25. Griessmeier B, di Gallo A. The development of psychosocial care in paediatric oncology in Germany from 1986 to today: results of 3 national surveys about staff, setting and financing. Berlin: 2008. (Congress of the International Society of Paediatric Oncology [SIOP]).
26. United Nations Children's Found. Fact sheet: a summary of the rights under the convention on the rights of the child [Online]. [Zugriff: 04.01.2007]. URL: http://www.unicef.org/crc/files/Rights_overview.pdf.
27. Bundesministerium der Justiz. Jugenschutzgesetz [Online]. 06.02.2009. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/juschg/gesamt.pdf>.
28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long term follow up of survivors of childhood cancer: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2004. (Guideline No. 76).
29. Schwarz R. Die Erfassung von Lebensqualität in der Onkologie: Konsensuskonferenz über Konzepte, Methodik und Anwendung, Heidelberg. *Dtsch Arztebl* 1991; 88(5): C180-C182.
30. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder: results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *Eur J Pain* 2006; 10(7): 587-595.
31. Fife B, Norton J, Groom G. The family's adaptation to childhood leukaemia. In: Chess S, Thomas A, Hertzog ME (Ed). *Annual progress in child psychiatry and child development* 1988. New York: Brunner/Mazel; 1989. S. 554-578.

32. Topf R, Trimmel J, Vachalek L, Felsberger C, Gadner H. Das psychosoziale Betreuungskonzept der pädiatrischen Onkologie des St. Anna-Kinderspitals. *Psychologie in Österreich* 1999; 89-100.
33. Deutsche Rentenversicherung Bund (Ed). *Statistik der Deutschen Rentenversicherung: Rehabilitation 2005*. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2007.
34. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbrouke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
35. Tallen G. Therapieoptimierungsstudien: was ist das? [Online]. 22.08.2006 [Zugriff: 27.11.2006]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1812/e1936/index_ger.html.
36. Schellong G, Brämwig JH, Hornig-Franz I. Treatment of children with Hodgkin's disease: results of the German pediatric oncology group. *Ann Oncol* 1992; 3 (Suppl 4) 73-76.
37. den Boer ML, Harms DO, Pieters R, Kazemier KM, Göbel U, Körholz D et al. Patient stratification based on prednisolone-vincristine-asparaginase resistance profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3262-3268.
38. Creutzig U, Schrappe M. Akute Leukämien im Kindesalter: Klassifikation, Diagnose, Therapie, Prognose. *Internist* 1996; 37(10): 982-993.
39. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92(12): 3155-3164.
40. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL (Ed). *Comparability and quality control in cancer registration*. Lyon: IARC; 1998. (IARC technical report).
41. Statistisches Bundesamt (DeStatis). Gesetz über die Statistik für Bundeszwecke (Bundesstatistikgesetz - BStatG vom 22. Januar 1987) [Online]. 21.06.2005 [Zugriff: 16.01.2007]. URL: www.destatis.de/.
42. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). *Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin*. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 95(Suppl 1): 1-84.

43. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Ed). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI): Fassung 2005/2006. Berlin: ÄZQ; 2005.
44. Tyczynski JE, Demaret E, Parkin DM (Ed). Standards and guidelines for cancer registration in Europe. . Lyon: IARC Press; 2003. (IARC technical publication No. 40).
45. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134(8): 663-694.
46. Breslow NE, Day NE (Ed). Statistical methods in cancer research: the design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC; 1987. (IARC scientific publications No. 82).
47. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown and Company; 1987.
48. Deutsche Gesellschaft für Medizinrecht (DGMR e. V.). Medizinischer Standard und Leitlinien: Ökonomisierung der Medizin – DGMR Workshop 2003 – Empfehlungen [Online]. 09.2003 [Zugriff: 24.11.2008]. URL: <http://www.medizin-uni.koeln.de/dgmr/dgmr-empfehlungen-2003-als-pdf.pdf>.
49. Lelgemann M, Ollenschläger G. Evidenzbasierte Leitlinien und Behandlungspfade: Ergänzung oder Widerspruch? Internist 2006; 47(7): 690-698.
50. Tallen G. Wie sind die Therapieoptimierungsstudien organisiert? [Online]. 11.12.2003 [Zugriff: 27.11.2006]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1812/e1936/e1942/index_ger.html.
51. Field MJ, Lohr KN. Recommendations: definitions. In: Institute of Medicine (Ed). Clinical practice guidelines: directions for a new program/committee to advise the public health on clinical guidelines Washington, D.C.: National Academy Press; 1990. S. 8.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Qualität der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung: Berichtsplan; Auftrag V06-01; Version 2.0. 03.08.2007 [Zugriff: 18.08.2009]. URL: http://www.iqwig.com/download/V06-01_Berichtsplan_Version_2_0_Qualitaet_der_paediatrisch-haematologisch-onkologischen_Versorgung.pdf.

53. Arico M. The MIF-173G/C polymorphism does not contribute to prednisone poor response in vivo in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005; 19(12): 2346-2347.
54. Arico M, Baruchel A, Bertrand Y, Biondi A, Conter V, Eden T et al. The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29-30,2005. *Leukemia* 2005; 19(7): 1145-1152.
55. Arico M, Conter V, Valsecchi MG, Rizzari C, Pinta Boccalatte MF, Barisone E et al. Treatment reduction in highly selected standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: the AIEOP ALL-9501 study. *Haematologica* 2005; 90(9): 1186-1191.
56. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, de Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366(9486): 635-642.
57. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, de Lorenzo P, Arico M, Basso G et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; 91(4): 534-537.
58. Cario G, Skokowa J, Wang Z, Bucan V, Zeidler C, Stanulla M et al. Heterogeneous expression pattern of pro- and anti-apoptotic factors in myeloid progenitor cells of patients with severe congenital neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 2005; 129(2): 275-278.
59. Claviez A, Klingebiel T, Peters C, Kalwak K, Viehmann S, Harbott J et al. Outcome of transplantation in six children presenting initially as Ph+ ALL and with first relapse as Ph+CML. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(Suppl 1): S142-S151.
60. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, Campbell M, Dibar E, Magyarosy E et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9556): 123-131.
61. Cornely OA, Bethe U, Breur K, Schütt-Gerowitt H, Salzberger B, Schrappe M et al. A randomized monocentric trial in febrile neutropenic patients: ceftriaxone and gentamicin vs cefepime and gentamicin. *Ann Hematol* 2002; 81(1): 37-43.
62. Cornely OA, Bethe U, Salzberger B, Franzen C, Hartmann P, Steinmetz T et al. Randomized controlled monocentric comparison of once daily ceftriaxone with tobramycin and cefotaxime three times daily with tobramycin in neutropenic fever. *Ann Hematol* 2001; 80(2): 103-108.

63. Eden T, Pui CH, Tognoni G, Masera G. All children have a right to full access to treatment for cancer. *Lancet* 2004; 364(9440): 1121-1122.
64. Fine BM, Stanulla M, Schrappe M, Ho M, Viehmann S, Harbott J et al. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 103(3): 1043-1049.
65. Gadner H, Masera G, Schrappe M, Eden T, Benoit Y, Harrison C et al. The eighth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop ("Ponte di Legno meeting") report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005. *Leukemia* 2006; 20(1): 9-17.
66. Grigull L, Beilken A, Schrappe M, Das A, Luecke T, Sander A et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3): 265-269.
67. Henze G, Schrappe M, Janka-Schaub G, Gadner H. Neues Konzept für eine Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern mit ALL-Rezidiv: ALL-REZ BFM-2002 – 57. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149(4): 424-435.
68. Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, Camitta BM, Gaynon PS, Janka-Schaub G et al. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia* 2004; 18(4): 693-702.
69. Hübner S, Cazzaniga G, Flohr T, Van der Velden VHJ, Konrad M, Pötschger U et al. High incidence and unique features of antigen receptor gene rearrangements in TEL-AML1-positive leukemias. *Leukemia* 2004; 18(1): 84-91.
70. Lauten M, Matthias T, Stanulla M, Welte K, Schrappe M. Polymorphism within tumor necrosis factor gene and P66 initial response to prednisone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 511.
71. Moorman AV, Raimondi SC, Pui CH, Baruchel A, Biondi A, Carroll AJ et al. No prognostic effect of additional chromosomal abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia and 11q23 abnormalities. *Leukemia* 2005; 19(4): 557-563.
72. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110(4): 1112-1115.

73. Neudenberger J, Hotfilder M, Rosemann A, Langebrake C, Reinhardt D, Pieters R et al. Lack of expression of the chondroitin sulphate proteoglycan neuron-gial antigen 2 on candidate stem cell populations in paediatric acute myeloid leukaemia/abn(11q23) and acute lymphoblastic leukaemia/t(4;11). *Br J Haematol* 2006; 133(3): 337-344.
74. Ottensmeier H, Galley N, Rutkowski S, Kühl J. Kurzgefasste Intelligenzdiagnostik bei Hirntumoren. *Kindheit und Entwicklung* 2006; 15(2): 100-106.
75. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 7161-7167.
76. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett JM et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003; 17(4): 700-706.
77. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; 359(9321): 1909-1915.
78. Reiter A, Tiemann M, Ludwig WD, Wacker HH, Yakisan E, Schrappe M et al. Therapiestudie NHL-BFM 90 zur Behandlung maligner Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 1994; 206(4): 222-233.
79. Rhein P, Scheid S, Ratei R, Hagemeyer C, Seeger K, Kirschner-Schwabe R et al. Gene expression shift towards normal B cells, decreased proliferative capacity and distinct surface receptors characterize leukemic blasts persisting during induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2007; 21(5): 897-905.
80. Rizzari C, Cittero M, Zucchetti M, Conter V, Chiesa R, Colombini A et al. A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91(1): 24-31.
81. Santoro N, Giordano P, del Vecchio GC, Gianfranco G, Rizzari C, Varotto S et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(3): 153-157.
82. Schrappe M. Workshop on minimal residual disease: 9th expert meeting for pediatric oncology and hematology, funded by the Kind-Philipp Foundation, Germany. *Leukemia* 2001; 15(2): 272-274.

83. Schrappe M, Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH (Ed). Current clinical oncology: treatment of acute leukemias. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. S. 87-104.
84. Schrauder A, Reiter A, Klingebiel T, Schrappe M. Therapie der Hochrisiko T-ALL: Ergebnisse mit und ohne Stammzelltransplantation in den ALL-BFM-Studien 90 und 95 – 57. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149(4): 424-435.
85. Schrauder A, Reiter A, Riehm H, Zimmermann M, Klingebiel T, Mann G et al. Treatment results from trials ALL-BFM 90 and ALL-BFM 95 in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia (HR-T-ALL). Leukemia 2001; 15: 491-492.
86. Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Niethammer D et al. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody xh14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. J Clin Oncol 2004; 22(17): 3549-3557.
87. Takeuchi S, Tsukasaki K, Bartram CR, Seriu T, Zimmermann M, Schrappe M et al. Long-term study of the clinical significance of loss of heterozygosity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2003; 17(1): 149-154.
88. Tissing W, Lauten M, Meijerink JPP, den Boer ML, Gerdes K, Beger C et al. Glucocorticoid receptor isoforms alpha, beta and GR-P in relation to glucocorticoid resistance in childhood ALL. Med Pediatr Oncol 2002; 39: 321.
89. Uderzo C, Balduzi A, de Lorenzo P, Valsecchi MG, Gadner H, Klingebiel T et al. Prospective study on allogeneic bone marrow transplantation (Allo BMT) versus chemotherapy (Chemo) for very high-risk (VHR) childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. Bone Marrow Transplant 2001; 28(Suppl 1): S22-S24.
90. Willemsse MJ, Seriu T, Hettinger K, D'Aniello E, Hop WCJ, Panzer-Grümayer ER et al. Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. Blood 2002; 99(12): 4386-4393.
91. Willemsse MJ, Seriu T, Hettinger K, D'Aniello E, Hop WCJ, Panzer-Grümayer ER et al. Detection of minimal residual disease in T-ALL and in precursor-B-ALL. Leukemia 2001; 15: 483-490.
92. Wolff JEA, Hauch H, Kühl J, Egeler RM, Jürgens H. Dexamethasone increases hepatotoxicity of MTX in children with brain tumors. Anticancer Res 1998; 18(4B): 2895-2900.

93. Ziino O, Rondelli R, Micalizzi C, Luciani M, Conter V, Arico M. Acute lymphoblastic leukemia in children with associated genetic conditions other than Down's syndrome: the AIEOP experience. *Haematologica* 2006; 91(1): 139-140.
94. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro R, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 118-145.
95. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K, Hartmann W, Shalaby T, Deinlein F et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT 91. *Clin Cancer Res* 2007; 13(9): 2651-2657.
96. Staal FJT, Cario G, Cazzaniga G, Haferlach T, Heuser M, Hofmann WK et al. Consensus guidelines for microarray gene expression analyses in leukemia from three European leukemia networks. *Leukemia* 2006; 20(8): 1385-1392.
97. Statistisches Bundesamt (DeStatis). Genesis-Online: das statistische Informationssystem – Bevölkerungsstand [Online]. 2008 [Zugriff: 22.08.2008]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/dWerteabruf_Page;jsessionid=DA70819DDC596B B9DA7115B21C2CCCA.tc21.
98. Statistisches Bundesamt (Ed). Todesursachen in Deutschland: Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2006. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2007. (Fachserie 12 Reihe 4).
99. Deutsches Kinderkrebsregister. Auswertungen im Detail [Online]. 05.2007 [Zugriff: 18.07.2008]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>.
100. International Agency for Research on Cancer (IARC) (Ed). National estimates of five-year observed cumulative survival (obs) and 95 % confidence interval (CI) [Online]. 11.03.2003 [Zugriff: 17.07.2007]. URL: <http://www-dep.iarc.fr/accis.hmt>.
101. Brahner V, Gross B, Härdel C, Irle H, Korsukewitz C, Kröhnert U et al. Rehabilitationsbedürftigkeit und indikationsübergreifende Problembereiche: Leitlinien für den beratungsärztlichen Dienst der Deutschen Rentenversicherung Bund. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2005.
102. Deutsche Rentenversicherung Bund (Ed). Onkologische Rehabilitation: das medizinische Angebot, die Voraussetzung, Zuzahlungen und finanzielle Unterstützung. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bun; 2006.
103. Ljungman G, Kreuger A, Gordh T, Berg T, Sörensen S, Rawal N. Treatment of pain in pediatric oncology: a Swedish nationwide survey. *Pain* 1996; 68(2-3): 385-394.

104. Henkel W, Zernikow B, Hasan C, Janssen G. Weniger Schmerzen bei Krebserkrankungen: Information für Eltern krebskranker Kinder und Jugendlicher. Bonn: Deutsche Kinderkrebsstiftung; 2002.
105. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1915-1951.
106. Dördelmann M, Reiter A, Zimmermann M, Fengler R, Henze G, Riehm H et al. Intermediate dose methotrexate is as effective as high dose methotrexate in preventing isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(5): 444-450.
107. Dördelmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Graf N, Schott G et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. *Leukemia* 1998; 12(5): 645-651.
108. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14(12): 2205-2222.
109. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J et al. Alter als prognostischer Faktor bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie: Ergebnisse aus den Therapiestudien ALL-BFM 86, 90 und 95. *Klin Pädiatr* 2005; 217(6): 310-320.
110. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95(11): 3310-3322.
111. Lauten M, Stanulla M, Zimmermann M, Welte K, Riehm H, Schrappe M. Therapieergebnis bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie und initialen peripheren Blastenzahlen von weniger als 1000 pro Mikroliter. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 169-174.
112. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5742-5749.

113. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M et al. A randomized phase-III-study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87(8): 3143-3150.
114. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 184-188.
115. Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, Klingebiel T, Ebell W, Göbel U et al. Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(4): 515-521.
116. Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, Baumgarten E, Hermann K, Klingebiel T et al. Autologous bone-marrow transplants compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Lancet* 1995; 346(8979): 873-876.
117. Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, Dopfer R, Ebell W, Göbel U et al. Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: a conceivable alternative? *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(11): 939-944.
118. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 257-268.
119. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101(10): 3835-3839.
120. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7942-7950.
121. Beyermann B, Agthe AG, Adams HP, Seeger K, Linderkamp C, Goetze G et al. Clinical features and outcome of children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia expressing BCR-ABL fusion transcripts. *Blood* 1996; 87(4): 1532-1538.

122. Beyermann B, Adams HP, Henze G. Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2231-2237.
123. Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000; 14(12): 2234-2239.
124. Janka-Schaub GE, Harms D, Göbel U, Graubner U, Gutjahr P, Haas RJ et al. Randomized comparison of rotational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood: follow up after 9 years. *Eur J Pediatr* 1996; 155(8): 640-648.
125. Escherich G, Göbel U, Jorch N, Spaar HJ, Janka-Schaub GE. Blastenabfall nach 1- vs 24-Stunden-Infusion von Daunorubicin: ein randomisierter Vergleich bei Kindern mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 134-138.
126. Harms DO, Göbel U, Spaar HJ, Graubner UB, Jorch N, Gutjahr P et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. *Blood* 2003; 102(8): 2736-2740.
127. Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, Ritterbach J, Janssen JW, Ratei R et al. Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): a prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM 90 and COALL-05-92. *Leukemia* 1996; 10(6): 957-963.
128. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19(12): 2030-2042.
129. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999; 104(3): 630-639.
130. Creutzig U, Harbott J, Sperling C, Ritter J, Zimmermann M, Löffler H et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM 87. *Blood* 1995; 86(8): 3097-3108.
131. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Sawatzki DB et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 2001; 15(3): 348-354.

132. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of study acute myeloid leukemia Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2705-2713.
133. Creutzig U, Reinhardt D, Zimmermann M. Prognostic relevance of risk groups in the pediatric AML-BFM trials 93 and 98. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S112-S116.
134. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4499-4506.
135. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Sary J, Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005; 19(8): 1355-1360.
136. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Sary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(3): 936-943.
137. Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B, Niggli F, Klapper W, Ludwig WD et al. Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 139(3): 443-449.
138. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children: update and review. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(3): 565-574.
139. Reinhardt D, Hempel G, Fleischhack G, Schulz A, Boos J, Creutzig U. Effektive Rezidivtherapie der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 188-194.
140. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Wehrich S, Sauter S et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol* 1995; 13(2): 359-372.
141. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131(1): 39-49.

142. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I et al. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *J Clin Oncol* 2007; 25(25): 3915-3922.
143. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94(10): 3294-3306.
144. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM group study NHL-BFM 95. *Blood* 2005; 105(3): 948-958.
145. Neth O, Seidemann K, Jansen P, Mann G, Tiemann M, Ludwig WD et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35(1): 20-27.
146. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90 % event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95(2): 416-421.
147. Grenzebach J, Schrappe M, Ludwig WD, Parwaresch R, Zimmermann M, Gadner H et al. Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. *Ann Hematol* 2001; 80(3): B73-B76.
148. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 491-499.
149. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1782-1789.

150. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97(12): 3699-3706.
151. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3736-3744.
152. Dieckmann K, Pötter R, Hofmann J, Heinzl H, Wagner W, Schellong G. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 644-652.
153. Claviez A, Tiemann M, Lüders H, Krams M, Parwaresch R, Schellong G et al. Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4048-4056.
154. Dörffel W, Albrecht M, Lüders H, Marciniak H, Parwaresch R, Schwarze EW et al. Multinationale Therapiestudie für den Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen (GPOH-HD 95): Zwischenbericht nach 2,5 Jahren. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 212-219.
155. Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6181-6189.
156. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2585-2592.
157. Calaminus G, Bamberg M, Jürgens H, Kortmann RD, Sörensen N, Wiestler OD et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German cooperative trial MAKEI 89. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 141-149.
158. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Rutkowski S, Dieckmann K, Meisner C et al. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radiother Oncol* 2005; 77(3): 278-285.

159. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Rutkowski S, Meisner C, Pietsch T et al. Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: results of the German HIT-SKK 87 and HIT-SKK 92 trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1554-1560.
160. Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maass E et al. Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT 88/'89. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 227-233.
161. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Dieckmann K, Pietsch T et al. Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 842-849.
162. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Slave I, Pietsch T et al. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2): 287-295.
163. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 978-986.
164. Gnekow AK, Kaatsch P, Kortmann R, Wiestler OD. HIT-LGG: Effektivität von Carboplatin-Vincristin bei progredienten Gliomen niedrigen Malignitätsgrades im Kindesalter: ein Zwischenbericht. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 177-184.
165. Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A. Chiasmatisch hypothalamische Gliome niedrigen Malignitätsgrades: Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin verschiebt den Beginn der Radiotherapie innerhalb einer kombinierten Therapiestrategie effektiv – Bericht aus der multizentrischen Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit niedrig-malignen Gliomen – HIT-LGG 1996 – der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 331-342.
166. Müller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Korenke E, Warmuth-Metz M, Kolb R et al. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma: results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 343-348.
167. Müller HL, Gebhardt U, Pohl F, Flentje M, Emser A, Warmuth-Metz M et al. Rückfall- und Progressionsraten bei Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. *Klin Pädiatr* 2006; 218(6): 315-320.

168. Müller HL, Gehardt U, Kortmann RD, Pohl F, Flentje M, Warmuth-Metz M et al. Hohe Rückfallraten nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter: neue Therapiestrategien in KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156(2): 155-161.
169. Grigull L, Beier R, Schrauder A, Kirschner P, Loening L, Jack T et al. Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses* 2003; 46(11-12): 441-446.
170. Graubner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R, Wessalowski R, Escherich G et al. Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(2): 259-263.
171. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Lehrnbecher T. Analyse der Ursachen von Todesfällen im Verlauf der intensiven Anfangschemotherapie in der Studie AML-BFM 93. *Klin Pädiatr* 2003; 215(3): 151-158.
172. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18(1): 72-77.
173. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004; 22(21): 4384-4393.
174. Seidemann K, Meyer U, Jansen P, Yakisan E, Rieske K, Führer M et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL: observations from the BFM-trials. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 279-284.
175. Müller HL, Bruhnken G, Emser A, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21(11): 975-980.
176. Zernikow B, Bauer AB, Andler W. Schmerzkontrolle in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland: eine Bestandsaufnahme. *Schmerz* 2002; 16(2): 140-149.
177. Dörr HG, Koch A, Kühl J, Müller HL, Beck JD. Endokrinologische Nachsorge von Hirntumorpatienten: erste retrospektive Analyse der in der HIT-Studie bisher dokumentierten auxologischen und endokrinologischen Parameter. *Klin Pädiatr* 1996; 208(4): 197-204.

178. Hertzberg H, Huk WJ, Überall MA, Langer T, Meier W, Dopfer R et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL – an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(6): 387-400.
179. Überall MA, Wenzel D, Hertzberg H, Langer T, Meier W, Berger-Jones K et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood (part II): conventional EEG recordings in asymptomatic long-term survivors of childhood ALL – an evaluation of the interferences between neurophysiology, neurology, psychology, and CNS morphology. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29(2): 121-131.
180. Reinhardt D, Thiele C, Creutzig U. Neuropsychologische Folgen der prophylaktischen ZNS-Bestrahlung bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie. *Klin Pädiatr* 2002; 214(1): 22-29.
181. Gerres L, Brämswig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83(10): 2217-2222.
182. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7): 651-662.
183. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Mann G et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2247-2253.
184. Schellong G, Riepenhausen M. Spätfolgen nach Therapie des Morbus Hodgkin: Update 2003/2004 für schwere Postsplenektomie-Infektionen und sekundäre Malignome. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 364-369.
185. Löning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95(9): 2770-2775.
186. Westermeier T, Kaatsch P, Schoetzau A, Michaelis J. Multiple primary neoplasms in childhood: data from the German children's cancer registry. *Eur J Cancer* 1998; 34(5): 687-693.
187. Kaatsch P. Das deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004; 47(5): 437-443.

188. International Agency for Research on Cancer (IARC). Homepage – about IARC [Online]. [Zugriff: 25.09.2008]. URL: <http://www.iarc.fr/en/About-IARC>.
189. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (Ed). Cancer incidence in five continents Lyon: IARC; 2003. (IARC scientific publication No. 155).
190. Sozialgesetzbuch (SGB) – sechstes Buch: gesetzliche Rentenversicherung [Online]. 26.06.2008 [Zugriff: 26.09.2008]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_6/gesamt.pdf.
191. Sozialgesetzbuch (SGB) – erstes Buch: allgemeiner Teil [Online]. 19.12.2007 [Zugriff: 26.09.2008]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_1/gesamt.pdf.
192. Sozialgesetzbuch (SGB) – vierter Teil: gemeinsame Vorschriften für die Sozialversicherungen [Online]. 26.08.2008 [Zugriff: 26.09.2008]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_4/gesamt.pdf.
193. Sozialgesetzbuch (SGB) – neuntes Buch: Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen [Online]. 18.12.2007 [Zugriff: 26.09.2008]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_9/gesamt.pdf.
194. Zehntes Buch Sozialgesetzbuch: Sozialverwaltungsverfahren und Sozialdatenschutz – (SGB X) [Online]. 31.07.2008 [Zugriff: 26.09.2008]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_10/gesamt.pdf.
195. Mann G, Reinhardt D, Ritter J, Hermann J, Schmitt K, Gadner H et al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001; 80(7): 417-422.
196. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 2003; 17(8): 1521-1528.
197. Schlenk RF, Döhner K, Pralle H, Götze K, Pfreundschuh M, Kneba M et al. Risk-adapted therapy in younger adults with acute myeloid leukemia: results of the AML HD98A trial of AML SG. *Blood* 2006; 108(Abstract 14).

198. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Fonatsch C et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML cooperative group. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4496-4504.
199. Büchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Kienast J et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2480-2489.
200. Griessmeier B. Die psychosozialen Dienste in der pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 174-180.
201. Winkler von Mohrenfels U, Ittner E, Beck JD, Langer T. Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden nach Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter: Indikation zu einer psychoonkologischen Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie. *Prävention und Rehabilitation* 2002; 14(3): 129-137.
202. Rutkowski S, de Vleeschouwer S, Kaempgen E, Wolff JEA, Kühl J, Demaerel P et al. Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma: a feasibility study. *Br J Cancer* 2004; 91(9): 1656-1662.
203. Imbach P, Kühne T (Ed). *Kompodium Kinderonkologie*. Berlin: Springer; 2004.
204. Wolff JEA, Boos J, Krahling KH, Jürgens H. Second temporal remission in a malignant glioma trofosfamide and etoposide: a case report. *Klin Pädiatr* 1996; 208(4): 190-192.
205. Wolff JEA, Wagner S, Sindichakis M, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD et al. Simultaneous radiochemotherapy in pediatric patients with high-grade glioma: a phase-I-study. *Anticancer Res* 2002; 22(6B): 3569-3572.
206. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
207. Brenner H, Gefeller O. Deriving more up-to-date estimates of long-term patient survival: an alternative approach to monitoring cancer patient survival. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(2): 211-216.

208. Arendt A. Taschenbuch der klinischen Neuropathologie. Jena: Gustav Fischer 1980.
209. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und Deutsches Kraniopharyngeomforum (DKF). Kraniopharyngeom 2000: prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom (Studienprotokoll) [Online]. 01.09.2001 [Zugriff: 26.10.2007]. URL: <http://www.kraniopharyngeom.com>.
210. Wolff JE, Däumling E, Dirksen A, Dabrock A, Hartmann M, Jürgens H. Fertigkeitsskala Münster Heidelberg: ein Meßinstrument zum globalen Vergleich von Krankheitsfolgen. *Klin Pädiatr* 1996; 208(5): 294-298.
211. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory generic core scales, multidimensional fatigue scale, and cancer module. *Cancer* 2002; 94(7): 2090-2106.
212. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: Wiley; 1980.
213. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: first Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta* 1989; 43(5/6 Suppl 52): 76-125.
214. AWMF online (Ed). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie: methodische Grundlagen (Leitlinien für Leitlinien) [Online]. 12.2004 [Zugriff: 21.07.2008]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/index.html>.
215. Schröder HM, Lilienthal S, Schreiber-Gollwitzer B, Griessmeier B. Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. AWMF-Leitlinienregister Nr. 025/002, Entwicklungsstufe S 3 [Online]. 02.2008 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://www.leitlinien.de>.
216. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter. AWMF-Leitlinienregister Nr. 025/014, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 05.2008 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://www.leitlinien.de>.
217. Creutzig U, Henze G. Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/013, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 28.02.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.

218. Creutzig U, Henze G (Ed). Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/009, Entwicklungsstufe S 1+ IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
219. Creutzig U, Henze G (Ed). Kraniopharyngiom im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/026, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
220. Creutzig U, Henze G (Ed). Diagnostik der Hirntumoren. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/022, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
221. Creutzig U, Henze G (Ed). Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/024, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 24.04.2007]. URL: <http://www.leitlinien.de>.
222. Creutzig U, Henze G (Ed). Hochgradig maligne Gliome und Pongliome im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/023, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 03.2006 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
223. Creutzig U, Henze G (Ed). Keimzelltumoren. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/010, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 06.2005 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
224. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Hodgkin-Lymphom. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025 /012, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 10.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://www.leitlinien.de>.
225. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Ependymome im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/025, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 10.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: [URL: http://www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de).
226. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Lymphknotenvergrößerung. AWMF-Leitlinienregister Nr. 025/020, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 05.2008 [Zugriff: 10.07.]. URL: <http://www.leitlinien.de>.
227. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen: erkennen, vermeiden und behandeln von Spätfolgen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/003, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 08.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://www.leitlinien.de>.

228. Aster-Schenk I, Irle H, Korsukewitz C, Müller B, Pottins I, Rohwetter M et al. Leitlinien zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei onkologische Erkrankungen für den beratungsärztlichen Dienst der Deutschen Rentenversicherung Bund. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2005.
229. Creutzig U, Henze G. Prinzipien der pädiatrischen Onkologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr.25/001, Entwicklungsstufe S 1 [Online]. 06.2005 [Zugriff: 27.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
230. Schmid I, Peraud A, Pöllinger B. Kindliche Tumoren. In: Tumorzentrum München (Ed). Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. München: Zuckschwerdt; 2007. S. 102-113.
231. Weller M, Bamberg M, Belka C, Bornemann A, Brugger W, Demuth K et al (Ed). Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tübingen: Südwestdeutsches Tumorzentrum; 2006.
232. Wolff J, Wagner S. ZNS-Tumore im Kindesalter. In: Tumorzentrum Regensburg (Ed). Tumorzentrum Regensburg: Empfehlungen der Projektgruppen – maligne Lymphome, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, kolorektales Karzinom, Prostatakarzinom, malignes Melanom, ZNS-Tumoren, einheitlicher Arztbrief, Ovarialkarzinom, Magenkarzinom, Harnblasenkarzinom. Regensburg: Studio Druck; 2003. S. J 3.1-J 3.38.
233. Schaaf L, Stummer W, Schopohl J, Auernhammer C, Wowra B, Grosu AL et al. Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. München: Zuckschwerdt; 2004. S. 98-120.
234. Haferlach T, Diem H, Diebold J, Kern W, Adorf D, Schoch C et al. Allgemeine Diagnostik. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. München: Zuckschwerdt; 2003. S. 1-16.
235. Bender-Goetze C, Walther JU, Rampf U, Haas R, Graubner UB, Müller-Wehrich S et al. Besonderheiten der akuten Leukämien im Kindesalter. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. München: Zuckschwerdt; 2003. S. 77-96.
236. Graubner UB, Schmidt P, Nathrath S, Bender-Goetze C, Burdach S, Borkhardt A. Maligne Lymphome im Kindesalter. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual maligne Lymphome. München: Zuckschwerdt; 2004. S. 137-145.

237. Nathrath M, Grabein B, Jäger G, Teichert-von Lüttichau J. Diagnostische Strategien bei Infektionen hämatologischer/onkologischer Patienten. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie. München: Tumorzentrum München; 2001. S. 1-12.
238. Führer M. Schmerztherapie bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie. München: Tumorzentrum München; 2001. S. 221-225.
239. Tumorzentrum München. Manuale des TZM [Online]. [Zugriff: 25.08.2008]. URL: http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/dateien_allgemein/SOPs/Manuale_des_TZM_allg.pdf.
240. Antes G, Bassler D, Galandi D. Systematische Übersichtsarbeiten: ihre Rolle in einer evidenzbasierten Gesundheitsversorgung. Dtsch Ärztebl 1999; 96(10): A-616-A-622.
241. Simon A, Beutel K, Marklein G, Fleischhack G. Therapie bakterieller Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S17-S36.
242. Zernikow B, Schiessl C, Wamsler C, Janssen G, Griessinger N, Fengler R et al. Praktische Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie. Schmerz 2006; 20(1): 24-39.
243. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006; 37(5): 439-449.
244. Hernarz Driever P, Reich S. Diagnostik und Therapie von ZNS-Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S120-S129.
245. Lehrnbecher T. Hämatopoietische Wachstumsfaktoren in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2001; 213(Suppl 1): A88-A102.
246. Bialek R. Parasitosen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): 85-90.
247. Schuster FR, Simon A, Laws HJ, Beutel K, Groll AH, Jäger G et al. Diagnose und Therapie von Virusinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. Klin Pädiatr 2005; 217(Suppl 1): S67-S84.

248. Laws HJ, Ammann RA, Lehrnbecher T. Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S9-S16.
249. National Institute for Health and Clinical and Excellence (NICE) (Ed). *Guidance on cancer services: improving outcomes in children and young people with cancer*. London: NICE; 2005.
250. Creutzig U, Lehrnbecher T (Ed). *Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter*. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/022, Entwicklungsstufe S 1 + IDA [Online]. 08.2007 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: <http://www.leitlinien.de>.
251. National Institute for Health and Clinical and Excellence (NICE) (Ed). *Guidance on cancer services: improving outcomes in children and young people – the evidence review*. London: NICE; 2005.
252. Schreiber-Gollwitzer B, Gollwitzer K. Diagnostische und differenzialdiagnostische Abwägungen zur Einschätzung kindlicher Reaktionsweisen im Rahmen der psychosozialen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. *Klin Pädiatr* 2007; 219(6): 372-379.
253. Zernikow B, Schiessl C, Wamsler C, Janssen G, Griessinger N, Fengler R et al. *Praktische Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie: Empfehlungen der GPOH, DGSS, DGP und des Vodafone-Stiftungsinstituts für Kinderschmerztherapie und pädiatrische Palliativmedizin an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln – Universität Witten/Herdecke*. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154(8): 773-787.
254. Rutkowski S, Gnekow A, Fleischhack G, Wagner S, Calaminus G, Wolff J et al. *Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen: Standards und neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie*. *Onkologie* 2006; 12(6): 533-545.
255. Müller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Kolb R, Warmuth-Metz M, Sörensen N. *Aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien in der endokrinen Nachsorge von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom: Empfehlungen des Kraniopharyngeom 2000 Studienkommittees*. *Onkologie* 2005; 28(3): 150-156.
256. Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Sary J, Yaniv I et al. *Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts*. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl 1): S9-S11.
257. Bindl L, Nicolai T. *Intensivmedizinische Therapie infektiöser Komplikationen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie*. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S130-S142.

258. Groll AH, Ritter J. Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen und der Pneumocystis-Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S37-S66.
259. Ballauff A, Eggert A. Gastrointestinale und hepatobiliäre Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S101-S109.
260. Jankovic M, Spinetta JJ, Martins AG, Pession A, Sullivan M, D'Angio GJ et al. Unkonventionelle Therapien bei Krebserkrankungen im Kindesalter: Richtlinien zur Abgrenzung unbedenklicher von schädlichen Behandlungsmethoden: ein Bericht der SIOP-Arbeitsgruppe für psychosoziale Fragen in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 194-197.
261. Lüdecke DK. Betreuung von Patienten mit hormoninaktiven Adenomen der Hypophyse: Zusammenfassung der Ergebnisse einer Expertenkonferenz im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Friedewald, 15.-17. Februar 2002. *Med Klin* 2003; 98(11): 616-627.
262. Groll AH, Ritter J, Müller FMC. Empfehlungen zur Prävention der Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 2001; 213(Suppl 1): A38-A49.
263. Graubner UB, Liese J, Belohradsky BH. Impfungen. *Klin Pädiatr* 2001; 213(Suppl 1): A77-A83.
264. Groll AH, Ritter J, Müller FMC. Prävention von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 2001; 213(Suppl 1): A50-A68.
265. Lehrnbecher T. Intravenöse Immunglobuline in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 2001; 213(Suppl 1): A103-A105.
266. Pollack IF, Boyett JM, Yates AJ, Burger PC, Gilles FH, Davis RL et al. The influence of central review on outcome associations in childhood malignant gliomas: results from the CCG-945 experience. *Neurooncol* 2003; 5(3): 197-207.
267. Dieckmann K, Pötter R, Wagner W, Prott FJ, Hornig-Franz I, Rath B et al. Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Radiother Oncol* 2002; 62(2): 191-200.

268. Göbel U, Bönig H. Pediatric hematology and oncology at the Heinrich-Heine University Medical School, Düsseldorf, Germany. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15(4): 291-294.
269. Coerdts K. Betreuung und Begleitung des krebskranken Kindes in der Klinik für pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. *Kinderkrankenschwester* 2000; 19(8): 314-318.
270. Creutzig U, Jürgens H, Herold R, Göbel U, Henze G. Konzepte der GPOH und des Kompetenznetzes zur Weiterentwicklung und Qualitätssicherung in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 379-383.
271. Körholz D, Mauz-Körholz C. Qualitätssicherung in der pädiatrischen Onkologie: Integration prospektiver Therapiestudien in die klinische Regelversorgung am Beispiel des Hodgkin-Lymphoms. *Onkologie* 2005; 11(12): 1298-1301.
272. Creutzig U, Calaminus G, Zimmermann M, Hannemann J, Krämer I, Herold R et al. Beitrag des Kompetenznetzes pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Verbesserung der Versorgung und Forschung bei pädiatrischen Patienten mit malignen Tumoren. *Onkologie* 2005; 11(10): 1025-1033.
273. Herold R, Laupert A, Reiche R, Klaes L. Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Forschungs- und Studienassistentinnen zertifiziert. *Forum/DKG* 2005; (3): 13-14.
274. Anderer U, Nohren H, Koch I, Harms D, Dietel M. Aufbau der Kindertumorzellbank der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Klin Pädiatr* 1998; 210(1): 1-9.
275. Creutzig U, Jürgens H. Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Onkologie. *Forum/DKG* 2001; 6: 56-59.
276. Reinhardt D, Langebrake C, Creutzig U, Vormoor J, Brune C, Thorwesten M et al. Minimale Resterkrankung bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Kindesalter: Etablierung und Standardisierung der Immunphänotypisierung in der Therapiestudie AML-BFM 98. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 179-187.
277. Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter der GPOH HIT 2000. *Forum/DKG* 2004; 19(4): 67.
278. Rutkowski S. Hirntumoren im Kindesalter: Diagnostik und interdisziplinäre Therapiekonzepte. *Onkologie* 2005; 11(10): 1090-1100.

279. Ernestus K, Pietsch T, Gessler M, Simon T, Hero B, Berthold F. Biomaterialbanken für embryonale Tumoren: Struktur, Nutzen und Risiken. *Klin Pädiatr* 2006; 218(3): 132-138.
280. Kortmann RD, Bongartz R, Dieckmann K, Dunst J, Flentje M, Gademann G et al. Anforderungen und Leistungsprofile der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO): eine Bestandsaufnahme und Darstellung zukünftiger Entwicklungen. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 166-172.
281. Längler A, Herold R, Kaatsch P, Souchon R, Tautz C. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen: allgemeine Grundlagen der pädiatrischen Onkologie. *Notfall & Hausarztmedizin* 2006; 32(1): 17-22.
282. Kaatsch P. Das deutsche Kinderkrebsregister zwei Jahrzehnte nach Beginn seiner Tätigkeit. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150(8): 966-972.
283. Kaatsch P, Blettner M, Spix C, Jürgens H. Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden. *Klin Pädiatr* 2005; 217(3): 169-175.
284. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103(7): 1457-1467.
285. Beck JD, Winkler K, Niethammer D, Brandis M, Hertzberg H, von der Hardt K et al. Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und jungen Erwachsenen: erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 186-192.
286. Duffner U, Sauter S, Bergsträsser E, Brandis M, Niemeyer C. Onkologische Nachsorge: ein patientenorientiertes Konzept – ein Basisdiagnostikplan für pädiatrisch-onkologische Patienten. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 193-203.
287. Kortmann RD, Timmermann B, Kühl J, Willich N, Flentje M, Meisner C et al. HIT 91 (prospective, co-operative study for the treatment of malignant brain tumors in childhood): accuracy and acute toxicity of the irradiation of the craniospinal axis – results of the quality assurance program. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(4): 162-169.
288. Calaminus G, Langer T, Willich N, Beck JD. Lebensqualität und Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen. *Onkologe* 2000; 6(9): 868-877.
289. Duffner U, Niemeyer CM, Brandis M. Late effects after therapy of childhood cancer. *Onkologie* 2000; 23: 112-118.

290. Marx M, Beck JD, Müller H, Kühl J, Langer T, Dörr HG. Endokrine Spätfolgen nach Hirntumortherapie im Kindes- und Jugendalter: Literaturübersicht und Konzept einer prospektiven endokrinologischen Nachsorge. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 224-228.
291. Friedrichsdorf SJ. Onkologie: pädiatrische Palliativmedizin – Leben bis zum Tod. *Pädiatrie hautnah* 2002; (7): 324-327.
292. Graf N, Paulussen M, Huf T, Ganslandt T, Stahl J, Jürgens H. Telemedizin in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2002; 214(1): 8-13.
293. Creutzig U, Zimmermann M, Hannemann J, Krämer I, Herold R, Henze G. Qualitätssicherung im Kompetenznetz pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 338-340.
294. Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N et al. Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Onkologe* 2005; 11(10): 1101-1109.
295. Bölling T, Schuck A, Pape H, Rübe C, Meyer FM, Martini C et al. Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: erste Ergebnisse. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 139-145.
296. Calaminus G, Kaatsch P. Positionspapier der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu (Langzeit-)Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 173-178.
297. Benninger-Döring G, Boos J. Arzneimittelentwicklung in der Kinderonkologie. *Klin Pädiatr* 2006; 218(3): 152-156.
298. Butterfass-Bahloul T, Boos J. Arzneimittelsicherheit in der Kinderonkologie: der Beitrag der Therapiestudien zur Pharmakovigilanz. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007; 155(8): 716-723.
299. Müller R, Serogl M, Nauerth U, Schoppe D, Pommerening K, Dittrich HM. THEMPO: a knowledge-based system for therapy planning in pediatric oncology. *Comput Biol Med* 1997; 27(3): 177-200.
300. Knaup P, Merzweiler A, Mludek V, Weber R, Wiedemann T. Pädiatrische Onkologie: rechnerunterstützte Dokumentation und Therapieplanung. *Dtsch Ärztebl/Praxis Computer* 2000; 6: 34.

301. Merzweiler A, Knaup P, Creutzig U, Ehlerding H, Haux R, Mludek V et al. Requirements and design aspects of a data model for a data dictionary in paediatric oncology. *Stud Health Technol Inform* 2000; 77: 696-700.
302. Knaup P, Wiedemann T, Bachert A, Creutzig U, Haux R, Schilling F. Efficiency and safety of chemotherapy plans for children: CATIPO – a nationwide approach. *Artif Intell Med* 2002; 24(3): 229-242.
303. Merzweiler A, Ehlerding H, Creutzig U, Graf N, Hero B, Kaatsch P et al. Terminologiestandardisierung in der Pädiatrischen Onkologie: der Basisdatensatz. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 212-217.
304. Astheimer H. 10 Jahre EDV-gestützte Therapieplanung in einer hämatologisch-onkologischen Kinderkrankenhausabteilung: ein Erfahrungsbericht. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 345-351.
305. Creutzig U, Calaminus G. Vertikale Vernetzung in der pädiatrischen Onkologie: von der Diagnose bis zur Nachsorge. *Onkologie* 2000; 6(9): 814-818.
306. Janssen G, Friedland C, Richter U, Leonhardt H, Göbel U. Ambulante palliativmedizinische Versorgung krebskranker Kinder und ihrer Familien. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 183-188.
307. Bartels U, Hargrave D, Lau L, Esquembre C, Humpl T, Bouffet E. Analyse pädiatrisch neuro-onkologischer Informationen in deutschsprachigen Internetseiten. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 352-357.
308. Müller H. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. *Kinderärztl Prax* 2003; 74(6): 417-419.
309. Müller HL. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter: Vermeidung von Spätkomplikationen. *Pädiatrie hautnah* 2006; 18(2): 75-78.
310. Beisel C. Diagnose Krebs bei Kindern: Vieles wird anders – Veränderungen und Belastungen in Familien. *Kinderkrankenschwester* 2006; 25(3): 105-109.
311. Griessmeier B. Zwischen Himmel und Hölle: Wie Kinder die Extremsituation der Stammzelltransplantation erleben. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 255-257.
312. Häberle H, Schwarz R, Mathes L. Familienorientierte Betreuung bei krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 1997; 46(6): 405-419.
313. Häcker W, Klemm M, Bopple E. Heimatschulbesuche bei krebskranken Schülerinnen und Schülern während und nach der Therapie. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 181-185.

314. Humbold C, Michel M, Wulftange M, Schwarz R. Akzeptanz, Inanspruchnahme und subjektive Bewertung von Sportangeboten in der pädiatrischen Onkologie: das Leipziger Modell. *Kinder- und Jugendmedizin* 2007; 7(3): 155-159.
315. Kopf B. Psychomotorik in der pädiatrischen Onkologie: Angebote für krebskranke Kinder. *Praxis der Psychomotorik* 2005; 30(3): 166-172.
316. Kroll T, Petermann F. Soziale Integrationsförderung als Aufgabe der Rehabilitation in der pädiatrischen Onkologie. *Rehabilitation* 2000; 39(6): 324-337.
317. Kusch M, Labouvie H, Bode U. Aspekte der psychologischen Betreuung in der pädiatrischen Onkologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143(7): 658-668.
318. Kusch M, Labouvie H, Ladisch V, Fleischhack G, Bode U. Structuring psychosocial care in pediatric oncology. *Patient Educ Couns* 2000; 40(3): 231-245.
319. Labouvie H, Hasan C, Bode U. Psychosoziale Nachsorge in der pädiatrischen Onkologie: das Bonner Modell. *Prävention und Rehabilitation* 2002; 14(3): 112-119.
320. Leidig E, Maier S. Positionspapier zur familienorientierten Rehabilitation bei krebskranken Kindern [Online]. 05.2001 [Zugriff: 20.06.2007]. URL: <http://www.agfor.de/pages/positionspapier.pdf>.
321. Leuschner EM, Baumann FT. Sport und Bewegungsförderung in der Kinderonkologie: Erfahrungen aus der Praxis. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2007; 39(3): 131-135.
322. Mundle DR. Vom Umgang mit Sterben, Tod und Trauer. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 252-254.
323. Niebank K, Kroll T, Petermann F, Schwarz B. Der Elternfragebogen zur familienorientierten Rehabilitation/Onkologie (EFR-O): ein Instrument der stationären Qualitätssicherung. *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother* 1995; 43(4): 291-307.
324. Niethammer D. Sterbehilfe und Sterbebegleitung in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2003; 215(3): 166-170.
325. Potthoff H. Kompetenzen stärken, vom Kampf gegen die dunklen Töne: Musiktherapie in der pädiatrischen Onkologie. *Die Schwester, der Pfleger* 2005; 44(2): 92-96.
326. Schreiber-Gollwitzer BM, Schröder HM, Niethammer D. Psychosoziale Begleitung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150(8): 954-965.

327. Thorenz A, Kanth E, Erhardt H. Case-Management in der psychoonkologischen Nachsorge: das Augsburger Modell. *Prävention und Rehabilitation* 2002; 14(3): 120-128.
328. Schreiber-Gollwitzer BM, Schröder HM, Griessmeier B, Labouvie H, Lilienthal S. Quantitative und qualitative Erfassung patientenbezogener psychosozialer Tätigkeiten in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: eine multizentrische Untersuchung im Auftrag der PSAPOH. *Klin Pädiatr* 2003; 215(3): 171-176.
329. Robert-Koch Institut (Ed). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krebs in Deutschland 2003-2004, Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert-Koch Institut; 2008.
330. B.Q.S. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH. Qualität messen und vergleichen [Online]. [Zugriff: 29.10.2008]. URL: <http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2007/grundlagen/methoden>.
331. Geraedts M, Jäckel W, Thomeczek C, Altenhofen L, Birkner B, Blumenstock G et al. Qualitätsindikatoren in Deutschland: Positionspapier des Expertenkreises Qualitätsindikatoren beim Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin. *Z Ärztl Fortbild Qual Gesundheitswes* 2005; 99(4-5): 329-331.
332. McDonald K, Romano P, Davies S, Haberland C, Geppert J, Ku A et al. Measures of pediatric health care quality based on hospital administrative data: the pediatric quality indicators. Rockville: AHRQ; 2006.
333. Lorenz K, Lynn J, Dy S, Hughes R, Mularski RA, Shugarman LR et al. Cancer care quality measures: symptoms and end-of-life care. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2006; 137: 1-77.
334. B.Q.S. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH. Qualitätsindikatoren [Online]. [Zugriff: 06.12.2006]. URL: <http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/>.
335. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2008: myelodysplastisches Syndrome und andere myeloproliferative Erkrankungen [Online]. 18.05.2009 [Zugriff: 15.06.2009]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>.
336. Last JM, Spasoff RA, Harris SS, Thuriaux MC (Ed). *A dictionary of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2001.
337. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Basic epidemiology*. Genf: WHO; 2000.
338. Institut für Krebs epidemiologie e. V. (Ed). *Krebs in Schleswig-Holstein: Inzidenz und Mortalität im Jahr 2001*. Lübeck: Schmidt-Römhild; 2003.

339. Oregon Department of Human Services. Lung cancer in Oregon [Online]. [Zugriff: 28.10.2008]. URL: <http://www.oregon.gov/DHS/ph/cdsummary/2003/ohd5210.pdf>.
340. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2005 [Online]. [Zugriff: 15.06.2007]. URL: www.kinderkrebsregister.de.
341. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) e. V. (Ed). Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken: GEKID; 2006.
342. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S 3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. München: Zuckschwerdt; 2008.
343. Brenner H. Up-to-date survival curves of children with cancer by period analysis. Br J Cancer 2003; 88(11): 1693-1697.
344. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms DO, Schrappe M, Michaelis J. Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. Cancer 2001; 92(7): 1977-1983.
345. Karremann M, Pietsch T, Janssen G, Kramm CM, Wolff JEA. Anaplastic ganglioglioma in children. J Neurooncol 2009; 9(2): 157-163.
346. Karremann M, Butenhoff S, Rausche U, Pietsch T, Wolff JEA, Kramm CM. Pediatric giant cell glioblastoma: new insights into a rare tumor entity [Online]. [Zugriff: 08.06.2009]. URL: <http://neuro-oncology.dukejournals.org;DOI:10.1215/15228517-2008-099>.
347. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, Berthold F, Dopfer R, Gerein V et al. Die Corticosteroid-abhängige Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als Prognosefaktor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter: Therapiestudie ALL-BFM 83. Klin Pädiatr 1986; 199(3): 151-160.
348. Wheeler K, Chessells JM, Bailey CC, Richards SM. Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X. Arch Dis Child 1996; 74(2): 101-107.
349. Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, Bader P, Niethammer D. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. Blood Rev 2004; 18(3): 181-192.
350. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC et al. Death during induction therapy and first remission of a cute leukemia in childhood: the St. Jude experience. Cancer 2004; 101(7): 1677-1684.

351. Kamps WA, Böklerink JPM, Hakvoort-Cammel FG AJ, Veerman AJP, Weening RS, Van Wering ER et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002; 16(6): 1099-1111.
352. Silverman LB, Gelber RD, Kimball Dalton V, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber consortium protocol 91-01. *Blood* 2001; 97(5): 1211-1218.
353. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Willich N, Bamberg M. Die interdisziplinäre Therapie von Ependymomen im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(9): 469-479.
354. Bullinger M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit: Überblick über den Stand der Forschung zu einem neuen Evaluationskriterium in der Medizin. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1997; 47(3-4): 76-91.
355. Schumacher A, Kessler T, Riedel A, Büchner T, Van de Loo J. Lebensqualität und Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1996; 46(11): 385-390.
356. Hensel M, Egerer G, Schneeweiss A, Goldschmidt H, Ho AD. Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 209-217.
357. Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a report from the German Hodgkin lymphoma study group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; 39(15): 2179-2186.
358. Calaminus G, Kiebert G. Studies on health-related quality of life in childhood cancer in the European setting: an overview. *Int J Cancer* 1999; (Suppl 12): 83-86.
359. Felder-Puig R, Frey E, Proksch K, Varni JW, Gadner H, Topf R. Validation of the German version of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy. *Qual Life Res* 2004; 13(1): 223-234.
360. Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland: eine Normstichprobe für Deutschland aus dem Kinder- und Jugendsurvey (KIGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 810-818.
361. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001; 84(3): 205-211.

362. Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Häggström M, Price DA et al. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(4): 557-567.
363. Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand JL, Bodaert N et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg* 2007; 106(Suppl 1): 3-12.
364. Pedreira CC, Stargatt R, Maroulis H, Rosenfeld J, Maixner W, Warne GL et al. Health related quality of life and psychological outcome in patients treated for craniopharyngioma in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(1): 11-13.
365. Calaminus G. Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154(7): 644-649.
366. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U. Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: the influence of reported late effects on health related quality of life. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 152-157.
367. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U. Quality of life in children and adolescents with cancer: first results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 211-215.
368. Felder-Puig R, Frey E, Sonnleithner G, Feeny D, Gadner H, Barr RD et al. German cross-cultural adaptation of the Health Utilities Index and its application to a sample of childhood cancer survivors. *Eur J Pediatr* 2000; 159(4): 283-288.
369. Landolt MA, Vollrath M, Niggli FK, Gnehm HE, Sennhauser FH. Health-related quality of life in children with newly diagnosed cancer: a one year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4(63).
370. Ostgathe C, Nauck F, Klaschik E. Schmerztherapie heute: Stand der Schmerztherapie in Deutschland. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38(4): 312-320.
371. Goldman A, Hewitt M, Collins GS, Childs M, Hain R. Symptoms in children/young people with progressive malignant disease: United Kingdom children's cancer study group/paediatric oncology nurses forum survey *Pediatr* 2006; 117(6): 1179-1186.
372. Reiter-Theil S, Graf-Baumann T, Kutzer K, Müller-Busch HC, Stutzki R, Traue HC et al. Ethic charter of the German society for the study of pain (DGSS). *Schmerz* 2008; 22(2): 191-206.

373. Schmitt C, Theobald S, Fabre N, Kasparian C, Seblain C, Boutard P et al. Standards, options and recommendations for the management of procedure-related pain (lumbar puncture, bone marrow aspiration, biopsy, blood sampling) in children patients with cancer (summary report). *Bull Cancer* 2006; 93(8): 805-811.
374. American Academy of Pediatrics: committee on bioethics and committee on hospital care (Ed). Palliative care for children. *Pediatr* 2000; 106(2): 351-357.
375. Frey E, Gadner H. Krebs im Kindesalter: die Beherrschung der Grundkrankheit – 3. Spätfolgen nach Behandlung onkologischer Erkrankungen im Kindesalter. *Pädiat Prax* 2002; 61(3): 421-433.
376. Gripp S. Wachstumsstörungen nach Radiotherapie im Kindesalter bei Morbus Hodgkin. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1995; 163(6): 536-537.
377. Timme J, Mittler U, Mohnike K, Dörffel W. Einfluss verschiedener Therapieprotokolle auf das Wachstum und die Endgröße von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphom. *Klin Pädiatr* 1995; 207(5): 267-270.
378. Mayer EIE, Wiedenmann SC, König R, Dopfer RE, Ranke MB. Normale Endgrößen, aber Disproportion nach Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie oder eines Non-Hodgkin-Lymphoms im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146(4): 334-339.
379. Fuss M, Poljanc K, Hug EB. Full Scale IQ (FSIQ) changes in children treated with whole brain and partial brain irradiation: a review and analysis. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(12): 573-581.
380. Kortmann RD. Neuropsychologische Spätfolgen nach Ganzhirnbestrahlung wegen ALL im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(2): 128-130.
381. Reddick WE, Shan ZY, Glass JO, Helton S, Xiong X, Wu S et al. Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106(4): 941-949.
382. Raymond-Speden E, Tripp G, Lawrence B, Holdaway D. Intellectual, neuropsychological, and academic functioning in long-term survivors of leukemia. *J Pediatr Psychol* 2000; 25(2): 59-68.
383. Mahone EM, Prahme MC, Ruble K, Mostofsky SH, Schwartz CL. Motor and perceptual timing deficits among survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(8): 918-925.

384. Sack H. Intellektuelle Leistungen von Kindern nach Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1): 50.
385. Bielack SS, Beck JD, Winkler K. Spätfolgen nach Krebsbehandlung im Kindesalter. *Monatsschr Kinderhkd* 1995; 143(7): 649-657.
386. Gerl A. Fertilität nach Chemotherapie. *Münch Med Wochenschr* 1999; 141(9): 107-110.
387. Humpl T, Schramm P, Gutjahr P. Male fertility in long-term survivors of childhood ALL. *Arch Androl* 1999; 43(2): 123-129.
388. von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunorubicin-induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62(2): 200-208.
389. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(6): 955-961.
390. Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(5): 827-834.
391. Langebrake C, Reinhardt D, Ritter J. Minimising the long-term adverse effects of childhood leukaemia therapy. *Drug Safety* 2002; 25(15): 1057-1077.
392. Kremer LCM, Van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13(4): 503-512.
393. Kremer LCM, Van der Pal HJH, Offringa M, Van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 819-829.
394. Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr HG, Bielack S et al. Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter: Nachsorge und Spätfolgen nach erfolgreicher Therapie. *Monatsschr Kinderhkd* 2002; 150(8): 942-953.
395. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99(12): 4257-4264.
396. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, Mertens AC, Mitby P, Friedman D et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer study. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99(4): 300-308.

397. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian study-group since 1978. *Ann Oncol* 1996; 7(Suppl 4): 67-72.
398. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: scientific evidence report [Online]. 2005 [Zugriff: 15.11.2007]. URL: <http://www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/acutepain.pdf>.
399. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Qualität der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag V06-01. 03.08.2007 [Zugriff: 18.08.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/V06-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Version1_0.pdf.
400. Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (BNHO) e. V. Qualitätsbericht der onkologischen Schwerpunktpraxen 2007. Köln: BNHO e. V.; 2007.
401. European Union. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European parliament and of the council of 12th December 2006.
402. European Union. Regulation (EC) No. 1902/2006 of the European parliament and of the council of 20th December 2006.
403. Zylka-Menhorn V. Off-Label-Therapie: Den Schwarzen Peter hat der Arzt. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98(51-52): A3413-A3416.
404. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kostenübernahme von Arzneimitteln in klinischer Studie: erster Antrag erfüllt die geforderten Kriterien [Online]. 28.05.2009 [Zugriff: 08.06.2009]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-90/2009-05-28-AMR-klinische%20Studie.pdf>.
405. Schultz KR, Pullen J, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the pediatric oncology group (POG) and children's oncology group (CCG). *Blood* 2007; 109(3): 926-935.
406. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 2000; 11(3): 263-271.

407. Körholz D, Claviez A, Hasenclever D, Kluge R, Hirsch W, Kamprad F et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 150-156.
408. Davis FG, Malmer BS, Aldape KD, Barnholtz-Sloan JS, Bondy ML, Brännström T et al. Issues of diagnostic review in brain tumor studies: from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(3): 484-489.
409. LaCasce AS, Kho ME, Friedberg JW, Niland JC, Abel GA, Rodriguez MA et al. Comparison of referring and final pathology for patients with non-Hodgkin's lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5107-5112.
410. Teot LA, Sposto R, Khayat A, Qualman S, Reaman G, Parham D. The problems and promise of central pathology review: development of a standardized procedure for the children's oncology group. *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10(3): 199-207.
411. National Quality Measures Clearinghouse. Quality Measures [Online]. [Zugriff: 18.08.2006]. URL: www.qualitymeasures.ahrq.gov.
412. Statistisches Bundesamt (Ed). Gesundheitswesen: Grunddaten der Krankenhäuser 2004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2005. (Fachserie 12 Reihe 6.1.1).
413. Higginson IJ, Thompson M. Children and young people who die from cancer: epidemiology and place of death in England (1995-9). *Br Med J* 2003; 327(7413): 478-479.
414. Hospiz-Stiftung: Kassen verzögern bessere Palliativversorgung [Online]. 19.11.2008 [Zugriff: 21.11.2008]. URL: <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?p=palliativversorgung&src=suche&id=34450>.
415. Schlingensiepen I. Palliativmedizin weiter in der Warteschleife: Um den neuen Anspruch der Versicherten auf eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) flächendeckend umzusetzen, sind einzelvertragliche Lösungen der falsche Weg [Online]. 20.11.2008 [Zugriff: 21.11.2008]. URL: <http://www.aerztezeitung.de/suchen/default.aspx?sid=522102>.
416. Deutsches Kinderkrebsregister. Homepage des deutschen Kinderkrebsregisters [Online]. 09.01.2009 [Zugriff: 26.01.2009]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>.

417. Deutsche Leukämie-Forschungshilfe und Deutsche Kinderkrebsstiftung (Ed). Jahresbericht 2005. Bonn: Deutsche Leukämie-Forschungshilfe und Deutsche Kinderkrebsstiftung; 2006.
418. Deifer Hicks M, Lavender R. Psychosocial practice trends in pediatric oncology. J Pediatr Oncol Nurs 2001; 18(4): 143-153.
419. Spitzenverbände der Krankenkassen. Rahmenvereinbarung der Spitzenverbände der Krankenkassen zu Voraussetzungen, Inhalten und zur Qualität sozialmedizinischer Nachsorgemaßnahmen nach § 43 Abs. 2 SGB V vom 1. Juli 2005 in der Fassung vom 30. Juni 2008 [Online]. [Zugriff: 04.11.2008]. URL: <http://www.bunte-kreise.de/fileadmin/quali-bk/medien/pdfs/rahmenvereinbarung-spitzenverbaende-kk-08-06-30.pdf>.
420. Spitzenverbände der Krankenkassen. Empfehlungen der Spitzenverbände der Krankenkassen zu den Anforderungen an die Leistungserbringer sozialmedizinischer Nachsorgemaßnahmen nach § 132c Abs. 2 SGB V vom 1. Juli 2005 in der Fassung vom 30. Juni 2008 [Online]. URL: http://www.bunte-kreise.de/fileadmin/quali-bk/medien/pdfs/empfehlungen-spitzenverbaende-kk_08-06-30.pdf.
421. Deutsche Rentenversicherung, Spitzenverbände der Krankenkassen. Kriterien der Strukturqualität für die Qualitätssicherung in der stationären medizinischen Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen [Online]. 05.2007 [Zugriff: 13.03.2008]. URL: http://www.qs-reha.de/downloads/QS_KJR_Kriterienliste_Struktur_DRV_GKV.pdf.
422. Mitchell W, Clarke S, Sloper P. Survey of psychosocial support by UK paediatric oncology centres. Arch Dis Child 2005; 90(8): 796-800.
423. Selbmann HK. Qualitätssicherung: Definition der Qualitätssicherung und ihre Systematik. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Ed). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine: eine systematische Einführung. Stuttgart: Schattauer; 2001.

Anhang A: Suchstrategien

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Datum der Recherche: 07.03.2007, Datum der Nachrecherche: 26.03.2008

ID	Hits	Suchformulierung
1	81067	Hodgkin Disease/ or Reed-Sternberg Cells/ or exp Lymphoma, Non-Hodgkin/
2	95916	exp leukemia, lymphocytic/ or exp leukemia, myeloid/
3	709916	(leukemia\$ or leuk?m\$ or cancer\$).ti,ot,ab.
4	13607	(AML or ANLL or Naegeli-Type or AMML).tw.
5	37722	((lymphom\$ or granulom\$ or disease\$ or morbus) adj3 (hodgkin\$ or nonhodgkin\$ or non-hodgkin\$)).ot,ti,ab.
6	813370	or/1-5
7	1073965	(deutsch\$ or German\$).ti, lg, in, ab, sh.
8	1775840	(child or child, preschool or adolescent).sh.
9	758639	(child\$ or boy\$ or girl\$ or teenage\$ or adolescent\$).ti,ab.
10	26721	(kind\$ or jugend\$).ot.
11	1949431	or/8-10
12	5476	6 and 7 and 11
13	2627	limit 12 to yr="1995-2007"

- Ovid Embase

Datum der Recherche: 07.03.2007, Datum der Nachrecherche: 26.03.2008

ID	Hits	Suchformulierung
1	49868	exp hodgkin disease/ or exp nonhodgkin lymphoma/
2	61339	exp acute leukemia/ or exp lymphatic leukemia/ or exp myeloid leukemia/
3	489185	(leukemia\$ or leuk?m\$ or cancer\$).ti,ot,ab.
4	10491	(AML or ANLL or Naegeli-Type or AMML).tw.
5	23391	((lymphom\$ or granulom\$ or disease\$ or morbus) adj3 (hodgkin\$ or nonhodgkin\$ or non-hodgkin\$)).ot,ti,ab.
6	545431	or/1-5
7	633277	(deutsch\$ or German\$).ti,lg,in,ab,sh.
8	648196	exp adolescent/ or exp child/
9	418830	(child\$ or boy\$ or girl\$ or teenage\$ or adolescent\$).ti,ab.
10	8910	(kind\$ or jugend\$).ot.
11	776311	or/8-10
12	2900	6 and 7 and 11
13	2306	limit 12 to yr="1995 - 2007"

- CCmed via Medpilot

Datum der Recherche: 07.03.2007, Datum der Nachrecherche: 26.03.2008

ID	Hits	Suchformulierung
1	22364	(FS="kind*" FS="jugend*" FS="paedi*" FS="pädi*")
2	7475	(FS="leuka*" FS="leukä*" FS="onko*" FS="hämat*" FS="hodgkin*" FS="*hodgkin")
3	326	1 AND 2

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Datum der Recherche: 27.04.2007, Datum der Nachrecherche:26.03.2008

ID	Hits	Suchformulierung
# 1	1088817	(deutsch\$ or German\$).ti, lg, in, ab, sh.
# 2	1794083	(child or child, preschool or adolescent).sh.
# 3	767286	(child\$ or boy\$ or girl\$ or teenage\$ or adolescent\$).ti,ab.
# 4	26983	(kind\$ or jugend\$).ot.
# 5	1969494	or/2-4
#6	213483	exp "Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"/
# 7	567033	(brain or head or hirn).ti,ab,ot.
# 8	737339	exp brain/
# 9	30589	6 and (7 or 8)
# 10	105060	exp Central Nervous System Neoplasms/
# 11	46789	neuroectodermal tumors/ or craniopharyngioma/ or neoplasms, neuroepithelial/ or ganglioneuroma/ or exp glioma/ or neurocytoma/ or neuroectodermal tumors, primitive/ or medulloblastoma/ or pinealoma/
# 12	44500	((brain or head or hirn or cranial or intracranial or kopf or nacken or cerebral or cerebro\$ or Choroid Plexus or Infratentorial or cerebellar or Pineal or Supratentorial or Meningeal or Neuroe#todermal or Neuroepithelial or glial cell) adj3 (tumor\$ or tumour\$ or neoplasm\$ or cancer or krebs or papilloma)).ti,ab,ot.
# 13	8224	(Central Nervous System and (neoplasm\$ or tumor\$ or tumour\$)).ti,ab,ot.
# 14	792	(Pinealocytoma or Pineocytoma or Pineoblastoma or hirn?tumo\$).ti,ab,ot.
# 15	2212	(craniopharyng#om\$ or Kraniopharyng#om\$).ti,ot,ab.
# 16	1694	(Mening#om\$ and malign\$).ti,ab,ot.
# 17	118	(Gangliogliom\$ and malign\$).ti,ab,ot.
# 18	37725	(Gliom\$ or Astrocytom\$ or Glioblastom\$ or Ependymom\$ or Gliosarcom\$ or Medulloblastoma\$ or Oligodendrogliom\$ or Astroblastom\$).ti, ab, ot.
# 19	152375	or/9-18
# 20	2988	1 and 5 and 19
# 21	1256	limit 20 to yr="1995 - 2007"
# 22	1256	from 21 keep 1-1256

- EMBASE
1988 to 2007 Week 17

Datum der Recherche: 27.04.2007, Datum der Nachrecherche: 26.03.2008

ID	Hits	Suchformulierung
# 1	639393	(deutsch\$ or German\$).ti,lg, in, ab, sh.
# 2	655566	exp adolescent/ or exp child/
# 3	424655	(child\$ or boy\$ or girl\$ or teenage\$ or adolescent\$).ti,ab.
# 4	9001	(kind\$ or jugend\$).ot.
# 5	785800	or/2-4
# 6	67143	exp brain tumor/ or exp glioma/ or exp meningioma/ or exp cranial nerve tumor/
# 7	29373	((brain or head or hirn or cranial or intracranial or kopf or nacken or cerebral or cerebro\$ or Choroid Plexus or Infratentorial or cerebellar or Pineal or Supratentorial or Meningeal or Neuroe#todermal or Neuroepithelial or glial cell) adj3 (tumor\$ or tumour\$ or neoplasm\$ or cancer or krebs or papilloma)).ti,ab,ot.
# 8	6085	(Central Nervous System and (neoplasm\$ or tumor\$ or tumour\$)).ti,ab,ot.
# 9	313	(Pinealocytoma or Pineocytoma or Pineoblastoma or hirn?tumo\$).ti,ab,ot.
# 10	1257	(craniopharyng#om\$ or Kraniopharyng#om\$).ti,ot,ab.
# 11	1234	(Mening#om\$ and malign\$).ti,ab,ot.
# 12	101	(Gangliogliom\$ and malign\$).ti,ab,ot.
# 13	27658	(Gliom\$ or Astrocytom\$ or Glioblastom\$ or Ependymom\$ or Gliosarcom\$ or Medulloblastoma\$ or Oligodendrogliom\$ or Astroblastom\$).ti,ab,ot.
# 14	87990	or/6-13
# 15	1367	1 and 5 and 14
# 16	1059	limit 15 to yr="1995 - 2007"

- CCMed via DIMDI

Datum der Recherche: 30.04.2007, Datum der Nachrecherche: 26.03.2008

ID	Hits	Suchformulierung
# 1	410	(((((FT=meningeom* OR FT=astrocytom*) OR FT=kraniopharyngeom*) OR FT=hirntum*) OR FT=pineal*) OR FT=gliom*) OR FT=neuroectermal*) OR FT=glioblast*) OR FT=medulloblast*) OR FT=oligodendroglio*
# 2	10960	((FT=tumo* OR FT=geschwulst*) OR FT=neoplasm*) OR FT=krebs*) OR FT=*karzinom
# 3	2253	FT=hirn* OR FT=*hirn
# 4	51	2 and 3
# 5	15126	((FT=kind* OR FT=jugend*) OR FT=paedi*) OR FT=pädi*
# 6	448	1 or 4
# 7	46	5 and 6

- Cochrane Datenbank

Datum der Recherche: 06.06.2007, Datum der Nachrecherche: 23.07.2008

ID	Hits	Suchformulierung
# 1	734	children, adolescents

- MEDLINE via PubMed

Datum der Recherche zum Endpunkt „therapiebedingte Todesfälle“: 17.09.2008

ID	Hits	Suchformulierung
# 1	2140612	child OR children OR childhood OR boy OR girl OR teenage* OR adolescent*
# 2	600802	"preschool child"
# 3	213826	leukemia OR leukaemia
# 4	178831	myeloi* OR lymphoblastic OR lymphatic
# 5	49881	ALL OR ANLL OR AML OR Naegeli type OR AMML
#6	2180	"treatment related mortality" OR TRM OR "therapy related mortality" OR "therapy related death" OR "treatment related death" OR "infection related death" OR "infection related mortality"
# 7	2140612	#1 OR #2
# 8	315542	#3 OR #4 OR #5
# 9	325	#6 and #7 and #8
# 10	145004	lymphoma* OR „Non-Hodgkin“ OR Non Hodgkin“ OR „nonHodgkin“ OR NHL
# 11	1326	“tumor lysis syndrome” OR “tumour lysis syndrome” OR TLS
# 12	109	#7 AND #10 AND #11

Datum der Recherche zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“: 10.09.2008

ID	Hits	Suchformulierung
#1	2009839	child OR "preschool child" Or adolescent*
#2	2137129	child OR children OR childhood OR boy OR girl OR adolescent OR teenage*
#3	494012	"health related quality of life" OR "quality of life" OR ability
#4	3791	craniopharyngeoma OR craniopharyng* OR kraniopharyng*
#5	549	"Fertigkeitenskala Münster Heidelberg" OR "Fertigkeitenskala Munster Heidelberg" OR FMH
#6	2140073	#1 OR #2
#7	494531	#3 OR #5
#8	88	#6 AND #4 AND #7

Datum der Recherche zum Endpunkt „Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie“ (Kardiotoxizität): 16.09.2008

ID	Hits	Suchformulierung
#1	2140073	child OR children OR childhood OR boy OR girl OR teenage* OR adolescent*
#2	1361471	child OR "preschool child"
#3	213804	leukemia OR leukaemia
#4	13662	AML OR ANNL OR Naegeli-Type OR AMML
#5	70560	myeloi*
#6	1041265	heart OR cardi*
#7	44321	anthracyclin* OR daunorubicin OR idarubicin
#8	402896	cardiotoxic* OR toxic OR damage
#9	2140073	#1 OR #2
#10	229014	#3 OR #4 OR #5
#11	2540	#6 AND #7 AND #8
#12	104	#9 AND #10 AND #11

Datum der Recherche zum Endpunkt „Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie“ (neuropsychologische Folgen): 17.09.2008

ID	Hits	Suchformulierung
#1	2140612	child OR children OR childhood OR boy OR girl OR teenage* OR adolescent*
#2	600802	„preschool child“
#3	213826	leukemia OR leukaemia
#4	178831	myeloi* OR lymphoblastic OR lymphatic
#5	49881	ALL OR ANLL OR AML OR Naegeli type OR AMML
#6	368579	longterm OR long-term OR „late effect*“
#7	1194064	„central nervous system“ OR CNS OR brain
#8	94585	intelligence OR neuropsycholog*
#9	2140612	#1 OR #2
#10	315542	#3 OR #4 OR #5
#11	89	#9 AND #10 AND #6 AND #7 AND #8

Datum der Recherche zum Endpunkt „Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie“ (Rückfälle): 15.09.2008

Filter: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, English, French, German, All Child.: 0-18 years

ID	Hits	Suchformulierung
#1	2140986	child OR children OR childhood OR boy OR girl OR teenage* OR adolescent*
#2	600875	„preschool child“
#3	213854	leukemia OR leukaemia
#4	178864	myeloi* OR lymphoblastic OR lymphatic
#5	389557	recurren* OR relapse*
#6	2140986	#1 OR #2
#7	314729	#3 OR #4
#8	9657	#5 AND #6 AND #7
#9	77989	#3 AND #4
#10	5994	#6 AND #5 AND #9
#11	1761178	incidence OR frequenc*
#12	2183	#10 AND #11
#13	573	#10 AND #11 Limits: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, English, French, German, All Child.: 0-18 years

Datum der Recherche zum Endpunkt „Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie“ (Zweitmalignome): 18.09.2008

ID	Hits	Suchformulierung
#1	2140986	child OR children OR childhood OR boy OR girl OR teenage* OR adolescent*
#2	600875	„preschool child“
#3	28323	(leukemia OR leukaemia) AND (lymphoblastic OR lymphatic)
#4	139722	„Hodgkin’s disease“ OR Reed-Sternberg Cells“ OR „Hodgkin’s lymphoma“ OR HD OR „Morbus Hodgkin“
#5	2192162	cancer
#6	11322	#1 OR #2
#7	2294027	#3 OR #4 OR #5
#8	9965	„second malignancy“ OR „second tumor“ OR „second tumour“ OR „second primary“ OR „second neoplasm“ OR „second neoplasia“
#9	1369460	incidence OR „incidence rate“ OR „cumulative incidence“
#10	9	#6 AND #7 AND #8 AND #9
#11	2971	„childhood cancer“
#12	107	#8 AND #9 AND #11

Datum der Recherche zum Endpunkt „besondere Merkmale der Strukturqualität“: 15.09.2008

ID	Hits	Suchformulierung
#1	370844	pediatric* OR paediatric
#2	221342	oncology OR hematology OR haematology OR hemato-oncology OR haemato-oncology
#3	1328636	„health care service“ OR service OR care
#4	1795349	organiz* OR organis* OR struct*
#5	378	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Datum der Recherche zum Endpunkt „strukturelle Voraussetzungen zu psychosozialen Unterstützungsangeboten und Rehabilitation“: 15.09.2008

ID	Hits	Suchformulierung
#1	370844	pediatric* OR paediatric
#2	221342	oncology OR hematology OR haematology OR hemato-oncology OR haemato-oncology
#3	1328636	„health care service“ OR service OR care
#4	1795349	organiz* OR organis* OR struct*
#5	378	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#6	40797	psychosocial
#7	28	#5 AND #6

Anhang B: Suchstrategie zur Recherche nach Leitlinien und Empfehlungen der Tumorzentren

- Leitlinien.de

Folgende Suchbegriffe wurden für die Recherche in der Leitliniendatenbank „leitlinien.de“ verwendet:

- akute lymphatische Leukämie
- akute myeloische Leukämie
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Morbus Hodgkin
- akute Leukämie
- Hirntumoren

Die folgenden Fachbereiche dieser Datenbank wurden manuell durchsucht:

- Kinderheilkunde
- pädiatrische Hämato-Onkologie
- Onkologie
- Rehabilitation
- Schmerzen
- g-i-n.net

Folgende Suchbegriffe wurden für die Recherche in der Leitliniendatenbank g-i-n.net verwendet:

- Leukemia
- Lymphoma
- Brain tumor
- Hogkin
- Children
- adolescent
- pain
- AWMF
- Germany
- Kinder und Jugendliche
- Rehabilitation
- Deutsche Tumorzentren

Die Internetseiten folgender Tumorzentren wurden manuell durchsucht:

- Ost-Brandenburgisches Tumorzentrum Bad Saarow e. V.
- Tumorzentrum Aachen
- Tumorzentrum Anhalt
- Tumorzentrum Augsburg
- Tumorzentrum Berlin e. V.
- Tumorzentrum Bonn e. V.
- Tumorzentrum des Landes Brandenburg
- Tumorzentrum Bremen e. V.
- Tumorzentrum Chemnitz

Die Internetseiten folgender Tumorzentren wurden manuell durchsucht (Fortsetzung):

- Tumorzentrum Cottbus
- Tumorzentrum Dresden
- Tumorzentrum Düsseldorf
- Tumorzentrum Erfurt e. V.
- Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg
- Tumorzentrum Essen e. V.
- Tumorzentrum Frankfurt / Main e. V.
- Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer Freiburg
- Tumorzentrum Gera e. V.
- Tumorzentrum Göttingen
- Tumorzentrum Greifswald e. V.
- Tumorzentrum Halle e. V.
- Tumorzentrum Hamburg / Hamburgische Krebsgesellschaft
- Tumorzentrum Hannover
- Tumorzentrum Heidelberg / Mannheim
- Tumorzentrum Homburg e. V. / Saar
- Tumorzentrum Jena e. V.
- Tumorzentrum Kiel
- Tumorzentrum Köln
- Tumorzentrum Leipzig e. V.
- Tumorzentrum Magdeburg e. V.
- Tumorzentrum Marburg / Comprehensive Cancer Center Marburg
- Tumorzentrum München

Die Internetseiten folgender Tumorzentren wurden manuell durchsucht (Fortsetzung):

- Tumorzentrum Münster e. V.
- Tumorzentrum Oldenburg e. V.
- Tumorzentrum Ostsachsen e. V.
- Tumorzentrum Regensburg e. V.
- Tumorzentrum Rostock
- Tumorzentrum Schwerin-Westmecklenburg
- Tumorzentrum Stuttgart
- Tumorzentrum Süd-Ost Niedersachsen
- Tumorzentrum Suhl
- Tumorzentrum Ulm e. V.
- Tumorzentrum Wiesbaden
- Tumorzentrum Würzburg
- Tumorzentrum Zwickau
- Interdisziplinäres Onkologisches Zentrum Mittelhessen

Die Links folgender Tumorzentren waren zum Zeitpunkt der Nachrecherche nicht mehr aktiv:

- Tumorzentrum Stuttgart
- Interdisziplinäres Onkologisches Zentrum Mittelhessen

Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt (nicht Zielpopulation²⁷)

1. Dauer der Einlagerung autologer Blutstammzellprodukte von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen. Stellungnahme der pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (Päd-AG-KPT) und der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Klin Pädiatr* 2005;217(6): 371-373.
2. Krebstherapie und Kinderwunsch. *Forum komplementäre Onkologie und Forum Immunologie* 2001(2): 31.
3. Pädiatrische Onkologie: Operationsvorbereitung am Computer. *Tumor Diagnostik & Therapie* 2005(6): 234.
4. Adamek HE, Maier M, Benz C, Huber T, Schilling D, Riemann JF. Schwerwiegende Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie: neunjährige Erfahrung bei 747 Untersuchungen. *Med Klin* 1996; 91(11): 694-697.
5. Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P. Successful ambulatory treatment of Hodgkin's disease in Iranian children based on German-Austrian DAL-HD 85-90: single institutional results. *Ann Oncol* 2005; 16(12): 1936-1940.
6. Allemani C, Sant M, de Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, Oberaigner W et al. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer* 2006; 107(2): 352-360.
7. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: results of a Spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 172-183.
8. Antoniadis G, Engelhardt M, Börm W, Richter HP, Rath SA. Spinale intramedulläre Tumoren: Wann ist die operative Behandlung angezeigt? *Nervenarzt* 2005; 76(2): 186-192.

²⁷ Dieser Ausschlussgrund wurde gewählt, wenn es sich um Patienten mit anderen Krankheitsbildern handelte und / oder das Alter der Patienten der im Berichtsplan vorgesehene Altersgruppe nicht entsprach. Auch wenn die pädiatrisch-onkologischen Patienten offensichtlich im Ausland behandelt worden waren, sodass hier zur Qualität der pädiatrisch-onkologisch-hämatologischen Versorgung in Deutschland keine Aussagen gemacht werden konnten, wurden die Publikationen ausgeschlossen.

9. Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS). Prinzipien der onkologischen Rehabilitation. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/2005, Entwicklungsstufe S1+IDA [Online]. 10.2001 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II-na/032-005.htm>.
10. Arbeitsgemeinschaft supportive Therapie des Tumorzentrums Ulm (Ed). Leitlinien: supportive Therapie. Ulm: Tumorzentrum Ulm; 1999.
11. Arico M, Conter V, Valsecchi MG, Rizzari C, Pinta Boccalatte MF, Barisone E et al. Treatment reduction in highly selected standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: the AIEOP ALL-9501 study. *Haematologica* 2005; 90(9): 1186-1191.
12. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342(14): 998-1006.
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Ed). AVP Arzneiverordnung in der Praxis: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Tumorschmerzen. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 2007.
14. Asgari S, Engelhorn T, Brondics A, Sandalcioglu IE, Stolke D. Transcortical or transcallosal approach to ventricle-associated lesions: a clinical study on the prognostic role of surgical approach. *Neurosurg Rev* 2003; 26(3): 192-197.
15. Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, Robson A, Cerroni L, Massone C et al. CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the cutaneous lymphoma project group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60(9): 981-989.
16. Atta J, Martin H, Bruecher J, Elsner S, Wassmann B, Rode C et al. Residual leukemia and immunomagnetic bead purging in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(3): 541-548.
17. Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, Urban C, Fink FM, Reiter A et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian cooperative study group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(1): 70-76.
18. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, Wiesbauer P, Schrappe M, Gadner H. Mediastinal mass in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: significance and therapy response. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 558-565.

19. Aydin H, Sillenbergl I, von Lieven H. Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(8): 424-431.
20. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C, Haferlach T. Further correlations of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in de novo acute myeloid leukemia: a study on 2235 patients. *Ann Hematol* 2005; 84(12): 785-791.
21. Bader P, Beck J, Frey A, Schlegel PG, Hebarth H, Handgretinger R et al. Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with acute leukemias allows the prediction of relapse after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(5): 487-495.
22. Bader P, Klingebiel T, Schaudt A, Theurer-Mainka U, Handgretinger R, Lang P et al. Prevention of relapse in pediatric patients with acute leukemias and MDS after allogeneic SCT by early immunotherapy initiated on the basis of increasing mixed chimerism: a single center experience of 12 children. *Leukemia* 1999; 13(12): 2079-2086.
23. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma: SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25(3): 166-178.
24. Baldauf J, Oertel J, Gaab MR, Schroeder HWS. Endoscopic third ventriculostomy in children younger than 2 years of age. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(6): 623-626.
25. Ballauff A, Krahe J, Jansen B, Ross RS, Roggendorf H, Havers W. Chronic liver disease after treatment of malignancies in children. *Klin Pädiatr* 1999; 211(2): 49-52.
26. Bartylla K, Hagen T, Waziri A, Moringlane JR. CT-Angiographie in der Planung stereotaktischer Biopsien. *Radiologe* 1996; 36(11): 867-871.
27. Bassiouni H, Hunold A, Asgari S, Stolke D. Tentorial meningiomas: clinical results in 81 patients treated microsurgically. *Neurosurgery* 2004; 55(1): 108-118.

28. Beck JF, Klingebiel T, Kreyenberg H, Schaudt A, Wölle W, Niethammer D et al. Rezidivprophylaxe bei Kindern mit ALL, AML und MDS nach allogener Stammzelltransplantation durch interventionelle Immuntherapie im kritischen Stadium eines ansteigenden gemischten Chimärismus. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 201-205.
29. Becker G, Jeremic B, Pitz S, Buchgeister M, Wilhelm H, Schiefer U et al. Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5): 1422-1429.
30. Becker G, Kocher M, Kortmann R, Paulsen F, Jeremic B, Müller R et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(4): 173-186.
31. Beelen DW, Ottinger HD, Ferencik S, Elmaagacli AH, Peceny R, Trenchel R et al. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term antileukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias. *Blood* 2005; 105(6): 2594-2600.
32. Behre G, Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Paaz U, Wilhelm M et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998; 76(2): 73-80.
33. Behrendt H, Charrin C, Gibbons B, Harrison CJ, Hawkins JM, Heerema NA et al. Dicentric (9;12) in acute lymphocytic leukemia and other hematological malignancies: report from a dic(9;12) study group. *Leukemia* 1995; 9(1): 102-106.
34. Bergmann L, Karakas T, Knuth A, Lautenschläger G, Mitrou PS, Hoelzer D. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after combined chemotherapy in high-grade non-Hodgkin's lymphoma: a randomised pilot study. *Eur J Cancer* 1995; 31A(13-14): 2164-2168.
35. Bergmann L, Karakas T, Lautenschläger G, Jäger E, Knuth A, Mitrou PS et al. Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) in high-grade non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1995; 6(10): 1019-1024.
36. Berlis A, Vesper J, Ostertag C. Stent placement for intracranial cysts by combined stereotactic/endoscopic surgery. *Neurosurgery* 2006; 59(4 Suppl 2): ONS474-ONS480.

37. Beutel ME, Hinz A, Albani C, Brähler E. Fatigue assessment questionnaire: standardization of a cancer-specific instrument based on the general population. *Oncology* 2006; 70(5): 351-357.
38. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, de Lorenzo P, Arico M, Basso G et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; 91(4): 534-537.
39. Blau HJ. Onkologische Nachsorge in der integrativen Mutter- und Kind-Kur. *Phys Rehab Kur Med* 2000; 10(3): 102-105.
40. Blau IW, Schmidt-Hieber M, Basara N, Hopfenmüller W, Bischoff M, Günzelmann S et al. Long-term follow-up of peripheral blood stem cell transplantation from mismatched related and unrelated donors. *Clin Transplant* 2007; 21(1): 110-116.
41. Böhme A, Just-Nuebling G, Bergmann L, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Itraconazole for prophylaxis of systemic mycoses in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(6): 953-961.
42. Bokemeyer C, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Mayer F, Kanz L. UFT/calcium folinate plus weekly paclitaxel for solid tumors. *Oncology (Huntington)* 1999; 13(7 Suppl 3): 106-111.
43. Bokemeyer C, Köhrmann O, Tischler J, Weissbach L, Räth U, Haupt A et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1996; 7(10): 1015-1021.
44. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC, Gahn B, Huls MH, Rousseau A et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus+ Hodgkin's disease. *J Exp Med* 2004; 200(12): 1623-1633.
45. Brämswig JH, Schlösser H, Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1995; 43(4): 126-128.
46. Bredel M, Pollack IF, Hamilton RL, Birner P, Hainfellner JA, Zentner J. DNA topoisomerase IIa predicts progression-free and overall survival in pediatric malignant non-brainstem gliomas. *Int J Cancer* 2002; 99(6): 817-820.
47. Brennan BMD, Rahim A, Blum WF, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(2): 163-169.

48. Brennan P, Scelo G, Hemminki K, Mellekjær L, Tracey E, Andersen A et al. Second primary cancers among 109 000 cases of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2005; 93(1): 159-166.
49. Brenner H, Coebergh JW, Parkin DM, Izarzugaza I, Clavel J, Arndt V et al. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: leukaemias and lymphomas. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1569-1577.
50. Brenner H, Steliarova-Foucher E, Arndt V. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: methodology and application to all forms of cancer combined. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1561-1568.
51. Buchmann I, Bunjes D, Kotzerke J, Martin H, Glatting G, Seitz U et al. Myeloablative radioimmunotherapy with Re-188-anti-CD66-antibody for conditioning of high-risk leukemia patients prior to stem cell transplantation: biodistribution, biokinetics and immediate toxicities. *Cancer Biother Radiopharm* 2002; 17(2): 151-163.
52. Bunjes D, Buchmann I, Duncker C, Seitz U, Kotzerke J, Wiesneth M et al. Rhenium 188-labeled anti-CD66 (a, b, c, e) monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase I-II study. *Blood* 2001; 98(3): 565-572.
53. Bunjes D, Hertenstein B, Wiesneth M, Stefanic M, Novotny J, Duncker C et al. In vivo/ex vivo T cell depletion reduces the morbidity of allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute leukaemias in first remission without increasing the risk of treatment failure: comparison with cyclosporin/methotrexate. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(4): 563-568.
54. Bunjes D. 188Re-labeled anti-CD66 monoclonal antibody in stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(11): 2125-2131.
55. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U. Quality of life in children and adolescents with cancer: first results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 211-215.
56. Carde P, Koscielny S, Franklin J, Axdorph U, Raemaekers J, Diehl V et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl 1): 86-91.

57. Cario G, Skokowa J, Wang Z, Bucan V, Zeidler C, Stanulla M et al. Heterogeneous expression pattern of pro- and anti-apoptotic factors in myeloid progenitor cells of patients with severe congenital neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 2005; 129: 275-278.
58. Carvalho GA, Matthies C, Tatagiba M, Eghbal R, Samii M. Impact of computed tomographic and magnetic resonance imaging findings on surgical outcome in petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2000; 47(6): 1287-1295.
59. Chantada GL, Felice MS, Zubizarreta PA, Diaz L, Gallo G, Sackmann-Muriel F. Results of a BFM-based protocol for the treatment of childhood B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(5): 333-341.
60. Charalampaki P, Filippi R, Welschehold S, Perneczky A. Endoscope-assisted removal of colloid cysts of the third ventricle. *Neurosurg Rev* 2006; 29(1): 72-79.
61. Charalampaki P, Filippi R, Welschehold S, Conrad J, Perneczky A. Tumors of the lateral and third ventricle: removal under endoscope-assisted keyhole conditions. *Neurosurgery* 2005; 57(4 Suppl): 302-311.
62. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 123(3): 396-405.
63. Clemens MR, Waladkhani AR, Bublitz K, Ehninger G, Gey KF. Supplementation with antioxidants prior to bone marrow transplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109(19): 771-776.
64. Coebergh JW, Pastore G, Gatta G, Corazziari I, Kamps W. Variation in survival of European children with acute lymphoblastic leukaemia, diagnosed in 1978-1992: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37(6): 687-694.
65. Colbow S, Langanke B, Teuber U. Erstdiagnose maligner Lymphome bei Manifestation in der Mundhöhle und Umgebung. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1997; 1(1): 53-56.
66. Combs SE, Thilmann C, Huber PE, Hoess A, Debus J, Schulz-Ertner D. Achievement of long-term local control in patients with craniopharyngiomas using high precision stereotactic radiotherapy. *Cancer* 2007; 109(11): 2308-2314.
67. Combs SE, Heeger S, Haselmann R, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Treatment of primary glioblastoma multiforme with cetuximab, radiotherapy and temozolomide (GERT)-phase I/II trial: study protocol. *BMC Cancer* 2006; 6: 133.

68. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Precision radiotherapy for hemangiopericytomas of the central nervous system. *Cancer* 2005; 104(11): 2457-2465.
69. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8863-8869.
70. Cometta A, Kern WV, de Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37(3): 382-389.
71. Cornely OA, Bethe U, Breur K, Schütt-Gerowitt H, Salzberger B, Schrappe M et al. A randomized monocentric trial in febrile neutropenic patients: ceftriaxone and gentamicin vs cefepime and gentamicin. *Ann Hematol* 2002; 81(1): 37-43.
72. Cornely OA, Bethe U, Salzberger B, Franzen C, Hartmann P, Steinmetz T et al. Randomized controlled monocentric comparison of once daily ceftriaxone with tobramycin and cefotaxime three times daily with tobramycin in neutropenic fever. *Ann Hematol* 2001; 80(2): 103-108.
73. Cornely OA, Karthaus M, Wolf HH, Kämpfe D, Jürgens H, Wilhelm M. Neue Ansätze zur Behandlung febriler Episoden neutropenischer Krebspatienten: empirische stationäre und ambulante Therapie febriler Neutropenien mit Ceftriaxon. *Zeitschr antimikr antineoplast Chemother* 1997; 15(2-3): 116-119.
74. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 348-359.
75. Cosset JM, Ferme C, Henry-Amar M, Carde P. The role of radiotherapy for limited stage Hodgkin's disease in 1999: limitations and perspectives. *Cancer Radiother* 1999; 3(2): 112-118.
76. Creutzig U, Baumann M. Spontaneous remission in neonates with Down's syndrome and acute myelogenous leukemia: transient myeloproliferative disease. *Onkologie* 1998; 21(3): 184-188.
77. Creutzig U, Bender-Goetze C, Ritter J, Zimmermann M, Stollmann-Gibbels B, Körholz D et al. The role of intensive AML-specific therapy in treatment of children with RAEB and RAEB-t. *Leukemia* 1998; 12(5): 652-659.

78. Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Elmlinger MW, Ranke MB, Kelnar CJH et al. Effects of a third intensification block of chemotherapy on bone and collagen turnover, insulin-like growth factor I, its binding proteins and short-term growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35(6): 960-967.
79. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336(13): 897-904.
80. Dahlke J, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 155-163.
81. de Vleeschouwer S, Fieuws S, Rutkowski S, Van Calenbergh F, Van Loon J, Goffin J et al. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 3098-3104.
82. de Vries A, Munzenrider JE, Hedley-Whyte T, Hug EB. Die Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung maligner Meningeome. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(2): 62-67.
83. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12(1): 29-37.
84. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3547-3553.
85. Dehghani F, Schachenmayr W, Laun A, Korf HW. Prognostic implication of histopathological, immunohistochemical and clinical features of oligodendrogliomas: a study of 89 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998; 95(5): 493-504.
86. Denschlag D, Runnebaum IB, Keck C, Gitsch G. Erhalt der ovariellen Funktion bei jungen onkologischen Patientinnen mit drohender Infertilität unter Radio-Chemotherapie: eine kritische Übersicht. *Geburtsh Frauenhkl* 2006; 66(3): 252-257.
87. Deutsch M, Thomas PRM, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P et al. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24(4): 167-177.

88. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Pflegende Angehörige. AWMF-Leitlinien-Register Nr.053/006 [Online]. 01.03.2005 [Zugriff: 15.11.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/053-006.htm>.
89. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin/ESPEN. Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. AWMF-Leitlinienregister Nr. 073/006e [Online]. 04.2006 [Zugriff: 15.11.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/073-006e.htm>.
90. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin/ESPEN. Guidelines on enteral nutrition: intensive care. AWMF-Leitlinienregister Nr. 073/004e [Online]. 04.2006 [Zugriff: 15.11.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/073-004e.htm>.
91. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 1998; 16(12): 3810-3821.
92. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(Suppl 5): S67-S71.
93. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386-2395.
94. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Lathan B, Hasenclever D, Pfreundschuh M et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 143-148.
95. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J. Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol* 1997; 8(12): 1251-1255.
96. Dippel E, Gellrich S, Klemke C, Goerdts S, Sterry W. Kutane T-Zell-Lymphome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1(12): 965-982.
97. Ditschkowski M, Eimaagacli AH, Trenchel R, Peceny R, Koldehoff M, Schulte C et al. T-cell depletion prevents from bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with related donors. *Haematologica* 2007; 92(4): 558-561.

98. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Pädiatr* 2003; 215(3): 139-145.
99. Dörr W, Herrmann T. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies: treatment-related parameters. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(7): 357-362.
100. Dreger P, von Neuhoff N, Kuse R, Sonnen R, Glass B, Uharek L et al. Sequential high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for treatment of mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1997; 8(4): 401-403.
101. Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1702-1708.
102. Duell T, Van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socie G, Apperley JF et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 126(3): 184-192.
103. Dühmke E, Diehl V, Loeffler M, Mueller RP, Ruehl U, Willich N et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(2): 305-310.
104. Eich HT, Staar S, Gossmann A, Engert A, Franklin J, Sieber M et al. The HD12 panel of the German Hodgkin lymphoma study group (GHSG): a quality assurance program based on a multidisciplinary panel reviewing all patients' imaging. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(3): 279-284.
105. Elmaagacli AH, Beelen DW, Trenn G, Schmidt O, Nahler M, Schaefer UW. Induction of a graft-versus-leukemia reaction by cyclosporin A withdrawal as immunotherapy for leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(8): 771-777.
106. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, Gerhartz HH, Meusers P, Siegert W et al. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood* 1997; 89(7): 2291-2297.

107. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(23): 3495-3502.
108. Engert A, Herbrecht R, Santoro A, Zinzani PL, Gorbachevsky I. EXTEND PIX301: a phase III randomized trial of pixantrone versus other chemotherapeutic agents as third-line monotherapy in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7(2): 152-154.
109. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3601-3608.
110. Entezami A, Kullmer U, Lange S, Münstedt K. Ärzte und unkonventionelle Heilmethoden in der Onkologie. *Pädiat Prax* 2000; 3: 521-527.
111. Erker CG, Steins MB, Fischer R, Kienast J, Berdel WE, Sibrowski W et al. The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 2005; 45(8): 1382-1390.
112. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 1999; 90(2): 237-250.
113. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia* 2001; 17(1): 1-18.
114. Faria SL, Vassallo J, Cosset JM, Brandalise SR. Childhood Hodgkin's disease in Campinas, Brazil. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(2): 90-94.
115. Felder-Puig R, di Gallo A, Waldenmair M, Norden P, Winter A, Gadner H et al. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal multi-center study. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(2): 119-126.
116. Felder-Puig R, Frey E, Proksch K, Varni JW, Gadner H, Topf R. Validation of the German version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy. *Qual Life Res* 2004; 13(1): 223-234.

117. Felder-Puig R, Frey E, Sonnleithner G, Feeny D, Gadner H, Barr RD et al. German cross-cultural adaptation of the Health Utilities Index and its application to a sample of childhood cancer survivors. *Eur J Pediatr* 2000; 159(4): 283-288.
118. Felder-Puig R, Peters C, Matthes-Martin S, Lamche M, Felsberger C, Gadner H et al. Psychosocial adjustment of pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(1): 75-80.
119. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas: results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(1): 109-113.
120. Feldmann HJ, Grosu AL, Weber W, Bartenstein P, Gross M, Schwaiger M et al. The value of iodine-123-alpha-methyl-L-tyrosine single-photon emission tomography for the treatment planning of malignant gliomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 37-42.
121. Fels LM, Bokemeyer C, Van Rhee J, Schmoll HJ, Stolte H. Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology* 1996; 53(1): 73-78.
122. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46(4): 409-413.
123. Feuchtinger T, Richard C, Pfeiffer M, Neuhäuser F, Lücke J, Handgretinger R et al. Adenoviral infections after transplantation of positive selected stem cells from haploidentical donors in children: an update. *Klin Pädiatr* 2005; 217(6): 339-344.
124. Flasshove M, Meusers P, Schutte J, Noppeney R, Beelen DW, Sohrab S et al. Long-term survival after induction therapy with idarubicin and cytosine arabinoside for de novo acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2000; 79(10): 533-542.
125. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(6): 841-853.
126. Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C et al. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9(5): 372-379.

127. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999; 85(4): 988-997.
128. Frick E, Borasio GD, Zehentner H, Fischer N, Bumeder I. Individual quality of life of patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Psychooncology* 2004; 13(2): 116-124.
129. Gadner H. Gibt es einen evidenzbasierten Vorteil der autologen Stammzelltransplantation bei Kindern mit soliden Tumoren? *Onkologie* 2002; 25(3): 278-281.
130. Gaertner J, Elsner F, Pollmann-Dahmen K, Radbruch L, Sabatowski R. Electronic pain diary: a randomized crossover study. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(3): 259-267.
131. Gale RP, Horowitz MM, Rees JKH, Gray RG, Oken MM, Estey EH et al. Chemotherapy versus transplants for acute myelogenous leukemia in second remission. *Leukemia* 1996; 10(1): 13-19.
132. Gallardo D, Perez-Garcia A, de la Camara R, Iriondo A, Jimenez-Velasco A, Torres A et al. Clinical outcome after sex-mismatched allogeneic stem cell transplantation from human lymphocyte antigen-identical sibling donors: influence of stem cell source. *Leukemia* 2006; 20(8): 1461-1464.
133. Garderet L, Labopin M, Gorin NC, Polge E, Fouillard L, Ehninger GE et al. Patients with acute lymphoblastic leukemia allografted with a matched unrelated donor may have a lower survival with a peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(1): 23-29.
134. George DH, Scheithauer BW, Aker FV, Kurtin PJ, Burger PC, Cameselle-Teijeiro J et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the central nervous system: prognostic effect of ALK-1 expression. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(4): 487-493.
135. Giese A, Kucinski T, Knopp U, Goldbrunner R, Hamel W, Mehdorn HM et al. Pattern of recurrence following local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) implants in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2004; 66(3): 351-360.
136. Glaus A, Müller S. Messung der Müdigkeit bei Krebskranken im deutschen Sprachraum: die Entwicklung des Fatigue Assessment Questionnaires. *Pflege* 2001; 14(3): 161-170.

137. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Koch S, Teske C, Harms D. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klin Pädiatr* 2006; 218(6): 309-314.
138. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Pietsch T, Löning T, Kortmann RD et al. Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen: Therapiestrategien in Abhängigkeit von Prognosefaktoren. *Onkologe* 2005; 11(10): 1065-1076.
139. Goldbeck L, Braun J, Storck M, Tönnessen D, Weyhreter H, Debatin KM. Adaptation von Eltern an eine chronische Krankheit ihres Kindes nach Diagnosestellung. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2001; 51(2): 62-67.
140. Gorschlüter M, Hahn C, Ziske C, Mey U, Schöttker B, Molitor E et al. Low frequency of enteric infections by Salmonella, Shigella, Yersinia and Campylobacter in patients with acute leukemia. *Infection* 2002; 30(1): 22-25.
141. Grabenbauer GG, Beck JD, Erhardt J, Seegenschmiedt MH, Seyer H, Thierauf P et al. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma: impact of radiation quality on treatment outcome. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(1): 73-77.
142. Grabenbauer GG, Buchfelder M, Schrell U, Fahlbusch R, Sauer R, Staab HJ. Topotecan as a 21-day continuous infusion with accelerated 3D-conformal radiation therapy for patients with glioblastoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 364-368.
143. Grabenbauer GG, Schuchardt U, Buchfelder M, Rödel CM, Gusek G, Marx M et al. Radiation therapy of optico-hypothalamic gliomas (OHG): radiographic response, vision and late toxicity. *Radiother Oncol* 2000; 54(3): 239-245.
144. Graf Finckenstein F, Zabelina T, Dürken M, Dahlke J, Kröger N, Janka-Schaub G et al. Hämatopoetische Stammzelltransplantation vom Fremdspender bei Kindern: niedrige Toxizität durch GvHD-Prophylaxe mit CSA, MIX, Metronidazol, iv-Immunglobulin und ATG. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 206-211.
145. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(9): 757-769.
146. Grigull L, Beilken A, Schrappe M, Das A, Luecke T, Sander A et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3): 265-269.

147. Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. Epidemiology, management and long-term survival. *Mycoses* 1999; 42(7-8): 431-442.
148. Grosu AL, Feldmann HJ, Albrecht C, Kneschaurek P, Wehrmann R, Gross MW et al. 3-dimensional irradiation planning in brain tumors: the advantages of the method and the clinical results. *Strahlenther Onkol* 1998; 174(1): 7-13.
149. Grube M. Compliance and coping potential of cancer patients treated in liaison-consultation psychiatry. *Int J Psychiatry Med* 2006; 36(2): 211-229.
150. Grulke N, Bailer H, Tschuschke V, Bunjes D, Arnold R, Denzinger R et al. Defence mechanisms in patients with leukaemia undergoing bone marrow transplantation. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2001; 3(3): 5-18.
151. Grützner S, Aydemir Ü, Schmidt M, Hölzel D, Hiller E, Munker R. Risk of basal cell carcinoma after Hodgkin's disease. *Onkologie* 2000; 23(2): 169-171.
152. Haaf HG. Ergebnisse zur Wirksamkeit der Rehabilitation. *Rehabilitation* 2005; 44(5): 259-276.
153. Haase R, Mathony U, Lieser U, Nagel F, Sitka U, Burdach S. Die wachsende Bedeutung der pädiatrischen Intensivstation in der Behandlung onkologischer Patienten: Erfahrungen über 7 Jahre. *Klin Pädiatr* 2003; 215(4): 234-40.
154. Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Kern W, Schnittger S et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML cooperative group studies. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 256-265.
155. Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, Von Stackelberg A, Barth A, zur Stadt U et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of isolated and its possible clinical implications, a collaborative study of the resistant disease committee of the international BFM study group. *Blood* 2007; 110(12): 4022-4029.
156. Hagenlocher I. Brückenschwestern betreuen an Krebs erkrankte Menschen: Halt geben, wenn das Leben seinen Grund verliert. *Pflege Z* 2003; 56(6): 413-416.
157. Handgretinger R, Lang P, Schumm M, Pfeiffer M, Gottschling S, Demirdelen B et al. Immunological aspects of haploidentical stem cell transplantation in children. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 938: 340-358.

158. Handgretinger R, Schumm M, Lang P, Greil J, Reiter A, Bader P et al. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 872: 351-362.
159. Hänel M, Kröger N, Hoffknecht MM, Peters SO, Metzner B, Fiedler F et al. ASHAP: an effective salvage therapy for recurrent and refractory malignant lymphomas. *Ann Hematol* 2000; 79(6): 304-311.
160. Hanenberg H, Dilloo D, Laws HJ, Zessack N, Heyll A, Burdach S. Time course of interferon-gamma production deficiency after autologous and allogeneic stem cell transplantation for malignancies. *Exp Hematol* 1995; 23(14): 1543-1552.
161. Hartmann F, Renner C, Jung W, Deisting C, Juwana M, Eichertopf B et al. Treatment of refractory Hodgkin's disease with an anti-CD16/CD30 bispecific antibody. *Blood* 1997; 89(6): 2042-2047.
162. Hartmann S, Schäper E, Lamprecht-Dinnesen A, Boos J. Ototoxizität von Cisplatin im Kindesalter. *Ortorhinolaryngol Nova* 1995; 5(5): 222-230.
163. Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, Behar C, Chang M, Creutzig U et al. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood* 2007; 109(11): 4641-4647.
164. Hassler W, Hejazi N. Complications of angioma surgery: personal experience in 191 patients with cerebral angiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38(Suppl): 238-244.
165. Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H. Evaluation of optimal echo time for 1H-spectroscopic imaging of brain tumors at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26(2): 427-431.
166. Hau P, Koch D, Hundsberger T, Marg E, Bauer B, Rudolph R et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology* 2007; 68(9): 688-690.
167. Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, Camitta BM, Gaynon PS, Janka-Schaub G et al. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia* 2004; 18(4): 693-702.
168. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 444-453.

169. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *Am J Neuroradiol* 2004; 25(2): 201-209.
170. Heinemann M, Kern WV, Bunjes D, Marre R, Essig A. Severe Chlamydia pneumoniae infection in patients with neutropenia: case reports and literature review. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1): 181-184.
171. Hejazi N, Hassler W. Microsurgical treatment of intramedullary spinal cord tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38(5): 266-273.
172. Held P, Fellner F, Fellner C, Schmitt R, Bautz W. Wertigkeit der 3D-MP-RAGE-Technik in der MR-Bildgebung von intrakraniellen Raumforderungen. *Röntgenpraxis* 1997; 50(5): 97-102.
173. Hensel M, Egerer G, Schneeweiss A, Goldschmidt H, Ho AD. Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 209-217.
174. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(4): 431-439.
175. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an east German study group hematology and oncology study. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1986-1992.
176. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A, Schmitz N, McCann S, Slavin S et al. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Haematologica* 2005; 90(7): 969-975.
177. Hildebrandt GC, Granell M, Urbano-Ispizua A, Wolff D, Hertenstein B, Greinix HT et al. Recipient NOD2/CARD15 variants: a novel independent risk factor for the development of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(1): 67-74.

178. Holler E, Rogler G, Brenmoehl J, Hahn J, Herfarth H, Greinix H et al. Prognostic significance of NOD2/CARD15 variants in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation: effect on long-term outcome is confirmed in 2 independent cohorts and may be modulated by the type of gastrointestinal decontamination. *Blood* 2006; 107(10): 4189-4193.
179. Holtgrave EA, Heinze F, Henze G. Die Bedeutung einer präventiven ZNS-Bestrahlung im Rahmen einer antineoplastischen Therapie im Kindesalter hinsichtlich dentogener und mandibulofazialer Spätschäden. *Fortschr Kieferorthop* 1995; 56(5): 254-264.
180. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 1999; 90(2): 251-257.
181. Hütter BO, Gilsbach JM. Grundlagen und erste Ergebnisse zur methodischen Eignung des Aachener Lebensqualitätsinventars. *Zentralbl Neurochir* 2001; 62(2): 37-42.
182. Hynitzsch C, Rampf U, Führer M, Jäger G, Bender-Goetze C. Transfusionsbedingte Infektionen mit HCV, HBV und HIV bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148(10): 883-886.
183. Jeibmann A, Wrede B, Peters O, Wolff JE, Paulus W, Hasselblatt M. Malignant progression in choroid plexus papillomas. *J Neurosurg* 2007; 107(Suppl 3): 199-202.
184. Jost LM, Honegger HP, Stahel RA. Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation: 11 Jahre Zürcher Erfahrung. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130(3): 60-69.
185. Kageji T, Nagahiro S, Kitamura K, Nakagawa Y, Hatanaka H, Haritz D et al. Optimal timing of neutron irradiation for boron neutron capture therapy after intravenous infusion of sodium borocaptate in patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 120-130.
186. Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG et al. Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2007; 110(7): 2744-2748.

187. Kamps WA, Böklerink JPM, Hakvoort-Cammel FG AJ, Veerman AJP, Weening RS, Van Wering ER et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002; 16(6): 1099-1111.
188. Karthaus M, Egerer G, Kullmann KH, Ritter J, Jürgens H. Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(7): 501-504.
189. Karthaus M, Huebner G, Ganser A. Improvement in the management of cancer patients: digital ultrasound documentation. *Onkologie* 1998; 21(6): 504-507.
190. Kasper B, Egerer G, Gronkowski M, Haufe S, Lehnert T, Eisenhut M et al. Functional diagnosis of residual lymphomas after radiochemotherapy with positron emission tomography comparing FDG- and FLT-PET. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(4): 746-753.
191. Kavan P, Kabickova E, Gajdos P, Koutecky J, Kodet R, McClain KL. Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: results based on the NHL BFM 90 protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16(3): 201-212.
192. Kavan P, Kabickova E, Gajdos P, Koutecky J, Smelhaus V, Stankova J et al. Treatment of children and adolescents with non-Hodgkin's lymphoma: results based on the NHL Berlin-Frankfurt-Münster 90 protocols. *Cas Lek Cesk* 1999; 138(2): 40-46.
193. Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, Wüster C, Körbling M, Haas R. Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow blood-derived progenitor cell transplantation. *Cancer* 1997; 79(8): 1617-1622.
194. Kern W, Aul C, Maschmeyer G, Kuse R, Kerkhoff A, Grote-Metke A et al. Granulocyte colony-stimulating factor shortens duration of critical neutropenia and prolongs disease-free survival after sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. German AML cooperative group. *Ann Hematol* 1998; 77(3): 115-122.
195. Kern W, Aul C, Maschmeyer G, Schonrock-Nabulsi R, Ludwig WD, Bartholomäus A et al. Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison. *Leukemia* 1998; 12(7): 1049-1055.

196. Kern W, Behre G, Rudolf T, Kerkhoff A, Grote-Metke A, Eimermacher H et al. Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. *Cancer* 1998; 83(2): 291-301.
197. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Sauerland MC, Heinecke A, Wörmann B et al. Risk-adapted therapy of AML: the AMLCG experience. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S49-S51.
198. Kern W, Schleyer E, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. High antileukemic activity of sequential high dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in patients with refractory acute leukemias: results of a clinical phase II study. *Cancer* 1997; 79(1): 59-68.
199. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: review of three randomized trials. *Cancer* 2006; 107(1): 116-124.
200. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML cooperative group (AMLCG) 1992 trial. *Blood* 2003; 101(1): 64-70.
201. Kern W, Voskova D, Schoch C, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Prognostic impact of early response to induction therapy as assessed by multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(5): 528-540.
202. Khoury JD, Medeiros LJ, Rassidakis GZ, Yared MA, Tsioli P, Leventaki V et al. Differential expression and clinical significance of tyrosine-phosphorylated STAT3 in ALK+ and ALK- anaplastic large cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9(10 I): 3692-3699.
203. Kiefer T, Krüger WH, Schuler F, Lotze C, Hirt C, Dolken G. The modification of high-dose therapy shortens the duration of neutropaenia by delay of leucocyte nadir. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(12): 1087-1091.
204. Kiwit JCW, Floeth FW, Bock WJ. Survival in malignant glioma: analysis of prognostic factors with special regard to cytoreductive surgery. *Zentralbl Neurochir* 1996; 57(2): 76-88.

205. Kleber M, Cybulla M, Bauchmüller K, Ihorst G, Koch B, Engelhardt M. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol* 2007; 18(5): 950-958.
206. Klekamp J, Samii M. Surgical results for spinal meningiomas. *Surg Neurol* 1999; 52(6): 552-562.
207. Klekamp J, Samii M. Surgical results of spinal meningiomas. *Acta Neurochir* 1996; 65(Suppl): 77-81.
208. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, de Conno F, Torvik K et al. Pain and pain treatments in European palliative care units: a cross sectional survey from the European association for palliative care research network. *Palliat Med* 2005; 19(6): 477-484.
209. Kliesch S, Behre HM, Jürgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(1): 20-27.
210. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 8003-8011.
211. Knauf WU, Koenigsmann MP, Notter M, Hoppe B, Reufi B, Oberberg D et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization with Dexa-Beam/G-CSF, ether lipid purging, and autologous transplantation after high-dose CBV treatment: a safe and effective regimen in patients with poor risk malignant lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1996; 23(3-4): 305-311.
212. Knop S, Hebart H, Gscheidle H, Holler E, Kolb HJ, Niederwieser D et al. OKT3 muromonab as second-line and subsequent treatment in recipients of stem cell allografts with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(9): 831-837.
213. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German multicenter study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19(18): 3861-3873.
214. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86(5): 2041-2050.

215. Kolb HJ, Socie G, Duell T, Van Lint MT, Tichelli A, Apperley JF et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1999; 131(10): 738-744.
216. Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(2): 143-147.
217. Konrad D, Niggli E, Plüss HJ. Ungenügende Erfassung von Zweitumoren nach Neoplasien im Kindesalter in der Schweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128(13): 486-490.
218. Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B, Nachbaur D, Niederwieser D, Fleischhacker WW et al. EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison. *Eur J Haematol* 2000; 65(2): 97-103.
219. Korinth MC, Weinzierl MR, Krings T, Gilsbach JM. Occurrence and therapy of space-occupying cystic lesions after brain tumor surgery. *Zentralbl Neurochir* 2001; 62(3): 87-92.
220. Kosch A, Mölenkamp G, Däumling E, Dirksen A, Jürgens H, Wolff J. Quantifizierung von Krankheitsfolgen in der pädiatrischen Onkologie: klinische Erfahrungen mit der Fertigkeitenskala Münster/Heidelberg. *Klin Pädiatr* 1998; 210(6): 390-394.
221. Krauss O, Ernst J, Kuchenbecker D, Hinz A, Schwarz R. Predictors of mental disorders in patients with malignant diseases: empirical results. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2007; 57(7): 273-280.
222. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Birg W, Volk B, Ostertag CB. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiother Oncol* 1997; 43(3): 253-260.
223. Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1995; 82(3): 418-429.
224. Kreth FW, Schätz CR, Pagenstecher A, Faist M, Volk B, Ostertag CB. Stereotactic management of lesions of the pineal region. *Neurosurgery* 1996; 39(2): 280-291.
225. Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Schrum J et al. Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. *Br J Haematol* 2001; 113(4): 1060-1071.

226. Kröger N, Brand R, Van Biezen A, Cahn JY, Slavin S, Blaise D et al. Autologous stem cell transplantation for therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 183-189.
227. Kröger N, Krüger W, Wacker-Backhaus G, Hegewisch-Becker S, Stockschräder M, Fuchs N et al. Intensified conditioning regimen in bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(11): 1029-1033.
228. Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Dürken M et al. Anti-thymocyte-globulin as part of the preparative regimen prevents graft failure and severe graft versus host disease (GvHD) in allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors. *Ann Hematol* 2001; 80(4): 209-215.
229. Kröger N, Zabelina T, Sonnenberg S, Krüger W, Renges H, Stute N et al. Dose-dependent effect of etoposide in combination with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning for stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(7): 711-716.
230. Kröger N, Binder T, Zabelina T, Wolschke C, Schieder H, Renges H et al. Low number of donor activating killer immunoglobulin-like receptors (KIR) genes but not KIR-ligand mismatch prevents relapse and improves disease-free survival in leukemia patients after in vivo T-cell depleted unrelated stem cell transplantation. *Transplantation* 2006; 82(8): 1024-1030.
231. Krüger WH, Berger C, Mross KB, Bewermeier P, Pichlmeier U, Stockschräder M et al. Inhibition of CFU-C growth by VP-16 containing plasma samples obtained from patients after conditioning therapy for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(1): 9-15.
232. Kühne T, Staehelin F, Avoledo P, Tichelli A, Passweg J, Imbach P et al. Einfache und doppelte Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Kindern mit fortgeschrittenen soliden Tumoren: erste Erfahrungen. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130(12): 419-425.
233. Kulyova SA, Kochurova NV, Kolygin BA. DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma. *Haema* 2006; 9(1): 98-104.
234. Lang P, Müller I, Greil J, Bader P, Schumm M, Pfeiffer M et al. Retransplantation with stem cells from mismatched related donors after graft rejection in pediatric patients. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40(1): 33-39.

235. Lang P, Bader P, Schumm M, Feuchtinger T, Einsele H, Führer M et al. Transplantation of a combination of CD133+ and CD34+ selected progenitor cells from alternative donors. *Br J Haematol* 2004; 124(1): 72-79.
236. Lang P, Greil J, Bader P, Handgretinger R, Klingebiel T, Schumm M et al. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 33(3): 281-287.
237. Lang P, Handgretinger R, Niethammer D, Schlegel PG, Schumm M, Greil J et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from unrelated donors in pediatric leukemia. *Blood* 2003; 101(4): 1630-1636.
238. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghu M, Hermsen D, Kramm CM. Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(7): 767-772.
239. Latz D, Wannemacher MF. Solide Malignome nach Knochenmarktransplantation. *Strahlenther Onkol* 1997; 173(10): 530-531.
240. Laubenthal H, Neugebauer E, Becker M, Sauerland S. Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF-Leitlinienregister Nr: 041/001 [Online]. 21.05.2007 [Zugriff: 15.11.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/041-001.pdf>.
241. Le Deley MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 2008; 111(3): 1560-1566.
242. Leitliniengruppe Hessen (Ed). Hausärztliche Leitlinie: Schmerz [Online]. 2007 [Zugriff: 15.11.2007]. URL: <http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenschmerz>.
243. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2004; 104(9): 2667-2674.
244. Lex K. Krebs: Was bedeutet das für die Familie? Gespräche nicht ins Stocken geraten lassen. *Pflege Z* 2005; 58(2): 97-99.

245. Li CK, Chik KW, Ha SY, Lee ACW, Yuen HL, Ling SC et al. Improved outcome of acute lymphoblastic leukaemia treated by delayed intensification in Hong Kong children: HKALL97 study. *Hong Kong Med J* 2006; 12(1): 33-39.
246. Lippitz B. Germinome der Pinealisregion: Langzeitverlauf nach stereotaktischer Biopsie. *Nervenarzt* 1996; 67(4): 294-300.
247. Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M, Rühl U, Hasenclever D, Nisters-Backes H et al. Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2275-2287.
248. Lutterbach J, Pagenstecher A, Spreer J, Hetzel A, Van Velthoven V, Nikkhah G et al. The brain tumor board: lessons to be learned from an interdisciplinary conference. *Onkologie* 2005; 28(1): 22-26.
249. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003; 44(6): 822-830.
250. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Wiestler OD, Schramm J. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer* 2004; 101(1): 146-155.
251. MacDonald TJ, Arenson EB, Ater J, Sposto R, Bevan HE, Bruner J et al. Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of children's cancer group study 9933. *Cancer* 2005; 104(12): 2862-2871.
252. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, Viscomi S, Spix C, Steliarova-Foucher E. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1981-2005.
253. Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, Kiesewetter F, Beckmann MW, Mueller A et al. Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl* 2006; 8(5): 515-533.
254. Mantovani L, Hasenclever D, Krahl R, Pönisch W, Herold M, Pasold R et al. Intermediate-dose cytarabine treatment delivered at moderate infusion rates for de novo acute myeloid leukemia-results of a phase I-II study. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(2): 265-274.

255. Maule M, Scelo G, Pastore G, Brennan P, Hemminki K, Tracey E et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(10): 790-800.
256. Mäurer M, Becker G, Wagner R, Woydt M, Hofmann E, Puls I et al. Early postoperative transcranial sonography (TCS), CT, and MRI after resection of high grade glioma: evaluation of residual tumour and its influence on prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142(10): 1089-1097.
257. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Dörffel W, Wallace WH et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110(1): 179-185.
258. Medinger P, Tissot JD, Nicoloso de Faveri G, Kovacsovics TJ, Perey L, Schneider P et al. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells for haematological malignancies (part I): patients. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130(13): 478-484.
259. Meisel R, Laws HJ, Balzer S, Bernbeck B, Kramm C, Schönberger S et al. Comparable long-term survival after bone marrow versus peripheral blood progenitor cell transplantation from matched unrelated donors in children with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(11): 1338-1345.
260. Meyer A, Behrend M. Cushing's syndrome: adrenalectomy and long-term results. *Dig Surg* 2004; 21(5-6): 363-370.
261. Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 89-99.
262. Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannemacher M. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1279-1286.
263. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 858-863.

264. Mirzayan MJ, Gharabaghi A, Samii M, Tatagiba M, Krauss JK, Rosahl SK. Response of C-reactive protein after craniotomy for microsurgery of intracranial tumors. *Neurosurg* 2007; 60(4): 621-625.
265. Mohnike K, Dörffel W, Timme J, Kluba U, Aumann V, Vorwerk P et al. Final height and puberty in 40 patients after antileukaemic treatment during childhood. *Eur J Pediatr* 1997; 156(4): 272-276.
266. Molls M, Gross MW. Hochpräzisions-Strahlentherapie bei 30 Low-Grade-Gliomen. *Strahlenther Onkol* 1996; 172(1): 47-48.
267. Montemurro M, Kiefer T, Schuler F, Al-Ali HK, Wolf HH, Herbst R et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter ostdeutsche Studiengruppe Hämato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol* 2007; 18(4): 665-671.
268. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007; 21(11): 2324-2331.
269. Moorman AV, Hagemeijer A, Charrin C, Rieder H, Seeker-Walker LM. The translocations, t(11; 19)(q23; p13.1) and t(11; 19)(q23; p13.3): a cytogenetic and clinical profile of 53 patients. *Leukemia* 1998; 12(5): 805-810.
270. Moorman AV, Raimondi SC, Pui CH, Baruchel A, Biondi A, Carroll AJ et al. No prognostic effect of additional chromosomal abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia and 11q23 abnormalities. *Leukemia* 2005; 19(4): 557-563.
271. Moussalem M. Allogenic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: factors predictive of survival, relapse and graft-versus-host disease. *Revue Medicale Libanaise* 1997; 9(2): 70-74.
272. Müller FMC, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr* 2002; 161(11): 563-574.
273. Müller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Gobel B, Hartmann AA, Kühl J. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. *Eur J Pediatr* 1996; 155(9): 763-769.
274. Müller MM. Übertragbarkeit einer Leukämie und durch Blutprodukte? *Pädiatr Prax* 2006; 68(2): 192-194.

275. Müller-Kind R. Die Qual der Wahl: gute Onkologieangebote im Internet am Beispiel des National Cancer Institute. *Onkologe* 2004; 10: 1111-1113.
276. Munker R, Grützner S, Hiller E, Aydemir U, Enne W, Dietzfelbinger H et al. Second malignancies after Hodgkin's disease: the Munich experience. *Ann Hematol* 1999; 78(12): 544-554.
277. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110(4): 1112-1115.
278. Nenoff P, Horn LC, Schwenke H, Mierzwa M, Rieske K, Hausteil UF. Invasive Schimmelpilzinfektionen am Universitätsklinikum Leipzig im Zeitraum 1992-1994. *Mycoses* 1996; 39(Suppl 1): 107-112.
279. Neubauer A, Wolf M, Engenhardt-Cabillic R, Rothmund M. Funktion und Aufgabe eines interdisziplinären Tumorzentrums: Notwendigkeit eines Cancer Centers für multimodale Therapiekonzepte. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(17): 901-906.
280. Neuloh G, Simon M, Schramm J. Stroke prevention during surgery for deep-seated gliomas. *Neurophysiol Clin* 2007; 37(6): 383-389.
281. Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg* 2007; 106(4): 582-592.
282. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003; 101(4): 1620-1629.
283. Niemeyer C, Kleber B, Tröbs RB, Bennek J. Vorübergehende Persönlichkeitsveränderung von Kindern mit soliden malignen Tumoren: eine prospektive Studie. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 240-246.
284. Nogova L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Müller-Hermelink HK, Wingbermühle K et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin study group (GHSg). *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1683-1687.

285. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas: a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(1): 27-35.
286. Oberholzer K, Kauczor HU, Heussel CP, Derigs G, Thelen M. Klinische Relevanz der NNH-CT vor Knochenmarktransplantation. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1997; 166(6): 493-497.
287. Oertel J, Wagner W, Piek J, Schroeder H, Gaab M. Waterjet dissection of gliomas: experience with 51 procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47(3): 154-159.
288. Oertel JMK, Schroeder HWS, Gaab MR. Third ventriculostomy for treatment of hydrocephalus: results of 271 procedures. *Neurosurg Q* 2006; 16(1): 24-31.
289. Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A, Bastida P, Gonzalez ME, Calvo C et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 TRIAL. *Haematologica* 2001; 86(6): 586-595.
290. Ostermann H, Hentrich M, Meinhardt G. Supportive Maßnahmen. In: Tumorzentrum München (Ed). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Zuckschwerdt; 2003. S. 159-168.
291. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non-Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 1995; 54(3): 186-194.
292. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH et al. Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2003; 102(3): 1131-1137.
293. Oyekunle AA, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Schieder H, Renges H et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(1): 45-50.
294. Pallapies D. Trends in childhood disease. *Mutat Res* 2006; 608(2): 100-111.
295. Pape H, Mulhern A, v. d. Haar J, Ernst I, Göbel U, Schmitt G. Interstitial pneumopathy after mantle field irradiation for Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1996; 32A(12): 2177-2180.

296. Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Hoffmann T, Nissen C, Kühne T et al. 25 years of allogeneic bone marrow transplantation in Basel: 1973-1998. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128(42): 1568-1574.
297. Passweg JR, Tiberghien P, Cahn JY, Vowels MR, Camitta BM, Gale RP et al. Graft-versus-leukemia effects in T lineage and B lineage acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(2): 153-158.
298. Peraud A, Ansari H, Bise K, Reulen HJ. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140(12): 1213-1222.
299. Peraud A, Ilmberger J, Reulen HJ. Surgical resection of gliomas WHO grade II and III located in the opercular region. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(1): 9-18.
300. Perea G, Lasa A, Aventin A, Domingo A, Villamor N, Paz Queipo de Llano M et al. Prognostic value of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML) with favorable cytogenetics [t(8;21) and inv(16)]. *Leukemia* 2006; 20(1): 87-94.
301. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 7161-7167.
302. Peterkova V, Arslanoglu I, Bolshova-Zubkovskaya E, Romer T, Zdravkovic D, Kratzsch J et al. A randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of valtropin, a biosimilar growth hormone, in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2007; 68(6): 288-293.
303. Petzke F, Radbruch L, Zech D, Loick G, Grond S. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17(6): 391-401.
304. Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann W, Komor M, Scheuring U, Brück P et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2003; 9(13): 4674-4681.
305. Pfreundschuh M, Hasenclever D, Loeffler M, Ehninger G, Schmitz N, Kirchner H et al. Dose escalation of cytotoxic drugs using haematopoietic growth factors: a randomized trial to determine the magnitude of increase provided by GM-CSF. *Ann Oncol* 2001; 12(4): 471-477.

306. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104(3): 626-633.
307. Pieters R, Schrappe M, de Lorenzo P, Hann I, de Rossi G, Felice M et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370(9583): 240-250.
308. Pinquart M, Fröhlich C, Silbereisen RK. Optimism, pessimism, and change of psychological well-being in cancer patients. *Psychol Health Med* 2007; 12(4): 421-432.
309. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003; 53(4): 283-291.
310. Pitz S, Becker G, Schiefer U, Wilhelm H, Jeremic B, Bamberg M et al. Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: a new treatment alternative. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(11): 1265-1268.
311. Platzbecker U, Thiede C, Freiberg-Richter J, Helwig A, Mohr B, Prange G et al. Treatment of relapsing leukemia after allogeneic blood stem cell transplantation by using dose-reduced conditioning followed by donor blood stem cells and GM-CSF. *Ann Hematol* 2001; 80(3): 144-149.
312. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL et al. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurg* 1995; 37(4): 655-667.
313. Poppelreuter M, Weis J, Mumm A, Orth HB, Bartsch HH. Rehabilitation of therapy-related cognitive deficits in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(1): 79-90.
314. Porzsolt F, Wirth A, Mayer-Steinacker R, Schulte M, Negri G, Suhr P et al. Quality assurance by specification and achievement of goals in palliative cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 1996; 22(Suppl A): 41-49.
315. Puchner MJ, Herrmann HD, Berger J, Cristante L. Surgery, tamoxifen, carboplatin, and radiotherapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2000; 49(2): 147-155.

316. Rades D, Schild SE. Value of postoperative stereotactic radiosurgery and conventional radiotherapy for incompletely resected typical neurocytomas. *Cancer* 2006; 106(5): 1140-1143.
317. Rades D, Fehlaue F, Ikezaki K, Schild SE. Dose-effect relationship for radiotherapy after incomplete resection of atypical neurocytomas. *Radiother Oncol* 2005; 74(1): 67-69.
318. Rades D, Fehlaue F, Schild SE. Treatment of atypical neurocytomas. *Cancer* 2004; 100(4): 814-817.
319. Rades D, Fehlaue F, Schild S, Lamszus K, Alberti W. Die Behandlung des zentralen Neurozytoms: eine Meta-Analyse basierend auf den Daten von 358 Patienten. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(4): 213-218.
320. Rades D, Schild SE, Ikezaki K, Fehlaue F. Defining the optimal dose of radiation after incomplete resection of central neurocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 373-377.
321. Rades D, Schild SE, Tatagiba M, Molina HA, Alberti W. Therapy of meningeal melanocytomas. *Cancer* 2004; 100(11): 2442-2447.
322. Rampf U, Bender-Götze C. Wachstum und Entwicklung nach konventioneller onkologischer Behandlung und nach Knochenmarktransplantation. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(2): 182-191.
323. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin lymphoma study group. *Blood* 2003; 101(2): 420-424.
324. Reichle A, Rothe G, Krause S, Zaiss M, Ullrich H, Schmitz G et al. Transplant characteristics: minimal residual disease and impaired megakaryocytic colony growth as sensitive parameters for predicting relapse in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1999; 13(8): 1227-1234.
325. Reiffers J, Labopin M, Sanz M, Korbling M, Blaise D, de la Rubia J et al. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: an EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(11): 1115-1119.
326. Reinhardt D, Houliara K, Pekrun A, Lakomek M, Krone B. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(11-12): 851-857.

327. Reske SN, Bunjes D, Buchmann I, Seitz U, Glatting G, Neumaier B et al. Targeted bone marrow irradiation in the conditioning of high-risk leukaemia prior to stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(7): 807-815.
328. Ribera J, Ortega J, Oriol A, Granada I, Hernandez-Rivas J, Parody R et al. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2002; 87(2): 154-166.
329. Rick O, Beyer J, Kingreen D, Kühl JS, Zingsem J, Huhn D et al. Successful autologous bone marrow rescue in patients who failed peripheral blood stem cell mobilization. *Ann Hematol* 2000; 79(12): 681-686.
330. Ringden O, Labopin M, Frassoni F, Sanz GF, Demeocq F, Prentice HG et al. Allogeneic bone marrow transplant or second autograft in patients with acute leukemia who relapse after an autograft. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(4): 389-396.
331. Ringden O, Labopin M, Gluckman E, Hows JM, Bradley BA, Kolb HJ et al. Donor search or autografting in patients with acute leukaemia who lack an HLA-identical sibling? A matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(10): 963-968.
332. Rizzari C, Cittero M, Zucchetti M, Conter V, Chiesa R, Colombini A et al. A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91(1): 24-31.
333. Romer G, Saha R, Haagen M, Pott M, Baldus C, Bergelt C. Lessons learned in the implementation of an innovative consultation and liaison service for children of cancer patients in various hospital settings. *Psychooncology* 2007; 16(2): 138-148.
334. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol* 2004; 57(10): 1033-1037.
335. Ruffer U, Josting A, Franklin J, May M, Sieber M, Breuer K et al. Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's lymphoma study group: incidence, treatment, and prognosis. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 2026-2032.
336. Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin lymphoma study group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; 39(15): 2179-2186.

337. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, Schellenberg D et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5): 1209-1218.
338. Runde V, Beelen W, Schaefer UW. Chapter 26: twenty years of bone marrow transplantation in Essen – 1995 update. *Clinical Transplants* 1995: 311-314.
339. Runde V, Ross S, Trenchel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Köhler K et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(1): 51-57.
340. Rutkowski S, de Vleeschouwer S, Kaempgen E, Wolff JEA, Kühl J, Demaerel P et al. Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma: a feasibility study. *Br J Cancer* 2004; 91(9): 1656-1662.
341. Sackmann-Muriel F, Felice MS, Zubizarreta PA, Alfaro E, Gallego M, Rossi J et al. Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM 90 protocol: lack of improvement in high-risk group. *Leuk Res* 1999; 23(4): 331-340.
342. Sackmann-Muriel F, Pavlovsky S, Lastiri F, Bustelo P, Jiminez E, Svarch E. Latin American trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. GATLA/GLATHEM report of results from 1967 through 1994. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 5(2-4): 177-185.
343. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Felice MS, Chantada G, Cygler AM, Gallego M et al. Results of treatment with an intensive induction regimen using idarubicin in combination with cytarabine and etoposide in children with acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 1996; 20(11-12): 973-981.
344. Samii M, Carvalho GA, Schuhmann MU, Matthies C. Arachnoid cysts of the posterior fossa. *Surg Neurol* 1999; 51(4): 376-382.
345. Samii M, Carvalho GA, Tatagiba M, Matthies C. Surgical management of meningiomas originating in Meckel's cave. *Neurosurgery* 1997; 41(4): 767-775.
346. Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, Matthies C. Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg* 2001; 95(5): 825-832.
347. Samii M, Klekamp J, Carvalho G. Surgical results for meningiomas of the craniocervical junction. *Neurosurgery* 1996; 39(6): 1086-1095.

348. Samii M, Tatagiba M, Monteiro ML. Meningiomas involving the parasellar region. *Acta Neurochir* 1996; 65(Suppl): 63-65.
349. Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer* 2001; 37(13): 1659-1667.
350. Sant M, Van der Sanden G, Capocaccia R. Survival rates for primary malignant brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 1998; 34(14): 2241-2247.
351. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJLM, Müller-Hermelink HK et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas: report of the EORTC cutaneous lymphoma task force workshop. *Cancer* 2003; 97(3): 610-627.
352. Sayer HG, Kröger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(12): 1089-1095.
353. Schagerl S, Lackner H, Benesch M, Kerbl R, Schwinger W, Dornbusch HJ et al. Prospective evaluation of neuroendocrine late effects after treatment of pediatric brain tumors. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148(3): 251-256.
354. Schertel L, Mohring R, Hilje T. Strahlentherapie und Überleben beim ZNS-Befall des Non-Hodgkin-Lymphoms. *Röntgenpraxis* 1995; 48(4): 113-119.
355. Schetelig J, Breitschaft A, Kröger N, Zabelina T, Ebell W, Bornhäuser M et al. After major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation, erythroid engraftment occurs later in patients with donor blood group A than donor blood group B. *Transfusion* 2005; 45(5): 779-787.
356. Schiel X, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Cornely OA, Buchheidt D et al. A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients: results of the Paul Ehrlich society for chemotherapy (PEG) multicenter trial II. *Infection* 2006; 34(3): 118-126.
357. Schiessl C, Bidmon J, Sittl R, Griessinger N, Schüttler J. Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) bei ambulanten Tumorschmerzpatienten: Analyse von 1692 Behandlungstagen. *Schmerz* 2007; 21(1): 35-42.

358. Schlenk RF, Pasquini MC, Perez WS, Zhang MJ, Krauter J, Antin JH et al. HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8; 21) in first complete remission: collaborative study between the German AML intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(2): 187-196.
359. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108(3): 1092-1099.
360. Schmits R, Glass B, Trümper L, Pfreundschuh M. Therapeutic strategies for aggressive lymphomas: the trials of the DSHNHL. *Ann Hematol* 2001; 80(Suppl 3): B77-B83.
361. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(10): 995-1003.
362. Schmitz N, Bacigalupo A, Labopin M, Majolino I, Laporte JP, Brinch L et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells: the EBMT experience. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(Suppl 2): S40-S46.
363. Schmitz N, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E et al. Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. *Haematologica* 2005; 90(5): 643-648.
364. Schneller F, von Schilling C, Hiller E, Straka C, Waterhouse C. Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. In: Tumorzentrum München (Ed). *Manual maligne Lymphome*. München: Zuckschwerdt; 2004. S. 108-116.
365. Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood* 2005; 106(12): 3733-3739.
366. Schnittger S, Weisser M, Schoch C, Hiddemann W, Haferlach T, Kern W. New score predicting for prognosis in PML-RARA+, AML1-ETO+ or CBFMBYH11+ acute myeloid leukemia based on quantification of fusion transcripts. *Blood* 2003; 102(8): 2746-2755.

367. Schobess R, Kempf-Bielack B, Schwabe D, Strater R, Nowak-Gottl U. Thrombosis in children with hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2004; 8(1): E2.
368. Schoch C, Haase D, Haferlach T, Gudat H, Büchner T, Freund M et al. Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t(8;21)(q22;q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor. *Leukemia* 1996; 10(8): 1288-1295.
369. Schön D. Nutzen und Auswirkung des Krebsregistergesetzes. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113(Suppl II): 150-158.
370. Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Kurth BM. Die Dachdokumentation Krebs: eine Surveillance-Einrichtung der Krebsregistrierung in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004; 47(5): 429-436.
371. Schönberger S, Niehues T, Meisel R, Bernbeck B, Laws HJ, Kögler G et al. Transplantation of haematopoietic stem cells derived from cord blood, bone marrow or peripheral blood: a single centre matched-pair analysis in a heterogeneous risk population. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 356-363.
372. Schrader B, Barth H, Lang EW, Buhl R, Hugo HH, Biederer J et al. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142(9): 979-985.
373. Schrappe M, Arico M, Harbott J, Biondi A, Zimmermann M, Conter V et al. Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998; 92(8): 2730-2741.
374. Schreiber-Gollwitzer BM, Schröder HM, Griessmeier B, Labouvie H, Lilienthal S. Quantitative und qualitative Erfassung patientenbezogener psychosozialer Tätigkeiten in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: eine multizentrische Untersuchung im Auftrag der PSAPOH. *Klin Pädiatr* 2003; 215(3): 171-176.
375. Schuck A, Hamelmann V, Brämswig J, Könemann S, Rube C, Hesselmann S et al. Ovarian function following pelvic irradiation in prepubertal and pubertal girls and young adult women. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(8): 534-539.
376. Schuler U, Bammer S, Aulitzky WE, Binder C, Böhme A, Egerer G et al. Safety and efficacy of itraconazole compared to amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever in patients with haematological malignancy. *Onkologie* 2007; 30(4): 185-191.

377. Schuller E, Forster-Waldl E, Slavic I, Maurer W. Immunity against vaccine-preventable potentially neurotropic diseases in children treated for malignant brain tumours with HIT 91 chemo- and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2004; 40(2): 236-244.
378. Schulte CMS, Beelen DW. Low pretransplant bone-mineral density and rapid bone loss do not increase risk for avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2005; 79(12): 1748-1755.
379. Schulz-Ertner D, Debus J, Lohr F, Frank C, Höss A, Wannemacher M. Fractionated stereotactic conformal radiation therapy of brain stem gliomas: outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 2000; 57(2): 215-223.
380. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jakel O et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 449-457.
381. Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK, Rhein B, Wannemacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(4): 1114-1120.
382. Schumacher A, Kessler T, Riedel A, Büchner T, Van de Loo J. Lebensqualität und Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1996; 46(11): 385-390.
383. Schumacher A, Wewers D, Heinecke A, Sauerland C, Koch OM, Van de Loo J et al. Fatigue as an important aspect of quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2002; 26(4): 355-362.
384. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999; 93(11): 3654-3661.
385. Schwarz R, Blettner G, Senf B, Kleining B, Schopperth T, Fey B. Ambulante psychosoziale Krebsberatungsstellen [Online]. 2004 [Zugriff: 24.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
386. Schwarze CP, Dopfer R, Greil J, Bender-Götze C, Fuchs D, Vilser C et al. Die Schilddrüse nach Stammzelltransplantation im Kindes- und Jugendalter: Folgerungen aus den Ergebnissen einer deutsch-österreichischen Langzeitstudie an 416 Patienten. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007; 155(1): 45-52.

387. Schweitzer S, Van Oorschot B, Köhler N, Leppert K, Steinbach K, Hausmann C et al. Der Patient und seine Familie: Einstellungen und Mitsprachemöglichkeiten von Angehörigen palliativ behandelter Tumorpatienten. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2005; 55(6): 298-304.
388. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, Loberiza Jr FR, Gajewski JL, Keating A et al. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(12): 1006-1013.
389. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, Sauerbrey A, Müller S, Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33(6): 536-544.
390. Seitz U, Neumaier B, Glatting G, Kotzerke J, Bunjes D, Reske SN. Preparation and evaluation of the rhenium-188-labelled anti-NCA antigen monoclonal antibody BW 250 / 183 for radioimmunotherapy of leukaemia. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(10): 1265-1273.
391. Selker RG, Eddy MS, Deutsch M, Arena VC, Burger P. On the development of an interstitial radiation protocol for a multicenter consortium – experience with permanent low-dose rate and temporary high-dose rate 125I implants in 'failed' and 'newly diagnosed' glioblastoma patients: quality assurance methodology and a possible future adjuvant for therapeutic enhancement. *J Neurooncol* 1995; 26(2): 141-155.
392. Setzer M, Herminghaus S, Marquardt G, Tews DS, Pilatus U, Seifert V et al. Diagnostic impact of proton MR-spectroscopy versus image-guided stereotactic biopsy. *Acta Neurochirurgica* 2007; 149(4): 379-385.
393. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalova J et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4124-4129.
394. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, Reineke T, Rueffer U, Koch T et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1734-1739.
395. Sieber M, Tesch H, Diehl V. Klinik und Primärtherapie der Hodgkin-Lymphome. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996; 85(12): 364-370.

396. Sieber M, Tesch H, Pfistner B, Rueffer U, Paulus U, Munker R et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's lymphoma study group HD6 trial. *Ann Oncol* 2004; 15(2): 276-282.
397. Sieber M, Tesch H, Pfistner B, Rueffer U, Lathan B, Brosteanu O et al. Rapidly alternating COPP/ABV/IMEP is not superior to conventional alternating COPP/ABVD in combination with extended-field radiotherapy in intermediate-stage Hodgkin's lymphoma: final results of the German Hodgkin's lymphoma study group trial HD5. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 476-484.
398. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin study group (GHSG). *Blood* 2008; 111(1): 71-76.
399. Simon A, Besuden M, Vezmar S, Hasan C, Lampe D, Kreutzberg S et al. Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. *Support Care Cancer* 2007; 15(2): 213-220.
400. Simon A, Bierbaum G, Engelhart S, Exner M, Kramer M, Bode U et al. Nosokomiale Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankungen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten: Ergebnisse einer prospektiven Surveillancestudie. *Hygiene und Medizin* 2007; 32(5): 170.
401. Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Niethammer D et al. Infants with stage 4 neuroblastoma: the impact of the chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 consolidation therapy. *Klin Pädiatr* 2005; 217(3): 147-152.
402. Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Niethammer D et al. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody xh14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(17): 3549-3557.
403. Socie G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation: late effects working committee of the international bone marrow transplant registry. *N Engl J Med* 1999; 341(1): 14-21.
404. Sperling C, Büchner T, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Fonatsch C et al. Clinical, morphologic, cytogenetic and prognostic implications of CD34 expression in childhood and adult de novo AML. *Leuk Lymphoma* 1995; 17(5-6): 417-426.

405. Steinbach D, Dörffel W, Eggers G, Holfeld E, Kluba U, Krause I et al. Verbesserte Ergebnisse in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie: Ergebnisse der Therapiestudie AML-BFM-93 in den neuen Bundesländern im Vergleich mit den Vorgängerstudien AML-I/82 und AML-II/87 der DDR. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 162-168.
406. Stockschräder M, Hassan HT, Krog C, Krüger W, Loliger C, Horstman M et al. Long-term follow-up of leukaemia patients after related cryopreserved allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1997; 96(2): 382-386.
407. Stockschräder M, Hassan HT, Zeller W, Krüger W, Clausen J, Löliger C et al. Allogeneic transplantation with CD34+-selected cells. *Leuk Lymphoma* 1997; 25(1-2): 145-151.
408. Stockschräder M, Hegewisch-Becker S, Krüger W, tom Dieck A, Mross K, Hoffknecht M et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(5): 663-667.
409. Stockschräder M, Krüger W, tom Dieck A, Horstmann N, Altnöder M, Löliger C et al. Use of cryopreserved bone marrow in unrelated allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(2): 197-199.
410. Stöhr W, Patzer L, Paulides M, Kremers A, Beck JD, Langer T et al. Growth impairment after ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(5): 571-576.
411. Stötzer OJ, Schleuning M, Ledderose G, Hiddemann W, Kolb HJ. Allogene Transplantation maligner Lymphome. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(39): 1062-1069.
412. Streffer J, Schabet M, Bamberg M, Grote EH, Meyermann R, Voigt K et al. A role for preirradiation PCV chemotherapy for oligodendroglial brain tumors. *J Neurol* 2000; 247(4): 297-302.
413. Stricker M. Jugendliche in der pädiatrischen Onkologie. *Österreichische Pflege-Zeitschrift* 2007; 60(2): 18.
414. Strowitzki M, Moringlane JR, Steudel WI, Kelly PJ, Hellwig D. Ultrasound-based navigation during intracranial burr hole procedures: experience in a series of 100 cases. *Surg Neurol* 2000; 54(2): 134-144.

415. Stüben G, Stuschke M, Kroll M, Havers W, Sack H. Postoperative radiotherapy of spinal and intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors. *Radiother Oncol* 1997; 45(1): 3-10.
416. Südwestdeutsches Tumorzentrum/Comprehensive Cancer Center Tübingen (Ed). Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team: supportive Therapie bei Tumorerkrankungen. Rottenburg: Druckerei Maier; 2008.
417. Sure U, Bertalanffy H, Isenmann S, Brandner S, Berghorn WJ, Seeger W et al. Secondary manifestation of medulloblastoma: metastases and local recurrences in 66 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 136(3-4): 117-126.
418. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1767-1777.
419. Tatagiba M, Samii M, Matthies C, Vorkapic P. Management of petroclival meningiomas: a critical analysis of surgical treatment. *Acta Neurochir* 1996; 65(Suppl): 92-94.
420. Thomas PRM, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 3004-3011.
421. Thyen U, Sperner J, Morfeld M, Meyer C, Ravens-Sieberer U. Unmet health care needs and impact on families with children with disabilities in Germany. *Ambul Pediatr* 2003; 3(2): 74-81.
422. Tirakotai W, Hellwig D, Bertalanffy H, Riegel T. The role of neuroendoscopy in the management of solid or solid-cystic intra- and periventricular tumours. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(6): 653-658.
423. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M, Bader P, Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 121(6): 886-891.
424. Trenchel R, Ross S, Husing J, Ottinger H, Elmaagacli A, Roggendorf M et al. Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(6): 665-672.
425. Tselis N, Kolotas C, Birn G, Röddiger S, Filipowicz I, Kontova M et al. CT-guided interstitial HDR brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme: long-term results. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(10): 563-570.

426. Tumorzentrum des Landes Brandenburg. Empfehlungen zur Nachsorge von Patienten mit onkologischen Erkrankungen [Online]. [Zugriff: 08.03.2007]. URL: <http://www.tumorzentrum-brandenburg.de>.
427. Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e. V. (Ed). Schriftenreihe des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e. V.: Palliativmedizin. Magdeburg: Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e. V.; 2003.
428. Tumorzentrum Regensburg (Ed). Tumorzentrum Regensburg: Empfehlungen der Projektgruppe 2003/2004 [Online]. 2003 [Zugriff: 10.07.2008]. URL: http://www.tumorzentrum-regensburg.de/Einrichtungen/Klinikum/Tumorzentrum/projektgruppe2002/D_%20Maligne%20Lymphome.pdf.
429. Tzankov A, Krugmann J, Fend F, Fischhofer M, Greil R, Dirnhofer S. Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathological study of 119 cases. *Clin Cancer Res* 2003; 9(4): 1381-1386.
430. Urbach H, Binder D, von Lehe M, Podlogar M, Bien CG, Becker A et al. Correlation of MRI and histopathology in epileptogenic parietal and occipital lobe lesions. *Seizure* 2007; 16(7): 608-614.
431. Urban C, Benesch M, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R, Gadner H. The influence of maximum supportive care on dose compliance and survival: single-center analysis of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and non-Hodgkin's-lymphoma treated within 1984-1993. *Klin Pädiatr* 1997; 209(4): 235-242.
432. Urban C, Benesch M, Pakisch B, Lackner H, Kerbl R, Schwinger W et al. Synchronous radiochemotherapy in unfavorable brain tumors of children and young adults. *J Neurooncol* 1998; 39(1): 71-80.
433. Van Buiren M, Häberle H, Mathes L, Schwarz R. Rehabilitation von Familien krebskranker Kinder und Jugendlicher: psychosozialer Langzeitverlauf. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 304-309.
434. Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect* 2007; 55(5): 445-449.
435. Velikova G, Weis J, Hjermstad MJ, Kopp M, Morris P, Watson M et al. The EORTC QLQ-HDC29: a supplementary module assessing the quality of life during and after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 2007; 43(1): 87-94.

436. Viana MB, Cunha KCCMS, Ramos G, Murao M. Acute myeloid leukemia in childhood: 15-year experience in a single institution. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(6): 489-496.
437. Vilela-Pinto, Maria Ivone Oliveira, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(1): 86-92.
438. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, de Bock R, Paesmans M, Crokaert F et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(3): 212-216.
439. Vogler WR, Berdel WE, Geller RB, Brochstein JA, Beveridge RA, Dalton WS et al. A phase II trial of autologous bone marrow transplantation (ABMT) in acute leukemia with edelfosine purged bone marrow. *Adv Clin Exp Med Biol* 1997; 416: 389-396.
440. von Eiff M, Zühlsdorf M, Roos N, Hesse M, Schulten R, Van de Loo J. Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies: diagnostic approaches. *Ann Hematol* 1995; 70(3): 135-141.
441. von Hoff K, Kieffer V, Habrand JL, Kalifa C, Dellatolas G, Grill J. Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer* 2008; 8(15).
442. Vordermark D, Kölbl O, Ruprecht K, Vince GH, Bratengeier K, Flentje M. Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma. *BMC Cancer* 2005; 5(1): 55.
443. Wacker A, Holder M, Will BE, Winkler PA, Ilmberger J. Vergleich von Aachener Aphasie-Test, klinischer Untersuchung und Aachener Aphasie-Bedside-Test bei Hirntumorpatienten. *Nervenarzt* 2002; 73(8): 765-769.
444. Wagner W, Gaab MR, Schroeder HW, Piek J, Niendorf WR. Neuronavigation in der Zentralregion: Bedeutung für einzelne Operationsphasen bei verschiedenen Prozesslokalisationen. *Zentralbl Neurochir* 2000; 61(4): 188-193.
445. Wagner W, Gaab MR, Schroeder HW, Sehl U, Tschiltschke W. Experiences with cranial neuronavigation in pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31(5): 231-236.

446. Wang Z, Zimmerman RA, Sauter R. Proton MR spectroscopy of the brain: clinically useful information obtained in assessing CNS diseases in children. *Am J Roentgenol* 1996; 167(1): 191-199.
447. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, Klein SA, Gökbuget N, Binckebanck A et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia* 2002; 16(12): 2358-2365.
448. Weber CS, Fliege H, Arck PC, Kreuzer KA, Rose M, Klapp BF. Patients with haematological malignancies show a restricted body image focusing on function and emotion. *Eur J Cancer* 2005; 41(2): 155-165.
449. Weiss K, Buttstädt M, Singer S, Schwarz R. Entwicklung eines ambulanten psychosozialen Nachsorgeangebotes für onkologische Patienten: Gestaltungskurs für krebserkrankte Eltern. *Musik-, Tanz- und Kunsttherapie* 2005; 16(1): 27-31.
450. Weisser M, Kern W, Rauhut S, Schoch C, Hiddemann W, Haferlach T et al. Prognostic impact of RT-PCR-based quantification of WT1 gene expression during MRD monitoring of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2005; 19(8): 1416-1423.
451. Weller M, Berger H, Hartmann C, Schramm J, Westphal M, Simon M et al. Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res* 2007; 13(23): 6933-6937.
452. Weller M, Müller B, Koch R, Bamberg M, Krauseneck P. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3276-3284.
453. Welt A, Schütt P, Derks C, Ebeling P, Müller S, Metz K et al. Long-term results of a phase-I/II study of sequential high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the initial treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Tumori* 2007; 93(5): 409-16.
454. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, de la Monte S et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1363-1370.
455. Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie* 2005; 28(8-9): 391-396.

456. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC cutaneous lymphoma group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111(2): 838-845.
457. Winkler C, Dornfeld S, Dörr W, Friedrich S, Baumann M. Reirradiation after radiotherapy of primary brain tumors. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 276-283.
458. Winkler PA, Ilmberger J, Krishnan KG, Reulen HJ. Transcallosal interforaminal-transforaminal approach for removing lesions occupying the third ventricular space: clinical and neuropsychological results. *Neurosurgery* 2000; 46(4): 879-890.
459. Wittmann M, Vollmer T, Schweiger C, Hiddemann W. The relation between the experience of time and psychological distress in patients with hematological malignancies. *Palliat Support Care* 2006; 4(4): 357-363.
460. Wolff D, Anders V, Corio R, Horn T, Morison WL, Farmer E et al. Oral PUVA and topical steroids for treatment of oral manifestation of chronic graft vs host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20(4): 184-190.
461. Zander AR, Berger C, Kröger N, Stockschräder M, Krüger W, Horstmann M et al. High dose chemotherapy with busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Clin Cancer Res* 1997; 3(12): 2671-2675.
462. Zander AR, Zabelina T, Kröger N, Renges H, Krüger W, Löliger C et al. Use of a five-agent GVHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(9): 889-893.
463. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63(1): 65-76.
464. Zeiser R, Burger JA, Bley TA, Windfuhr-Blum M, Schulte-Mönting J, Behringer DM. Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis: a single centre experience. *Br J Haematol* 2004; 124(6): 762-768.
465. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, Ostertun B, Behrens E, Campos MG et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. *Neurosurgery* 1997; 41(2): 378-387.

466. Zenz T, Schlenk RF, Glatting G, Neumaier B, Blumstein N, Buchmann I et al. Bone marrow transplantation nephropathy after an intensified conditioning regimen with radioimmunotherapy and allogeneic stem cell transplantation. *J Nucl Med* 2006; 47(2): 278-286.
467. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder: results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *Eur J Pain* 2006; 10(7): 587-595.
468. Zevgaridis D, Medele RJ, Hamburger C, Steiger HJ, Reulen HJ. Cavernous haemangiomas of the spinal cord: a review of 117 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141(3): 237-245.
469. Ziino O, Rondelli R, Micalizzi C, Luciani M, Conter V, Arico M. Acute lymphoblastic leukemia in children with associated genetic conditions other than Down's syndrome: the AIEOP experience. *Haematologica* 2006; 91(1): 139-140.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt

–

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt (keine im Berichtsplan genannte Zielgröße oder Zielgröße nicht definiert)

1. Früchte gegen Leukämie. *Ärztliche Praxis: Pädiatrie* 2004(5): 6.
2. Hirntumoren: Neueste Untersuchungen zu den genetischen Eigenschaften des Tumors sollen die Chancen für an einem Medulloblastom erkrankte Kinder verbessern. *Propraxis: Pädiatrie* 2007(Juni/Juli): 14.
3. Umwelt, Gene und Infektionen: Fahndung nach Auslösern von Leukämie bei Kindern. *Praxis-Depesche* 2007; 21(15, Onko-Depesche): 8.
4. Abe T, Lüdecke DK, Saeger W. Clinically nonsecreting pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Neurosurgery* 1998; 42(4): 744-750.
5. Abe T, Tara LA, Lüdecke DK. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery* 1999; 45(1): 1-10.
6. Ahmed N, Ratnayake M, Savoldo B, Perlaky L, Dotti G, Wels WS et al. Regression of experimental medulloblastoma following transfer of HER2-specific T cells. *Cancer Res* 2007; 67(12): 5957-5964.

7. Allinson K, Kolve H, Gumbinger HG, Vormoor JH, Ehlert K, Groll AH. Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell recipients. *J Antimicrob Chemoth* 2008; 61(3): 734-742.
8. Ammann RA. The SPOG 2003 FN study on children with cancer and fever in neutropenia: risk assessment and low-risk-adapted therapy. *Schweizer Krebs Bulletin* 2006(4): 278-280.
9. Amthauer H. FDG-PET-Untersuchungen bei 10 Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphom: erste Ergebnisse für das Initialstaging und die Therapiekontrolle. *Klin Pädiatr* 2005; 217(6): 327-333.
10. Araujo I, Foss HD, Bittencourt A, Hummel M, Demel G, Mendonca N et al. Expression of Epstein-Barr virus-gene products in Burkitt's lymphoma in Northeast Brazil. *Blood* 1996; 87(12): 5279-5286.
11. Armstrong V, Shipkova M, von Ahsen N, Oellerich M. Analytic aspects of monitoring therapy with thiopurine medications. *Ther Drug Monit* 2004; 26(2): 220-226.
12. Arndt V, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Peris-Bonet R, Brenner H. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: central nervous system tumours. *Ann Oncol* 2007; 18(10): 1734-1742.
13. Bader P, Dückers G, Kreyenberg H, Hoelle W, Kerst G, Lang P et al. Monitoring of donor cell chimerism for the detection of relapse and early immunotherapeutic intervention in acute lymphoblastic leukemias. *Ann Hematol* 2002; 81(Suppl 2): S25-S27.
14. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dückers G, Kremens B, Dilloo D et al. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(8): 815-821.
15. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dückers G, Handgretinger R, Lang P et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1696-1705.
16. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, de Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366(9486): 635-642.

17. Bär G, Black PC, Gutjahr P, Stopfkuchen H. Recovery kinetics of heart rate and oxygen uptake in long-term survivors of acute leukemia in childhood. *Eur J Pediatr* 2007; 166(11): 1135-1142.
18. Battmann A, Dieckmann K, Battmann A, Resch A, Pötter R. Mediastinale Hodgkin Lymphome in der Computertomographie: Vergleich von exakter CT-gestützter Volumetrie und Volumenabschätzung mit Hilfe einfacher geometrischer Modelle. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(3): 132-137.
19. Baumann I, Nenninger R, Harms H, Zwierzina H, Wilms K, Feller AC et al. Image analysis detects lineage-specific morphologic markers in leukemic blast cells. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(1): 23-30.
20. Beck J, Handgretinger R, Klingebiel T, Dopfer R, Schaich M, Ehninger G et al. Expression of PKC isozyme and MDR-associated genes in primary and relapsed state AML. *Leukemia* 1996; 10(3): 426-433.
21. Bendszus M, Martin-Schrader I, Schlake HP, Solymosi L. Embolisation of intracranial meningiomas without subsequent surgery. *Neuroradiology* 2003; 45(7): 451-455.
22. Bendszus M, Sörensen N, Hofmann E, Röhl E, Solymosi L. Fusiform dilatations of the internal carotid artery following surgery for pediatric suprasellar tumors. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29(6): 304-308.
23. Benesch M, Lackner H, Moser A, Kerbl R, Schwinger W, Oberbauer R et al. Outcome and long-term side effects after synchronous radiochemotherapy for childhood brain stem gliomas. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35(4): 173-180.
24. Benesch M, Wagner S, Berthold F, Wolff JEA. Primary dissemination of high-grade gliomas in children: experiences from four studies of the pediatric oncology and hematology society of the German language group (GPOH). *J Neurooncol* 2005; 72(2): 179-183.
25. Bergstraesser E, Hasle H, Rogge T, Fischer A, Zimmermann M, Noellke P et al. Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(5): 629-633.
26. Berner R, Sauter S, Duffner U, Brandis M, Niemeyer CM. Bakteriämie-Episoden bei pädiatrisch-onkologischen Patienten, insbesondere durch Streptokokken der Viridans-Gruppe. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 256-260.
27. Berthold F. Die pädiatrische Onkologie und Hämatologie auf dem Weg in die neue Krankenhausfinanzierung. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 145-148.

28. Beutel K, Simon A. Diagnostik und Therapie Katheter-assoziiierter Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S91-S100.
29. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99(12): 4257-4264.
30. Black P, Gutjahr P, Stopfkuchen H. Physical performance in long-term survivors of acute leukaemia in childhood. *Eur J Pediatr* 1998; 157(6): 464-467.
31. Bode U, Hasan C, Hulsmann B, Fleischhack G. Recanostat compositum therapy does not prevent tumor progression in young cancer patients. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 353-355.
32. Boos J, Hohenlöchter B, Schulze-Westhoff P, Schiller M, Zimmermann M, Creutzig U et al. Intracellular retention of cytosine arabinoside triphosphate in blast cells from children with acute myelogenous and lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(6): 397-404.
33. Boos J, Werber G, Ahlke E, Schulze-Westhoff P, Nowak-Göttl U, Würthwein G et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations. *Eur J Cancer* 1996; 32A(9): 1544-1550.
34. Breit S, Stanulla M, Flohr T, Schrappe M, Ludwig W, Tolle G et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108(4): 1151-1157.
35. Bremer M, Karstens JH. Strahlentherapeutische Interventionen bei Leukämien. *Onkologie* 2006; 12(10): 1022-1029.
36. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms DO, Schrappe M, Michaelis J. Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer* 2001; 92(7): 1977-1983.
37. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Estimating completeness of cancer registration: an empirical evaluation of the two source capture-recapture approach in Germany. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(4): 426-430.
38. Buchholz B, Frei E, Eisenbarth J, Weigand M, Ludwig R. Time course of methotrexate polyglutamate formation and degradation in the pre-B-leukaemia cell line Nalm6 and in lymphoblasts from children with leukaemia. *Eur J Cancer* 1996; 32A(12): 2101-2107.

39. Bühner C, Hartmann R, Fengler R, Rath B, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2812-2817.
40. Bürger BJ, Niemeyer CM. Leukämien bei Kindern und Jugendlichen. *Med Monatsschr Pharm* 1999; 22(6): 175-183.
41. Burkhardt B, Bruch J, Zimmermann M, Strauch K, Parwaresch R, Ludwig WD et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2006; 20(8): 1422-1429.
42. Calaminus G, Andreussi L, Garre ML, Kortmann RD, Schober R, Göbel U. Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS): first results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT). *Klin Pädiatr* 1997; 209(4): 222-227.
43. Calaminus G, Bamberg M, Harms D, Jürgens H, Kortmann RD, Sörensen N et al. AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection, results of the cooperative trial MAKEI 89. *Neuropediatrics* 2005; 36(2): 71-77.
44. Calaminus G, Janssen G, Lenard HG, Bock WJ, Reifenberger G, Schmitt G et al. Combined therapy of medulloblastoma: review of 46 patients treated in a single institution. *Neuropediatrics* 1998; 29(2): 102-107.
45. Christaras A. Auswirkungen des selbstlernenden G-DRG-Systems 2004-2006 auf die Vergütung stationärer Leistungen bei pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Patienten am Beispiel einer Universitätsklinik. *Klin Pädiatr* 2006; 218(6): 366-378.
46. Claviez A, Klingebiel T, Peters C, Kalwak K, Viehmann S, Harbott J et al. Outcome of transplantation in six children presenting initially as Ph+ALL and with first relapse as Ph+CML. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(Suppl 1): S142-S151.
47. Claviez A, Meyer U, Dominick C, Beck JF, Rister M, Tiemann M. MALT lymphoma in children: a report from the NHL-BFM study group. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(2): 210-214.
48. Commentz J, Dammann O. Impaired melatonin secretion following cranial irradiation in pubertal girls. *Neuro Endocrinol Lett* 1995; 17(4): 231-236.

49. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, Campbell M, Dibar E, Magyarosy E et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9556): 123-131.
50. Creutzig U, Ritter J, Boos J, Zimmermann M, Bender-Goetze C, Stahnke K. Prognose von Kindern mit AML nach dem ersten Rezidiv. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 207-211.
51. Creutzig U, Ritter J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I, Stollmann-Gibbels B et al. Akute myeloische Leukämie bei Kindern mit Down-Syndrom. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 136-144.
52. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I et al. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome: a report of 40 children of the AML-BFM study group. *Leukemia* 1996; 10(11): 1677-1686.
53. Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, Schieferstein J, Viehmann S, Oschlies I et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110(2): 670-677.
54. Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, Beer J, Körholz D. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(8): 616-621.
55. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Price DA. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr* 2006; 95(10): 1284-1290.
56. Dawczynski K, Steinbach D, Wittig S, Pfaffendorf N, Kauf E, Zintl F. Expression of components of the IGF axis in childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(1): 24-28.
57. Debus J, Kocagöncü KO, Höss A, Wenz F, Wannemacher M. Fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for optic glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(2): 243-248.
58. Delbrück H. Leistungsbeurteilung und berufliche Rehabilitation bei kurativ behandelten Tumorpatienten. *Versicherungsmedizin* 1997; 49(5): 167-172.
59. den Boer ML, Harms DO, Pieters R, Kazemier KM, Göbel U, Körholz D et al. Patient stratification based on prednisolone-vincristine-asparaginase resistance profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3262-3268.

60. de Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, Demaerel P, Flamen P, Rutkowski S, Kaempgen E et al. Transient local response and persistent tumor control in a child with recurrent malignant glioma: combination therapy including dendritic cell therapy. *J Neurosurg (Pediatrics 5)* 2004; 100: 492-497.
61. di Gallo A. Die Zeichnung als Brücke beim Erstkontakt mit dem krebskranken Kind. *Kinderanalyse* 2000; 8(4): 376-395.
62. Dobrovoljac M, Grotzer MA. Kindliche Hirntumoren: Diagnose ohne Verzögerung! *Pädiatrie* 2005; 11(2): 20-23.
63. Dölken G. Detection of minimal residual disease. *Adv Cancer Res* 2001; 82: 133-185.
64. Eckert C, Biondi A, Seeger K, Cazzaniga G, Hartmann R, Beyermann B et al. Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2001; 358(9289): 1239-1241.
65. Eckert C, Landt O. Real-time PCR to detect minimal residual disease in childhood ALL. *Methods Mol Med* 2004; 91: 175-182.
66. Eden T, Pui CH, Tognoni G, Masera G. All children have a right to full access to treatment for cancer. *Lancet* 2004; 364(9440): 1121-1122.
67. Enczmann J, Rinker M, Kiesel U, Kuhröber A, Kögler G, Nürnberger W et al. Donor selection process for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the university hospital of Düsseldorf (1997-1998). *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 218-223.
68. Erren TC. ELF-EMF, endocrine disruptors, light: what if we apply triage to research? *Med Hypotheses* 2002; 59(2): 212-214.
69. Fine BM, Stanulla M, Schrappe M, Ho M, Viehmann S, Harbott J et al. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 103(3): 1043-1049.
70. Fleischhack G, Graf N, Hasan C, Ackermann M, Breu H, Zernikow B et al. IDA-FLAG (Idarubicin, Fludarabin, hochdosiertes Cytarabin and G-CSF): ein effektives Therapieschema in der Behandlung von AML-Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 1996; 208(4): 229-235.
71. Fleischhack G, Pöpping K, Hasan C, Utsch B, Jüttner J, Bode U. Hochdosischemotherapie mit Thiopeta, Carboplatin, VP16 und autologer Stammzelltransplantation in der Behandlung von malignen Hirntumoren mit schlechter Prognose: Ergebnisse einer monozentrischen Pilotstudie. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 248-255.

72. Fleischhack G, Reif S, Hasan C, Jaehde U, Hettmer S, Bode U. Feasibility of intraventricular administration of etoposide in patients with metastatic brain tumours. *Br J Cancer* 2001; 84(11): 1453-1459.
73. Fleischhack G, Simon A. Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie: Problemstellung. *Klin Pädiatr* 2001; 213(Suppl 1): A5-A8.
74. Frank W, Konta B, Prusa N, Raymann C. HTA-Bericht: Bedeutung der intensivierten Pflege. *GMS Health Technology Assessment* 2006; Doc 04.
75. Franklin J. Do children with Hodgkin's disease have a better prognosis than adults? Application of a generalised linear model to a systematic review of published results. *Stud Health Technol Inform* 2000; 77: 18-22.
76. Franzius C. Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluoro-Deoxyglukose (FDG-PET) in der pädiatrischen Onkologie. *Nuklearmediziner* 2002; 25(2): 118-121.
77. Freeman CR, Taylor RE, Kortmann R, Carrie C. Radiotherapy for medulloblastoma in children: a perspective on current international clinical research efforts. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39(2): 99-108.
78. Freund J, Comaniciu D, Ioannis Y, Liu P, McClatchey R, Morley-Fletcher E et al. Health-e-child: an integrated biomedical platform for grid-based paediatric applications. *Stud Health Technol Inform* 2006; 120: 259-270.
79. Führer M, Gerusel-Bleck M, Konstantopoulos N, Bender-Götze C, Walther J. FISH analysis of native smears from bone marrow and blood for the monitoring of chimerism and clonal markers after stem cell transplantation in children. *Int J Mol Med* 2005; 15(2): 291-297.
80. Gadner H, Mann G. Langzeitergebnisse der Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämien des Kindes- und Jugendalters in Österreich in klinischen Studien. *Wien Med Wochenschr Supp* 2006(4): 11-15.
81. Gatta G, Corazziari I, Magnani C, Peris-Bonet R, Roazzi P, Stiller C et al. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl 5): v119-v127.
82. Gatta G, Luksch R, Coleman MP, Corazziari I, Group EW. Survival from acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL) and chronic myeloid leukaemia (CML) in European children since 1978: a population-based study. *Eur J Cancer* 2001; 37(6): 695-702.
83. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries, Lynn A., Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002; 95(8): 1767-1772.

84. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE working group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3742-3751.
85. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, Gessi M, Kleihues P, Ohgaki H. Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. *Acta Neuropathol* 2006; 112(1): 5-12.
86. Göbel U. Leukämien bei Kindern und Jugendlichen: vom Symptom zur Diagnose. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(2): 131-137.
87. Goldbeck L. Parental coping with the diagnosis of childhood cancer: gender effects, dissimilarity within couples, and quality of life. *Psychooncology* 2001; 10(4): 325-335.
88. Goldbeck L. Die familiäre Bewältigung einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter: Möglichkeiten der standardisierten Erfassung mit Selbstbeurteilungsverfahren – Ergebniss einer empirischen Vorstudie. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 1998; 47(8): 552-573.
89. Goldbeck L. The impact of newly diagnosed chronic paediatric conditions on parental quality of life. *Qual Life Res* 2006; 15(7): 1121-1131.
90. Gottschling S, Längler A, Tautz C, Graf N. Komplementäre und alternative Behandlungsmethoden in der Kinderonkologie. *Klin Pädiatr* 2006; 218(3): 157-164.
91. Gottschling S. Welchen Einfluss hat die Ernährung auf die Prognose von krebskranken Kindern? *Kinderkrankenschwester* 2005; 24(1): 32-34.
92. Goulden N, Bader P, Van Der Velden V, Moppett J, Schilham M, Masden HO et al. Minimal residual disease prior to stem cell transplant for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122(1): 24-29.
93. Grigull L, Beilken A, Schmid H, Kirschner P, Sykora K, Linderkamp C et al. Secondary prophylaxis of invasive fungal infections with combination antifungal therapy and G-CSF-mobilized granulocyte transfusions in three children with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 2006; 14(7): 783-786.
94. Grigull L, Pulver N, Goudeva L, Sykora K, Linderkamp C, Beilken A et al. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis. *Support Care Cancer* 2006; 14(9): 910-916.

95. Groll AH, Just-Nuebling G, Kurz M, Mueller C, Nowak-Goettl U, Schwabe D et al. Fluconazole versus nystatin in the prevention of candida infections in children and adolescents undergoing remission induction or consolidation chemotherapy for cancer. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(6): 855-862.
96. Groll AH, Lehrnbecher T. New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development. *Klin Pädiatr* 2005; 217(3): 158-168.
97. Groll AH, Müller FMC. Fortschritte in Prävention und Therapie infektiöser Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 1998; 210(3): 106-114.
98. Grotzer MA. Biologische prognostische Faktoren von kindlichen primitiven neurektodermalen Hirntumoren. *Schweizer Krebs Bulletin* 2001; 21(4): 171-174.
99. Grotzer MA, von Hoff K, von Bueren AO, Shalaby T, Hartmann W, Warmuth-Metz M et al. Which clinical and biological tumor markers proved predictive in the prospective multicenter trial HIT 91: implications for investigating childhood medulloblastoma. *Klin Pädiatr* 2007; 219(6): 312-317.
100. Guggemos A, Eckert C, Szczepanski T, Hanel C, Taube T, Van der Velden V et al. Assessment of clonal stability of minimal residual disease targets between 1st and 2nd relapse of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003; 88(7): 736-746.
101. Gutjahr P, Humpl T. Testicular lymphoblastic leukemia/lymphoma. *World J Urol* 1995; 13(4): 230-232.
102. Haas OA. Molekular- und zytogenetische Diagnostik: genetische Diagnostik in der pädiatrischen Onkologie. *J Lab Med* 2005; 29(3): 162-175.
103. Haas RJ, Schmid I, Schön C, Soballa-Stehr E, Stachel D. Non-Hodgkin lymphoma after heart-lung transplantation: response to chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(3): 229-230.
104. Hasle H, Arico M, Basso G, Biondi A, Rajnoldi AC, Creutzig U et al. Myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia associated with complete or partial monosomy 7. *Leukemia* 1999; 13(3): 376-385.
105. Haupt C, Ancker U, Müller M, Herrmann HD, Schulte FJ. Intracranial germ-cell tumours: treatment results and residuals. *Eur J Pediatr* 1996; 155(3): 230-236.

106. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, Barr RD, Beck JD, Byrne J et al. Long term survivors of childhood cancer: cure and care (the Erice statement). *Eur J Cancer* 2007; 43(12): 1778-1780.
107. Hauser M, Gibson BS, Wilson N. Diagnosis of anthracycline-induced late cardiomyopathy by exercise-spiroergometry and stress-echocardiography. *Eur J Pediatr* 2001; 160(10): 607-610.
108. Havers W. Medikamentöse Leukämie-Therapie bei Kindern und Jugendlichen. *Pharm Ztg* 1995; 140(3): 9-15.
109. Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer* 2002; 94(12): 3285-3291.
110. Heckrath C, Fuchs A, Kruse J, Tress W. Die Bedeutung des Bindungsmusters für die Kind-Arzt-Interaktion bei krebserkrankten Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146(8): 788-796.
111. Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, Kentouche K, Leder C, Appenroth D et al. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40(6): 348-354.
112. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, Mertens AC, Mitby P, Friedman D et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 300-308.
113. Henze G. Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 5(2-4): 199-213.
114. Herold R, Stibenz D, Hartmann R, Henze G, Bühner C. Soluble l-selectin (sCD62L) in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 119(3): 677-684.
115. Hindersin S, Niemeyer CM, Germing U, Göbel U, Kratz CP. Mutation analysis of CUTL1 in childhood myeloid neoplasias with monosomy 7. *Leuk Res* 2007; 31(9): 1331-1332.
116. Horstmann M, Kroschke G, Stockschräder M, Betker R, Krüger W, Erttmann R et al. Early toxicity of intensified conditioning with etoposide combined with total body irradiation/cyclophosphamide or busulfan/cyclophosphamide in children undergoing autologous or allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13(1): 45-53.

117. Hübner S, Cazzaniga G, Flohr T, Van der Velden VHJ, Konrad M, Pötschger U et al. High incidence and unique features of antigen receptor gene rearrangements in TEL-AML1-positive leukemias. *Leukemia* 2004; 18(1): 84-91.
118. Huettemann E, Junker T, Chatzinikolaou KP, Petrat G, Sakka SG, Vogt L et al. The influence of anthracycline therapy on cardiac function during anesthesia. *Anesth Analg* ; 98(4): 941-947.
119. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, de Vries A, Liwnicz B, Loredó LN et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1): 10-17.
120. Hülsmann B. Periphere Blutstammzellsammlung in der pädiatrischen Onkologie. *Kinderkrankenschwester* 2001; 20(8): 331-334.
121. Humpl T, Neuser H, Brühl K, Bartels U, Schwarz M, Gutjahr P. Clinical aspects and prognosis of ependymoma in infants and children: a single institution experience. *Childs Nerv Syst* 2001; 17(4-5): 246-251.
122. Huppertz HI. Gelenkschmerzen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146(1): 5-11.
123. Janka-Schaub GE, Harms DO, den Boer ML, Veerman AJ, Pieters R. Die In-vitro-Zytostatika-Resistenz als unabhängiger prognostischer Faktor in Studie COALL-05-92 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter: Basis für eine Doppelstratifizierung nach traditionellen Risikofaktoren und Resistenzprofil in Studie COALL-06-97. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 233-238.
124. Janssen G, Bode U, Breu H, Dohrn B, Engelbrecht V, Göbel U. Boswellic acids in the palliative therapy of children with progressive or relapsed brain tumors. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 189-195.
125. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92(12): 3155-3164.
126. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1961-1971.
127. Kallage V, Müller JE, Zimmermann M, Beck JD, Ritter J, Creutzig U. Prognose, Therapierealisation und Komplikationen bei den Nonrespondern der Studie AML-BFM 87. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 250-259.

128. Kamps WA, Bökkerink JPM, Hakvoort-Cammel FG AJ, Veerman AJP, Weening RS, Wering ER et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002; 16(6): 1099-1111.
129. Kaspers GJL, Reinhardt D, Fleischhack G, Armendariz H, Stark B, Zwaan CM et al. Low efficacy of methotrexate in childhood acute myeloid leukemia (AML): single-agent therapeutic window study in relapsed AML. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(5): 539-542.
130. Katsimpari K, Papadakis V, Pangalis A, Parcharidou A, Panagiotou JP, Soutis M et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer* 2006; 14(3): 277-284.
131. Kennedy HF, Shankland GS, Bagg J, Chalmers EA, Gibson BES, Williams CL. Fluconazole and itraconazole susceptibilities of *Candida* spp. isolated from oropharyngeal specimens and blood cultures of paediatric haematology/oncology patients. *Mycoses* 2006; 49(6): 457-462.
132. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. Anthroposophische Medizin: Health Technology Assessment Bericht – Kurzfassung. *Forsch Komplementärmed* 2006; 13(Suppl 2): 7-18.
133. Kirschke R, Nürnberger W, Eckhof-Donovan S, Nürnberger I, Göbel U. Coagulation and fibrinolysis in children with acute lymphoblastic leukaemia treated according to the COALL-05-92-protocol. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 285-290.
134. Kirschner-Schwabe R, Lottaz C, Tödling J, Rhein P, Karawajew L, Eckert C et al. Expression of late cell cycle genes and an increased proliferative capacity characterize very early relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2006; 12(15): 4553-4561.
135. Klingebiel T, Herter M, Haus U, Färber L, Niethammer D, Handgretinger R. Mobilization of peripheral blood stem cells with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children: a study of feasibility and tolerability. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 1996; 3(3): 183-189.
136. Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, Bader P, Niethammer D. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood Rev* 2004; 18(3): 181-92.
137. Knödler I, Schulze S. Pflege eines leukämiekranken Kindes: Infektionen sind besonders gefürchtet. *Pflege Z* 1999; 52(7): 478-482.

138. Koehl U, Bochennek K, Zimmermann SY, Lehrnbecher T, Sörensen J, Esser R et al. Immune recovery in children undergoing allogeneic stem cell transplantation: absolute CD8+ CD3+ count reconstitution is associated with survival. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(5): 269-278.
139. Kögler G, Somville T, Göbel U, Hakenberg P, Knipper A, Fischer J et al. Haematopoietic transplant potential of unrelated and related cord blood: the first six years of the EUROCORD/NETCORD bank Germany. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 224-232.
140. Körholz D, Claviez A, Hasenclever D, Kluge R, Hirsch W, Kamprad F et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 150-156.
141. Körholz D, Kluge R, Wickmann L, Hirsch W, Lüders H, Lotz I et al. Bedeutung der F18-Fluoro-D-2-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) zum Staging und zur Therapiekontrolle beim Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter: Konsequenzen für das GPOH-HD-Protokoll. *Onkologie* 2003; 26(5): 489-493.
142. Korinthenberg R, Scheuring B, Boos J, Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39(6): 566-572.
143. Korinthenberg R, Schneider A, Niemeyer C. Central nervous system prophylaxis with high-dose methotrexate does not give rise to significant electroencephalographic changes in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Child Neurol* 2002; 17(6): 409-412.
144. Kortmann RD, Hess CF, Hoffmann W, Jany R, Bamberg M. Is the standardized helmet technique adequate for irradiation of the brain and the cranial meninges? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(1); 241-244.
145. Kortmann RD, Klingebiel T, Timmermann B, Kühl J, Müller S, Göbel U et al. Aktuelle radioonkologische Strategien bei der Behandlung von malignen Tumoren im Kindesalter. *Onkologie* 2000; 6(9): 854-867.
146. Kostaridou S, Polychronopoulou S, Psarra K, Kapsimali V, Parcharidou A, Katevas P et al. Decrease of CD4+ and B-lymphocyte populations is not associated with severe infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance. *Int J Hematol* 2004; 80(4): 354-360.

147. Kremer P, Tronnier V, Steiner HH, Metzner R, Ebinger F, Rating D et al. Intraoperative MRI for interventional neurosurgical procedures and tumor resection control in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(7): 674-678.
148. Landgraf P, Bidlingmaier C, Kurnik K, Borkhardt A. Gentherapeutische Optionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie: State of the Art. *Pädiat Prax* 2005; 66(4): 603-616.
149. Landolt MA, Dangel B, Twerenbold P, Schallberger U, Plüss H, Nüssli R. Elterliche Beurteilung eines psychoonkologischen Betreuungskonzeptes in der Pädiatrie. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 1999; 48(1): 1-14.
150. Lang P, Greil J, Bader P, Schumm M, Handgretinger R, Klingebiel T et al. Bearbeitung und Transplantation hämatopoetischer Stammzellen: Ergebnisse und klinischer Nutzen der Stammzellaufreinigung von alternativen Spendern für die allogene Transplantation im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2005; 153(10): 954-964.
151. Lang P, Schumm M, Greil J, Bader P, Klingebiel T, Müller I et al. Ein Vergleich von Methoden zur Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen für die haploidentische Transplantation: erste Resultate einer Pilotstudie. *Klin Pädiatr* 2005; 217(6): 334-338.
152. Lang P, Barbin K, Feuchtinger T, Greil J, Peipp M, Zunino SJ et al. Chimeric CD19 antibody mediates cytotoxic activity against leukemic blasts with effector cells from pediatric patients who received T-cell-depleted allografts. *Blood* 2004; 103(10): 3982-3985.
153. Langebrake C, Uhlenbrock S, Ritter J, Groll AH. Arzneimittelinteraktionen antimikrobieller Substanzen bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S165-S174.
154. Langebrake C, Creutzig U, Dworzak M, Hrusak O, Mejstrikova E, Griesinger F et al. Residual disease monitoring in childhood acute myeloid leukemia by multiparameter flow cytometry: the MRD-AML-BFM study group. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3686-3692.
155. Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr HG, Bielack S et al. Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter: Nachsorge und Spätfolgen nach erfolgreicher Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150(8): 942-953.
156. Lehrnbecher T, Kaiser J, Varwig D, Ritter J, Groll AH, Creutzig U et al. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(10): 735-738.

157. Lehrnbecher T, Müller-Scholden J, Danhauser-Leistner I, Sörensen N, von Stockhausen HB. Perioperative fluid and electrolyte management in children undergoing surgery for craniopharyngioma: a 10-year experience in a single institution. *Childs Nerv Syst* 1998; 14(6): 276-279.
158. Mahone EM, Prahme MC, Ruble K, Mostofsky SH, Schwartz CL. Motor and perceptual timing deficits among survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(8): 918-925.
159. Mann G, Cazzaniga G, Van der Velden VHJ, Flohr T, Csinady E, Paganin M et al. Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in children 1 year and older: the "big sister" of the infant disease? *Leukemia* 2007; 21: 642-646.
160. Marx M, Beck JD, Grabenbauer GG, Dörr HG. Brief report: spontaneous nocturnal growth hormone secretion in children after medulloblastoma therapy. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36(4): 494-496.
161. Mazzucco A, von der Weid N, Godoy N. Hirntumoren der Fossa posterior im Kindesalter: eine Übersicht der Patienten der Medizinischen Universitäts-Kinderklinik Bern in den Jahren 1990 bis 1994. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996; 85(34): 1001-1004.
162. Meixensberger J, Hofmann E, Roosen K. Zerebrale Kavernome: Klinik und Therapie. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147(7-8): 194-198.
163. Metzelder ML, Kuebler JF, Shimotakahara A, Glueer S, Grigull L, Ure BM. Role of diagnostic and ablative minimally invasive surgery for pediatric malignancies. *Cancer* 2007; 109(11): 2343-2348.
164. Metzler M, Strissel PL, Strick R, Niemeyer C, Roettgers S, Borkhardt A et al. Emergence of translocation t(9;11)-positive leukemia during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 41(3): 291-296.
165. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N et al. Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? *Eur J Pediatr* 2005; 164(9): 563-567.
166. Michael C, Mor W, Binder H, Gatterer-Menz I, Siemes H, Gardner H. Langzeitbeobachtung der therapiebedingten cranialen computertomographischen Veränderungen bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Klin Pädiatr* 1997; 209(3): 105-110.
167. Michaelis J, Kaletsch U, Kaatsch P. Epidemiologie von Hirntumoren im Kindesalter. *Zentralbl Neurochir* 2000; 61(2): 80-87.

168. Michel E, Zernikow B. Buprenorphineinsatz bei Kindern: eine klinisch-pharmakologische Übersicht. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154(8): 799-807.
169. Mielcarek M, Sperling C, Schrappe M, Meyer U, Riehm H, Ludwig WD. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in childhood acute lymphoblastic leukaemia: correlation with clinical features and outcome. *Br J Haematol* 1997; 96(2): 301-307.
170. Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, Zuna I, Hoess A, Wannemacher M et al. Results of three-dimensional stereotactically-guided radiotherapy in recurrent medulloblastoma. *J Neurooncol* 2002; 60(3): 227-233.
171. Mittler U. Akute Leukämie im Kindesalter: Standortbestimmung und moderne Trends. *Kinderkrankenschwester* 1997; 16(3): 100-101.
172. Müller HJ, Löning L, Horn A, Schwabe D, Gunkel M, Schrappe M et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol* 2000; 110(2): 379-384.
173. Müller HL. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter: Vermeidung von Spätkomplikationen. *Pädiatrie hautnah* 2006; 18(2): 75-78.
174. Müller HL. Childhood craniopharyngioma: current strategies in laboratory diagnostics and endocrine treatment. *J Lab Med* 2003; 27(9-10): 377-385.
175. Müller HL, Frühwald MC, Scheubeck M, Rendl J, Warmuth-Metz M, Sörensen N et al. A possible role for somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis and follow-up of children with medulloblastoma. *J Neurooncol* 1998; 38(1): 27-40.
176. Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control* 2006; 17(4): 583-589.
177. Müller HL, Handwerker G, Wollny B, Faldum A, Sörensen N. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3993-3996.
178. Müller HL, Horwitz AE, Kühl J. Skelettbeschwerden als Leitsymptom der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147(2): 116-121.
179. Müller HL, Schneider P, Bueb K, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R et al. Volumetric bone mineral density in patients with childhood craniopharyngioma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(3): 168-173.

180. Nawrot U, Nowicka J, Juszczak K, Gusin B. Susceptibility to antifungal agents of candida species isolated from paediatric and adult patients with haematological diseases. *Mycoses* 2005; 48(6): 385-390.
181. Nenning BB, Hoffman CM, Gutjahr P. Myelodysplasien und akute myeloische Leukämien als sekundäre maligne Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse einer deutsch-österreichisch-schweizerischen Studie. *Pädiat Prax* 2002; 62(2): 253-258.
182. Neudenberger J, Hotfilder M, Rosemann A, Langebrake C, Reinhardt D, Pieters R et al. Lack of expression of the chondroitin sulphate proteoglycan neuron-glia antigen 2 on candidate stem cell populations in paediatric acute myeloid leukaemia/abn(11q23) and acute lymphoblastic leukaemia/t(4;11). *Br J Haematol* 2006; 133(3): 337-344.
183. Neuendank A, Hartmann R, Bühner C, Winterhalter B, Klumper E, Veerman AJ et al. Acute toxicity and effectiveness of idarubicin in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 1997; 58(5): 326-332.
184. Niehues T, Kapaun P, Harms DO, Burdach S, Kramm C, Körholz D et al. A classification based on T cell selection-related phenotypes identifies a subgroup of childhood T-ALL with favorable outcome in the COALL studies. *Leukemia* 1999; 13(4): 614-617.
185. Niehues T, Schellong G, Dörffel W, Bucsky P, Mann G, Körholz D et al. Immundefizienz und Morbus Hodgkin: Therapie und Ergebnisse der DAL HD7B 90- und GPOH HD 95-Studien. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 315-320.
186. Niethammer D, Klingebiel T, Ebell W, Henze G, Paolucci P, Riehm H. Which children do benefit from bone marrow transplant? *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 2): 43-46.
187. Norden P. Psychosoziale Betreuung von krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. *Kinderkrankenschwester* 1996; 15(5): 174-177.
188. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 2003; 101(7): 2529-2533.
189. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität: MRT des Herzens bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2004; 176(9): 1245-1250.

190. Oji C, Ike I. Burkitt-Lymphom: Studie über 110 Patienten. Mund Kiefer Gesichtschir 1999; 3(4): 220-224.
191. Ottensmeier H, Galley N, Rutkowski S, Kühl J. Kurzgefasste Intelligenzdiagnostik bei Hirntumoren. Kindheit und Entwicklung 2006; 15(2): 100-106.
192. Özdamar S, Teksen K, Gutjahr P. Maligne Erkrankungen bei türkischstämmigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse einer Studie der Universitäts-Kinderklinik Mainz 1974 to 2004. Pädiat Prax 2006; 68(1): 51-56.
193. Panzer-Grümayer ER, Cazzaniga G, Van der Velden VHJ, Del Giudice L, Peham M, Mann G et al. Immunogenotype changes prevail in relapses of young children with TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia and derive mainly from clonal selection. Clin Cancer Res 2005; 11(21): 7720-7727.
194. Pastore G, Magnani C, Verdecchia A, Pession A, Viscomi S, Coebergh JW. Survival of childhood lymphomas in Europe, 1978--1992: a report from the EURO CARE study. Eur J Cancer 2001; 37(6): 703-710.
195. Patte C. B-Acute lymphoblastic leukemia: the European experience. Int J Pediatr Hematol/Oncol 1998; 5(2-4): 81-88.
196. Patzer L, Hempel L, Ringelmann F, Misselwitz J, Fuchs D, Zintl F et al. Renal function after conditioning therapy for bone marrow transplantation in childhood. Med Pediatr Oncol 1997; 28(4): 274-283.
197. Penson RT, Amrein PC. Glaube und Freiheit: Leukämie bei Kindern von Zeugen Jehovas. Onkologie 2004; 27(2): 126-128.
198. Peraud A, Goetz C, Siefert A, Tonn JC, Kreth FW. Interstitial iodine-125 radiosurgery alone or in combination with microsurgery for pediatric patients with eloquently located low-grade glioma: a pilot study. Childs Nerv Syst 2007; 23(1): 39-46.
199. Peters O, Gnekow AK, Rating D, Wolff JEA. Impact of location on outcome in children with low-grade oligodendroglioma. Pediatr Blood Cancer 2004; 43(3): 250-256.
200. Pieters R, den Boer ML, Durian M, Janka G, Schmiegelow K, Kaspers GJL et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia: implications for treatment of infants. Leukemia 1998; 12(9): 1344-1348.

201. Pillwein K, Fuiko R, Slavic I, Czech T, Hawliczek G, Bernhardt G et al. Hyaluronidase additional to standard chemotherapy improves outcome for children with malignant brain tumors. *Cancer Lett* 1998; 131(1): 101-108.
202. Pinheiro JPV, Boos J. The best way to use asparaginase in childhood acute lymphatic leukaemia: still to be defined? *Br J Haematol* 2004; 125(2): 117-127.
203. Pinkerton CR, Ablett S, Boos J, Philip T. Ethical approval for multicentre clinical trials in children: contrasting systems in three European countries. *Eur J Cancer* 2002; 38(8): 1051-1058.
204. Porn U. Onkologie-Quiz aus dem Bereich der pädiatrischen Nuklearmedizin. *Nuklearmedizin* 2002; 25(2): 129-143.
205. Porto L, Kieslich M, Schwabe D, Yan B, Zanella FE, Lanfermann H. Central nervous system lymphoma in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22(3): 235-246.
206. Price DA, Wilton P, Jonsson P, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn international growth database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res* 1998; 49(2): 91-97.
207. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett JM et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003; 17(4): 700-706.
208. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; 359(9321): 1909-1915.
209. Pui CH, Schrappe M, Masera G, Nachman J, Gardner H, Eden OB et al. Ponte di Legno working group: statement on the right of children with leukemia to have full access to essential treatment and report on the sixth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop. *Leukemia* 2004; 18(6): 1043-1053.
210. Ramakers-van Woerden NI, Beverloo HB, Veerman AJP, Camitta BM, Loonen AH, Van Wering ER et al. In vitro drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, MLL rearrangements and immunophenotype. *Leukemia* 2004; 18(3): 521-529.
211. Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(2): 135-138.

212. Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, Corbacioglu C, Jürgens H, Dworzak M et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2004; 27(3): 269-272.
213. Reinhardt D, Pekrun A, Lakomek M, Ritter J, Creutzig U. Isoliertes Myelosarkom der Haut im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147(4): 346-350.
214. Reinhardt D, Pekrun A, Lakomek M, Ritter J, Creutzig U. Primäre isolierte Myelosarkome bei Kindern. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 245-249.
215. Reinhardt D, Pekrun A, Lakomek M, Zimmermann M, Ritter J, Creutzig U. Primary myelosarcomas are associated with a high rate of relapse: report on 34 children from the acute myeloid leukaemia-Berlin-Frankfurt-Münster studies. *Br J Haematol* 2000; 110(4): 863-866.
216. Rhein P, Scheid S, Ratei R, Hagemeyer C, Seeger K, Kirschner-Schwabe R et al. Gene expression shift towards normal B cells, decreased proliferative capacity and distinct surface receptors characterize leukemic blasts persisting during induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2007; 21(5): 897-905.
217. Ribera J, Ortega J, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Perez-Hurtado J et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 16-24.
218. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst* 2001; 17(9): 503-511.
219. Rickert CH. Extraneural metastases of paediatric brain tumours. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 105(4): 309-327.
220. Ritter J, Roos N. Special aspects related to invasive fungal infections in children with cancer. *Baillieres Clinical Infectious Diseases* 1995; 2(1): 179-204.
221. Rodriguez T, Baumgarten E, Fengler R, Soumpasis D, Henze G. Langzeitinfusion von L-Asparaginase: eine Alternative zur intramuskulären Injektion? *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 207-210.
222. Romeike BFM, Kim Y, Steudel W, Graf N. Diffuse high-grade gliomas as second malignant neoplasms after radio-chemotherapy for pediatric malignancies. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(2): 185-193.

223. Roskrow MA, Zibert A, Souquet M, Dilloo D. Tumor vaccines: application to childhood cancer. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 336-346.
224. Rössig C, Dilloo D, Jürgens H. Spezifische Immuntherapien zur Behandlung von Krebs im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(6): 646-653.
225. Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(1): 89-91.
226. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood. *Cancer* 2004; 101(7): 1677-1684.
227. Rudolph H, Petermann F, Lass-Lentzsch A, Warnken A, Hampel P. Stressverarbeitung bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2002; 51(5): 329-340.
228. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K, Hartmann W, Shalaby T, Deinlein F et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT 91. *Clin Cancer Res* 2007; 13(9): 2651-2657.
229. Sauerbrey A, Häfer R, Zintl F, Volm M. Analysis of cyclin D1 in de novo and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Res* 1999; 19(1B): 645-649.
230. Schellong G. Pediatric Hodgkin's disease: treatment in the late 1990s. *Ann Oncol* 1998; 9(Suppl 5): S115-S119.
231. Schellong G. Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: the experience of the German-Austrian paediatric study group. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9(3): 619-634.
232. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian study group since 1978. *Ann Oncol* 1996; 7(Suppl 4): 67-72.
233. Scheurlen W, Kühl J. Current diagnostic and therapeutic management of CNS metastasis in childhood primitive neuroectodermal tumors and ependymomas. *J Neurooncol* 1998; 38(2-3): 181-185.
234. Schick U, Marquardt G. Pediatric spinal tumors. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35(3): 120-127.

235. Schick U, Hassler W. Pediatric tumors of the orbit and optic pathway. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38(3): 113-121.
236. Schlegel PG, Eyrich M, Bader P, Handgretinger R, Lang P, Niethammer D et al. OKT-3-based reconditioning regimen for early graft failure in HLA-non-identical stem cell transplants. *Br J Haematol* 2000; 111(2): 668-673.
237. Schmid H, von Schenck U, Hartmann R, Borgmann A, Henze G. Allogeneic BMT vs. chemotherapy in late bone marrow relapsed childhood non-T/non-B ALL: results of BFM ALL relapse studies. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 2): 28-30.
238. Schmid I, Schmitt M, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D et al. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur J Cancer* 2006; 42(2): 205-211.
239. Schneider DT, Cho J, Laws HJ, Dilloo D, Göbel U, Nürnberger W. Posttransplant complications: serial evaluation of the oncological pediatric risk of mortality (O-PRISM) score following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(5): 383-389.
240. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, Göbel U, Nürnberger W. Introduction of the oncological pediatric risk of mortality score (O-PRISM) for ICU support following stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(10): 1079-1086.
241. Schoch B, Konczak J, Dimitrova A, Gizewski ER, Wieland R, Timmann D. Impact of surgery and adjuvant therapy on balance function in children and adolescents with cerebellar tumors. *Neuropediatrics* 2006; 37(6): 350-358.
242. Schott G, Sperling C, Schrappe M, Ratei R, Martin M, Meyer U et al. Immunophenotypic and clinical features of T-cell receptor gamma delta+ T-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1998; 101(4): 753-755.
243. Schroeter T, Lanvers C, Herding H, Suttorp M. Pseudotumor cerebri induced by all-trans-retinoic acid in a child treated for acute promyelocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34(4): 284-286.
244. Schüler F, Hirt C, Dölken L, Krüger W, Dölken G. Minimale Resterkrankung bei folliculären Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen: Nachweis durch quantitatives molekulares Monitoring zirkulierender Lymphomzellen. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(38): 2130-2134.

245. Schulze-Bonhage A, Ostertag C. Treatment options for gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma: interstitial radiosurgery. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14(2): 80-87.
246. Schüz J, Kaatsch P. Epidemiology of pediatric tumors of the central nervous system. *Expert Rev Neurother* 2002; 2(4): 469-479.
247. Seeger K. Pädiatrische Onkologie: molekulare Onkologie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150(8): 924-933.
248. Seeger K, Adams HP, Buchwald D, Beyermann B, Kremens B, Niemeyer C et al. TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91(5): 1716-1722.
249. Seidemann K, Book M, Zimmermann M, Meyer U, Welte K, Stanulla M et al. MTHFR 677 (C→T) polymorphism is not relevant for prognosis or therapy-associated toxicity in pediatric NHL: results from 484 patients of multicenter trial NHL-BFM 95. *Ann Hematol* 2006; 85(5): 291-300.
250. Seidemann K, Zimmermann M, Book M, Meyer U, Burkhardt B, Welte K et al. Tumor necrosis factor and lymphotoxin alfa genetic polymorphisms and outcome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma: results from Berlin-Frankfurt-Münster trial NHL-BFM 95. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8414-8421.
251. Seriu T, Yokota S, Nakao M, Misawa S, Takaue Y, Koizumi S et al. Prospective monitoring of minimal residual disease during the course of chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia, and detection of contaminating tumor cells in peripheral blood stem cells for autotransplantation. *Leukemia* 1995; 9(4): 615-623.
252. Silverman LB, Gelber RD, Kimball Dalton V, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber consortium protocol 91-01. *Blood* 2001; 97(5): 1211-1218.
253. Simon A, Fleischhack G, Wiszniewsky G, Hasan C, Bode U, Kramer MH. Influence of prolonged use of intravenous administration sets in paediatric cancer patients on CVAD-related bloodstream infection rates and hospital resources. *Infection* 2006; 34(5): 258-263.
254. Simon A, Wiszniewsky G. Surveillance nosokomialer Infektionen und FUO-Episoden in der pädiatrischen Onkologie mit dem Onkopäd NKI Modul. *Krh-Hyg + Infverh* 2003; 25(5): 213-218.
255. Spix C, Eletr D, Blettner M, Kaatsch P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004. *Int J Cancer* 2008; 122(8): 1859-1867.

256. Stahnke K, Boos J, Bender-Goetze C, Ritter J, Zimmermann M, Creutzig U. Duration of first remission predicts remission rates and long-term survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998; 12(10): 1534-1538.
257. Stams WAG, Beverloo HB, den Boer ML, de Menezes RX, Stigter RL, Van Drunen E et al. Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome. *Leukemia* 2006; 20(3): 410-416.
258. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005; 293(12): 1485-1489.
259. Stark AM, Fritsch MJ, Claviez A, Dörner L, Mehdorn HM. Management of tectal glioma in childhood. *Pediatr Neurol* 2005; 33(1): 33-38.
260. Steger F. Kleines Mädchen unter Leukämieverdacht: Sollen kranke Kinder die Wahrheit erfahren? *MMW Fortschr Med* 2007; 149(19): 6-7.
261. Steiger HJ, Götz C, Schmid-Elsaesser R, Stummer W. Thalamic astrocytomas: surgical anatomy and results of a pilot series using maximum microsurgical removal. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142(12): 1327-1337.
262. Steinbach D, Hermann J, Littlewood T, Zintl F. Risk group definition in children with acute myeloid leukemia by calculating individual risk factors on the basis of a multivariate stepwise Cox regression analysis. *Leuk Lymphoma* 2001; 42(6): 1289-1295.
263. Steliarova-Foucher E, Arndt V, Parkin DM, Berrino F, Brenner H. Timely disclosure of progress in childhood cancer survival by 'period' analysis in the Automated Childhood Cancer Information System. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1554-1560.
264. Sure U, Berghorn WJ, Bertalanffy H. Collins' law: prediction of recurrence or cure in childhood medulloblastoma? *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(2): 113-116.
265. Szekessy DP, Stoltenburg-Didinger G. Differentiation, proliferation and apoptosis in primary and recurrent primitive neuroectodermal tumors of childhood. *Childs Nerv Syst* 2001; 17(6): 320-327.
266. Takeuchi S, Tsukasaki K, Bartram CR, Seriu T, Zimmermann M, Schrappe M et al. Long-term study of the clinical significance of loss of heterozygosity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003; 17(1): 149-154.

267. Tamm I, Richter S, Oltersdorf D, Creutzig U, Harbott J, Scholz F et al. High expression levels of x-linked inhibitor of apoptosis protein and survivin correlate with poor overall survival in childhood de novo acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11): 3737-3744.
268. Tautz C, Längler A. Komplementäre Therapie bei krebskranken Kindern aus Sicht der Eltern und Ärzte. *Pädiat Prax* 2005; 67(3): 451-462.
269. Tenenbaum T, Hasan C, Kramm CM, Janssen G, Laws HJ, Wessalowski R et al. Oncological management of pediatric cancer patients belonging to Jehovah's Witnesses: a two-institutional experience report. *Onkologie* 2004; 27(2): 131-137.
270. Tibussek D, Distelmaier F, Schönberger S, Göbel U, Mayatepek E. Antiepileptische Therapie in der pädiatrischen Onkologie: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Klin Pädiatr* 2006; 218(6): 340-349.
271. Tiesmeyer K. Edukation in der pädiatrischen Onkologie: anfällig für Ungleichheit? *Pflege & Gesellschaft* 2007; 12(4): 330-342.
272. Tiesmeyer K. Onkologisch kranke Kinder: hilfreiches Wissen. Die Schwester, der Pfleger 2007; 46(10): 890-894.
273. Troeger A, Gudowius S, Escherich G, den Boer ML, Glouchkova L, Ackermann B et al. High nerve growth factor receptor (p75NTR) expression is a favourable prognostic factor in paediatric B cell precursor-acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 139(3): 450-457.
274. Tröger A, Siepermann M, Mahotka C, Wethkamp N, Bülle H, Laws HJ et al. Untersuchungen zur Expression des Apoptose-Inhibitors Survivin und seiner Splice-Varianten in Leukämiezellen von Kindern mit Vorläufer B-ALL. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 127-133.
275. Überall MA, Haupt K, Hertzberg H, Langer T, Meier W, Huk WJ et al. Quantitative EEG in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neurol* 1996; 15(4): 293-298.
276. Überall MA, Hertzberg H, Meier W, Langer T, Beck JD, Wenzel D. Visual-evoked potentials in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Neuropediatrics* 1996; 27(4): 194-196.
277. Überall MA, Skirl G, Strassburg HM, Wenzel D, Hertzberg H, Langer T et al. Neurophysiological findings in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood treated with the BFM protocol 81 SR-A/B. *Eur J Pediatr* 1997; 156(9): 727-733.

278. Uderzo C, Balduzi A, de Lorenzo P, Valsecchi MG, Gadner H, Klingebiel T et al. Prospective study on allogeneic bone marrow transplantation (Allo BMT) versus chemotherapy (Chemo) for very high-risk (VHR) childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(Suppl 1): S22-S24.
279. Van der Velden VHJ, Panzer-Grumayer ER, Cazzaniga G, Flohr T, Sutton R, Schrauder A et al. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia* 2007; 21(4): 706-713.
280. Van Dongen JJM, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998; 352(9142): 1731-1738.
281. Voelker T, Amthauer H, Hundsdörfer P, Ruf J, Felix R, Henze G. Positron emission tomography: Is there a new diagnostic approach in paediatric Oncology? *Adv Clin Exp Med* 2004; 13(6): 875-883.
282. Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery* 1997; 40(2): 263-270.
283. von der Hardt K, Jüngert J, Beck JD, Heininger U. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents: a retrospective analysis. *Vaccine* 2000; 18(26): 2999-3004.
284. von Stackelberg A, Karatchunsky A, Kudrjashova J, Miakova N, Belikova L, Rumiantzev A et al. Toxicity, supportive care and costs of two chemotherapy protocols for treatment of childhood ALL in Russia: BFM 90m and MB 91. *Eur J Cancer* 1999; 35(9): 1349-1355.
285. von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, Hübner K, Hansmann ML, Diehl V et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood* 2003; 101(10): 4063-4069.
286. Vorwerk P, Mohnike K, Wex H, Röhl F, Zimmermann M, Blum WF et al. Insulin-like growth factor binding protein-2 at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia and the prediction of relapse risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 3022-3027.

287. Vougioukas V, Gläsker S, Hubbe U, Berlis A, Omran H, Neumann HPH et al. Surgical treatment of hemangioblastomas of the central nervous system in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(9): 1149-1153.
288. Wagner S, Benesch M, Berthold F, Gnekow AK, Rutkowski S, Sträter R et al. Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Br J Cancer* 2006; 95(8): 991-997.
289. Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A, Gnekow A, Kühl J, Albani M et al. Oral topotecan in children with recurrent or progressive high-grade glioma: a phase I/II study by the German society for pediatric oncology and hematology. *Cancer* 2004; 100(8): 1750-1757.
290. Wagner S, Reinert C, Schmid H, Liebeskind A, Jorch N, Längler A et al. High-dose methotrexate prior to simultaneous radiochemotherapy in children with malignant high-grade gliomas. *Anticancer Res* 2005; 25(3c): 2583-2587.
291. Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, Gnekow AK, Sträter R, Rutkowski S et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol* 2006; 79(3): 281-287.
292. Wagner W, Gaab MR, Schroeder HW, Tschiltschke W. Cranial neuronavigation in neurosurgery: assessment of usefulness in relation to type and site of pathology in 284 patients. *Minim Invasive Neurosurg* 2000; 43(3): 124-131.
293. Wagner-Bohn A, Ripkens-Reinhard A, Benninger-Döring G, Boos J. Implementing good clinical practice in two noncommercial phase II studies in children with cancer. *Onkologie* 2007; 30(1-2): 21-26.
294. Wall DA, Oliver DA. Use of the hematopoietic progenitor cell parameter on the Sysmex SE-9500TM as a screening tool for circulating hematopoietic precursors in pediatrics. *Infus Ther Transfus Med* 2001; 28(5): 267-270.
295. Warmuth-Metz M, Kühl J. Neuroradiologie bei Medulloblastomen in Differenzialdiagnose zu Ependymomen: Ergebnisse der HIT 91 Studie. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 162-166.
296. Wawer A, Laws HJ, Dilloo D, Göbel U, Burdach S. Long-time survival after unrelated bone marrow transplantation in children and adolescents and targeted therapy with CD25 blockade to prevent GVHD. *Klin Pädiatr* 2004; 216(3): 169-175.
297. Wermes C, Fleischhack G, Junker R, Schobess R, Schwabe D, Sykora KW et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT677 genotype and further prothrombotic risk factors. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 211-214.

298. Werner A, Jäger M, Schmitz H, Krauspe R. Joint preserving surgery for osteonecrosis and osteochondral defects after chemotherapy in childhood. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 332-337.
299. Westermeier T, Michaelis J. Applicability of the Poisson distribution to model the data of the German children's cancer registry. *Radiat Environ Biophys* 1995; 34(1): 7-11.
300. Wheeler K, Chessels JM, Bailey CC, Richards SM. Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X. *Arch Dis Child* 1996; 74(2): 101-107.
301. Wiesneth M, Schreiner T, Friedrich W, Müller S, Maccari B, Erne E et al. Combined CD34 positive plus CD2 negative selection for effective T-cell depletion as GvHD-prophylaxis in HLA-nonidentical blood progenitor cell transplantation. *Transfus Sci* 1996; 17(4): 629-635.
302. Wietelmann D, Schumacher M, Muendel J. Hirnstammgliom. *Radiologe* 1998; 38(11): 904-912.
303. Willemsen MJ, Seriu T, Hettinger K, D'Aniello E, Hop WCJ, Panzer-Grümayer ER et al. Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. *Blood* 2002; 99(12): 4386-4393.
304. Woessmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003; 82(3): 160-165.
305. Wolff JEA, Finlay JL. High-dose chemotherapy in childhood brain tumors. *Onkologie* 2004; 27(3): 239-245.
306. Wolff JEA, Hauch H, Kühl J, Egeler RM, Jürgens H. Dexamethasone increases hepatotoxicity of MTX in children with brain tumors. *Anticancer Res* 1998; 18(4B): 2895-2900.
307. Wolff JEA, Kramm C, Kortmann R-D, Pietsch T, Rutkowski S, Jorch N et al. Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. *Neurooncol* 2008; 90: 309-314.
308. Wolff JEA, Wagner S, Reinert C, Gnekow A, Kortmann RD, Kühl J et al. Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. *J Neurooncol* 2006; 79(3): 315-321.

309. Wolff JEA, Wagner S, Sindichakis M, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann R et al. Simultaneous radiochemotherapy in pediatric patients with high-grade glioma: a phase I study. *Anticancer Res* 2002; 22(6B): 3569-3572.
310. Wu S, Gessner R, Taube T, Von Stackelberg A, Henze G, Seeger K. Expression of Interleukin-10 splicing variants is a positive prognostic feature in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 3038-3042.
311. Wu S, Gessner R, von Stackelberg A, Kirchner R, Henze G, Seeger K. Cytokine/cytokine receptor gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: correlation of expression and clinical outcome at first disease recurrence. *Cancer* 2005; 103(5): 1054-1063.
312. Wu S, Korte A, Gessner R, Henze G, Seeger K. Levels of the soluble, 55-kilodalton isoform of tumor necrosis factor receptor in bone marrow are correlated with the clinical outcome of children with acute lymphoblastic leukemia in first recurrence. *Cancer* 2003; 98(3): 625-631.
313. Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, Stary J, Sedlacek P, Duffner U et al. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2005; 19(6): 971-977.
314. Zimmer C, Traupe H, Hamm B. Die revidierte WHO-Klassifikation der Hirntumoren. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1997; 166(6): 522-527.
315. Zimmermann U, Mentzel HJ, Wolf J, Fuchs D, Gruhn B, Zintl F et al. MRT-Untersuchung des Neurokraniums vor Stammzelltransplantation: notwendig oder überflüssig? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2008; 180(1): 30-34.
316. Zoubek A. Hämatologische Erkrankungen bei Migrantenfamilien. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154(11): 1079-1080.
317. zur Stadt U, Harms DO, Schlüter S, Jorch N, Spaar HJ, Nürnberger W et al. Minimal residual disease analysis in acute lymphoblastic leukemia of childhood within the framework of COALL study: results of an induction therapy without asparaginase. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 169-173.
318. zur Stadt U, Harms DO, Schlüter S, Schrappe M, Göbel U, Spaar H et al. MRD at the end of induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: outcome prediction strongly depends on the therapeutic regimen. *Leukemia* 2001; 15(2): 283-285.

319. zur Stadt U, Reiter A, Welte K, Sykora KW. Detection of translocation t(8; 14)(q24; 132) in pediatric Burkitt's lymphomas using long distance polymerase chain reaction: a new method for diagnosis of Burkitt's lymphomas. *Klin Pädiatr* 1997; 209(4): 165-171.

Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt (Publikationszeitraum)

1. Reiter A, Tiemann M, Ludwig WD, Wacker HH, Yakisan E, Schrappe M et al. Therapiestudie NHL-BFM 90 zur Behandlung maligner Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 1994; 206(4): 222-233.
2. Schaison G, Eden OB, Henze G, Kamps WA, Locatelli F, Ninane J et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr* 1998; 157(12): 955-966.

Ausschlussgrund: E4 für Leitlinien und Standards nicht erfüllt (Publikationszeitraum)

1. Bachmann KD, Birnbacher D, Creutzig U, Fonatsch C, Janka-Schaub G, Jürgens H et al. Ethische und rechtliche Probleme bei der Behandlung bösartiger Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. *Dtsch Ärztebl* 1994; 91(46): A3204-A3208.
2. Bokemeyer C, Björnsgard M, Hartmann JT, Hehr T, Lauchart W, Lipp HP et al. Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen: Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team. Tübingen: Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität; 1998.
3. Gnekow AK. Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24(2): 104-108.
4. World Health Organization (Ed). Cancer pain relief and palliative care in children. Genf: World Health Organization; 1998.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt (Sprache nicht im Berichtsplan vorgesehen)

1. Battle M, Oriol A, Ribera J, Lozano M, Ferra C, Sancho JM et al. Neurologic complications following hematopoietic stem cell transplantation: study of 14 patients. *Medicina Clinica* 2005; 125(18): 697-699.
2. Chen H, Ji S, Yan H, Wang H, Liu J, Xue M et al. CD25 monoclonal antibody for GVHD prophylaxis in non-T-cell depleted haploidentical bone marrow transplantation for treatment of childhood leukemia. *Zhonghua Erke Zazhi* 2004; 42(4): 294-298.

3. Dolezal K, Skocze S, Dziatkowiak H, Balwierz W, Starzyk J, Poradowska M. Evaluation of growth and body weight in children and adolescent during and after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2001; 7(2): 89-94.
4. Feltl D, Markova J, Kozak T. Skeletal involvement in Hodgkin's lymphoma: personal experience. *Vnitri Lekarstvi* 2004; 50(2): 134-138.
5. Sakic M, Berbi-Fazlagic J. Results of treatment with protocols BFM 90 and BFM 95. *Medicinski Arhiv* 2006; 60(6): 369-372.
6. Wrobel G, Boguslawska-Jaworska J, Kazanowska B, Armata J, Bubala H, Dluzniewska A et al. The analysis of failures in the treatment of children with Non-B-Non-Hodgkin's lymphoma. *Wiad Lek* 1998; 51(Suppl 4): 18-24.

Ausschlussgrund E6 verletzt (Studien- bzw. Publikationstyp)

1. Abstracts der XX. Jahrestagung der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung Wilsede/Lüneburger Heide, 6.-9. Juni 2007. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 181.
2. Akute Leukämie im Kindesalter, *N Engl J Med. Praxis-Depesche* 2004(1/2): 39.
3. Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Onkologie. *Forum/DKG* 2001(6): 56-59.
4. Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie. *Dtsch Ärztebl* 2000(26): A 1817.
5. Berichtigung: Genterapeutische Optionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie zu: P. Landgraf u. Mitarb. *Pädiat Prax* 2005(2): 214.
6. Chemo bei Kindern: Dexrazoxan reduziert Myokardschäden. *Praxis-Depesche* 2004; 24(Onko-Depesche): 28.
7. Children with cancer often receive no adequate pain therapy. *Dtsch Apoth Ztg* 2000; 140(51-52): 64-65.
8. Fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom: Kinder sprechen auf BEACOPP gut an. *Medical Expert Onkologie* 2004(5): 14.
9. Fruchtbare Trauerarbeit: Mit der Kind-Philipp-Stiftung wollen Walter und Ria Reiners die Leukämieforschung fördern. *Einblick* 2001(2): 13.
10. Gütesiegel A: EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group. *Forum/DKG* 2006; 5: 26-27.

11. Haben Kinder mit Down-Syndrom und Leukämie Überlebenschancen? Pädiatrie hautnah 2006(1): 6.
12. Hirntumoren bei Kindern: Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellen besser verträglich. Praxis-Depesche 2001; 15(24): 28.
13. Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen: Ärzte und Patienten lernen voneinander. Propraxis: Pädiatrie 2006(April): 20.
14. In armen Ländern wird die ALL-Therapie bei Kindern oft abgebrochen, Lancet. Praxis-Depesche 2003; 24(Onko-Depesche): 16.
15. Infektionsprävention in der pädiatrischen Onkologie. Hygiene und Medizin 2006(Suppl 1): 42.
16. Interdisziplinäre Fortbildung: Fragen zu Tumoren im Kindesalter. Onkologe 2000(9): 879-883.
17. Internationaler Kinderkrebstag 15. Februar 2003: Experten-Verbund für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter mit neuen Informationsangeboten. Onkologe 2003(3): 331-332.
18. Internet-Tipps: pädiatrische Onkologie. Ärztliche Praxis: Pädiatrie 2001(2): 19.
19. Kinder mit akuter myeloischer Leukämie: Körpergewicht und Prognose, JAMA. Praxis-Depesche 2005; 15(Onko-Dep): 23.
20. Klinische Fortbildung: Onkologie. Kinderkrankenschwester 2001(7): 298.
21. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. Dtsch Ärztebl 2007; 104(11): 731.
22. Krebs bei Kindern: starke Medikamente gegen starke Schmerzen. Medical Expert Onkologie 2003(2): 16.
23. Krebs bei Kindern: nationales Nachsorge-Netzwerk aufgebaut. Propraxis: Onkologie, Hämatologie 2006(Oktober): 20.
24. Krebs im Kindesalter: Jeder fünfte Überlebende leidet an posttraumatischem Stress. J Clin Oncol. Praxis-Depesche 2001; 15(Onko-Depesche): 31.
25. Krebs im Kindesalter: später häufiger krank, JAMA. Praxis-Depesche 2003; 24(Onko-Depesche): 26.
26. Krebs im Kindesalter: große Fortschritte bei der Behandlung. Medical Expert Onkologie 2004(3): 12.

27. Krebs im Kindesalter. frühe Menopause, J Natl Cancer Inst. Praxis-Depesche 2006; 24(Onko-Depesche): 17.
28. Krebs im Kindesalter: vorzeitige Menopause als Spätfolge einer onkologischen Behandlung, J Natl Cancer Inst. Gyn-Depesche 2006(8): 14.
29. Krebskranke Kinder und Jugendliche: Qualitätssicherung durch onkologische Zentren. Propraxis: Pädiatrie 2006(Mai): 10.
30. Krebskranke Kinder: Lebenserwartung in Europa, J Clin Oncol. Praxis-Depesche 2006; 7(Onko-Depesche): 22.
31. Kritisch gelesen: maligne Tumoren im Kindesalter – psychische Schäden nicht vorprogrammiert. MMW Fortschr Med 2003; 145(43): 24.
32. Kurz notiert: Depression und Angst fördern Krebs. Natur & Heilen 2003; 80(12): 6.
33. Lebensqualität von Kindern mit Hirntumoren. Neuro-Depesche 2005; 8(9): 16.
34. Leukämie- und Lymphomtage: Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Giatros: Päd 2003(10): 15.
35. Leukämie und Lymphome bei Kindern. Int J Cancer. Praxis-Depesche 2003(13): 54.
36. Malignes Gliom von Kindern – Marker für schlechte Prognose: p 53-Expression, N Engl J Med. Praxis-Depesche 2002; 16(23): 18.
37. Mistelextrakte normiert auf Mistellektine (ML I) in der Onkologie: gegenwärtiger Stand der klinischen Forschung. Pädiat Prax 2003(2): 363.
38. Mutationen von FANCN erhöhen Krebsrisiko: Sind beide Kopien des FANCN-Gens defekt, besteht ab dem frühen Kindesalter ein stark erhöhtes Risiko für Hirn- und Nierentumoren sowie für Leukämien. Propraxis: Onkologie, Hämatologie 2007; 3(Juni): 11.
39. Neue Wirkstoffe: Clofarabin – Ein Hoffnungsschimmer für Kinder mit akuten Leukämieformen? Österreichische Apotheker-Zeitung 2004(9): 399.
40. OnkoKids-Online: an der Universitäts-Kinderklinik in Heidelberg startet ein Internet-Pilotprojekt für krebskranke Kinder. Ärzte-Zeitung 2000(157): 20.
41. OnkoKids-Online: Internet für krebskranke Kinder und Jugendliche. Einblick 2001(1): 19.
42. Pädiatrische Onkologie. Ärzteblatt Rheinland-Pfalz 2003(2): 6.

43. Pädiatrische Onkologie: Retardopioide für Kinder mit Dauerschmerz. Praxis-Depesche 2003; 7(Onko-Depesche): 24.
44. Risiko für krebskranke Kinder verringern: Hörschäden durch Chemotherapie. Zeitschrift für Onkologie 2001(2): 65.
45. Sollen Eltern zum Tod ihres krebskranken Kindes befragt werden? Praxis-Depesche 2004; 24(Onko-Depesche): 24.
46. Stammzelltransplantation: neue Hoffnung für Kinder mit Leukämien. Giatros: Päd 2001(11): 13.
47. Tumoren bei Kindern: zu selten Erythropoetin, Med Pediatr Oncol. Praxis-Depesche 2003; 7(Onko-Depesche): 20.
48. 68. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH): 24. bis 25. November 2006 in Frankfurt/Main – Leitung: Prof. Dr.med. H. Jürgens, Münster. Monatsschr Kinderheilkd 2006; 154(10): 1032-1043.
49. 70. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Monatsschr Kinderheilkd 2007; 155(10): 987-998.
50. Abe T, Lüdecke DK. Transnasal surgery for infradiaphragmatic craniopharyngiomas in pediatric patients. Neurosurgery 1999; 44(5): 957-964.
51. Abele-Horn M, Stengel-Rutkowski L. Development of pneumococcal meningitis while receiving piperacillin therapy. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121(7): 220-221.
52. Aliani S, Brunner J, Graf N, Altmeyer K, Niedermayer I, Strowitzki M. Medulloblastoma with extensive nodularity in nevoid basal cell carcinoma syndrome. Med Pediatr Oncol 2003; 40(4): 266-267.

53. American Society of Hematology. ASH (American Society of Hematology) 2007: Dasatinib (Sprycel) bei Imatinib-resistenter CML-Follow-up-Daten der Studie START-C/PR1 Peptid-Vakzine verlängert ereignisfreies Überleben bei verschiedenen Formen der myeloischen Leukämie/Imatinib (Glivec) kombiniert mit Hochdosis-chemotherapie verlängert ereignisfreies Überleben von Kindern mit Ph+-ALL/Fortgeschrittenes folliculäres Lymphom: (90Y)-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) verlängert Überleben / Hohe Rate an Langzeitüberlebenden mit Mantelzell-Lymphom nach intensivierter Immunochemotherapie / Multiples Myelom: Höhere 1-Jahresüberlebensraten mit Lenalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason als unter dem Hochdosisregime. *Journal Onkologie* 2007; 7(8): 380.
54. Andreae J, Varon R, Sperling K, Seeger K. Polymorphisms in the DNA ligase IV gene might influence the risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2007; 21(10): 2226-2227.
55. Angenendt G, Schütze-Kreilkamp U. Psychische Spätfolgen pädiatrischer Krebserkrankungen: Prävention durch frühzeitige körperliche Aktivität. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2007; 39(3): 108-113.
56. Appel IM, Pinheiro JPV, den Boer ML, Lanvers C, Reniers NCM, Boos J et al. Lack of asparagine depletion in the cerebrospinal fluid after one intravenous dose of PEG-asparaginase: a window study at initial diagnosis of childhood ALL. *Leukemia* 2003; 17(11): 2254-2256.
57. Arico M. The MIF-173G/C polymorphism does not contribute to prednisone poor response in vivo in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005; 19(12): 2346-2347.
58. Arico M, Baruchel A, Bertrand Y, Biondi A, Conter V, Eden T et al. The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29-30,2005. *Leukemia* 2005; 19(7): 1145-1152.
59. Arndt S, Wiech T, Mader I, Maier W. Entire infrasellar craniopharyngioma simulating clival chordoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(6): 981-983.
60. Attarbaschi A, Mann G, Strehl S, König M, Steiner M, Jeitler V et al. Deletion of 11q23 is a highly specific nonrandom secondary genetic abnormality of ETV6/RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2007; 21(3): 584-586.
61. Bächle B, Niedoba D. Pflege in der pädiatrischen Onkologie, Fallbeispiel: akute lymphatische Leukämie. *Pflege Aktuell* 1996; 50(6): 434-440.

62. Bader P, Beck J, Schlegel PG, Handgretinger R, Niethammer D, Klingebiel T. Additional immunotherapy on the basis of increasing mixed hematopoietic chimerism after allogeneic BMT in children with acute leukemia: is there an option to prevent relapse? *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(1): 79-81.
63. Bader P, Hancock J, Kreyenberg H, Goulden NJ, Niethammer D, Oakhill A et al. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL. *Leukemia* 2002; 16(9): 1668-1672.
64. Bader P, Willasch A, Niethammer D, Klingebiel T. Haploidentical stem cell transplantation in childhood. *Current Cancer Therapy Reviews* 2007; 3(1): 37-44.
65. Balduzzi A, Corral L, Gaipa G, Germano G, Giudici G, Cantu'-Rajnoldi A et al. Molecular assessment of clonality in a pre-B ALL unusually relapsing as a mature-B ALL. *Leukemia* 1999; 13(12): 2114-2116.
66. Basecke J, Whelan JT, Griesinger F, Bertrand FE. The MLL partial tandem duplication in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2006; 135(4): 438-449.
67. Bäumer R. Conference on oncological and pediatric oncological care. *Onkologe* 2007; 13(4): 328-331.
68. Beck JD. Zweitmalignome bei 5-Jahres-Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter: Ergebnisse der Childhood Cancer Survivor Study. *Strahlenther Onkol* 2002(3): 167-168.
69. Behnke J, Mursch K, Brück W, Christen HJ, Markakis E. Intra-axial endophytic primitive neuroectodermal tumors in the pons: clinical, radiological, and immunohistochemical aspects in four children. *Childs Nerv Syst* 1996; 12(3): 125-129.
70. Behrmann G. Maligne Gliome bei Kindern. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70(12): 624.
71. Behrmann G. Maligne Gliome bei Kindern: Prognose und Expressionsrate von p53. *Tumor Diagnostik & Therapie* 2002; 23(4): 119.
72. Benesch M, Urban C. Primäre Hirntumore: aktuelle Therapiekonzepte für Kinder. *Pädiatr Pädol* 2004(2): 10-16.
73. Benesch M, Urban C. Zur klinischen Anwendung von Biologica in der pädiatrischen Hämato-Onkologie. *Pädiatr Pädol* 2007(2): 27.

74. Bernbeck B, Christaras A, Krauth K, Lentrodt S, Strelow H, Schaper J et al. Bone marrow oedema and aseptic osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia or non-Hodgkin-lymphoma treated with hyperbaric-oxygen-therapy (HBO): an approach to cure? BME/AON and hyperbaric oxygen therapy as a treatment modality. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 370-378.
75. Bernbeck B, Mauz-Körholz C, Zotz RB, Göbel U. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and glucocorticoid intake in children with ALL and aseptic osteonecrosis. *Klin Pädiatr* 2003; 215(6): 327-331.
76. Berner R, Sauter S, Michalski Y, Niemeyer CM. Central venous catheter infection by *Aspergillus fumigatus* in a patient with B-type non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27(3): 202-204.
77. Betsch B, Brado M, Wunsch C, Richter GM, Kauffmann GW, Tröger J. Maligne Lymphome im Kindesalter: Ultraschalldiagnostik. *Radiologe* 1997; 37(1): 62-73.
78. Bielack SS, Beck JD, Winkler K. Spätfolgen nach Krebsbehandlung im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143(7): 649-657.
79. Black P, Straaten A, Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31(2): 91-95.
80. Bode U. Antibakterieller Honig (Medihoney™) zur Wundpflege: Wundantisepsis bei pädiatrischen Patienten in der Hämatologie-Onkologie? *Krh-Hyg + Infverh* 2004; 26(5): 183-187.
81. Bodmer N, Grotzer M. Solide Tumoren bei Kindern: Neuroblastome, Wilms Tumoren, Medulloblastome. *Onkologie* 2005(2): 14-20.
82. Bökenkamp A, Laarman CARC, Braam KI, Van Wijk JAE, Kors WA, Kool M et al. Effect of corticosteroid therapy on low-molecular-weight protein markers of kidney function. *Clin Chem* 2007; 53(12): 2219-2221.
83. Borgmann A, von Stackelberg A, Baumgarten E, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Wittig B et al. Immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia by vaccination with autologous leukemic cells transfected with a cDNA expression plasmid coding for an allogeneic HLA class I antigen combined with interleukin-2 treatment. *J Mol Med* 1998; 76(3-4): 215-221.
84. Breckow J, Geuer W, Kvasnicka E. Regionale Verteilungsmuster der Leukämiehäufigkeiten in Westdeutschland 1975-1990. *Gesundheitswesen* 1995; 57(2): 69-74.

85. Brodhun R, Emmrich P, Domula M, Willgerodt H, Bennek J. Ungewöhnliche Manifestation eines Non-Hodgkin-Lymphoms in der Schilddrüse. *Pädiat Prax* 2001; 59(3): 407-411.
86. Brun S. Palliativmedizin in der pädiatrischen Onkologie. *Kinderkrankenschwester* 2002; 21(6): 253-254.
87. Büchner T. Akute myeloische Leukemia. *Internist* 1996; 37(10): 1008-1012.
88. Büchner T, Berdel WE, Hiddemann W. Priming with granulocyte colony-stimulating factor: relation to high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2215-2216.
89. Buhl R, Lang EW, Barth H, Mehdorn HM. Giant cystic craniopharyngiomas with extension into the posterior fossa. *Childs Nerv Syst* 2000; 16(3): 138-142.
90. Burdach S, Nürnberger W, Göbel U. Hämatopoetische Stammzelltransplantation: Prinzipien und Praxis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996; 85(23): 741-748.
91. Bürger BJ, Niemeyer CM. Leukämien bei Kindern und Jugendlichen. *Med Monatsschr Pharm* 1999; 22(6): 175-183.
92. Bürger B, Beier R, Zimmermann M, Beck JD, Reiter A, Schrappe M. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)-experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(3): 220-225.
93. Calaminus G. Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154(7): 644-649.
94. Calaminus G, Hense B, Laws HJ, Groeger M, MacKenzie CR, Göbel U. Diphtherie- und Tetanusantikörper bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie nach Beendigung der Therapie mit dem COALL-05/92-Protokoll. *Klin Pädiatr* 2007; 219(6): 355-360.
95. Calaminus G, Kiebert G. Studies on health-related quality of life in childhood cancer in the European setting: an overview. *Int J Cancer* 1999(Suppl 12): 83-86.
96. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U. Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: the influence of reported late effects on health related quality of life. *Klin Pädiatr* 2007; 219(3): 152-157.
97. Capra M, Hargrave D, Bartels U, Hyder D, Huang A, Bouffet E. Central nervous system tumours in adolescents. *Eur J Cancer* 2003; 39(18): 2643-2650.

98. Check E. Gene therapy: shining hopes dented – but not dashed. *Nature* 2002; 420(6917): 735.
99. Classen CF, Schulz AS, Debatin KM, Friedrich W. Severe persistent neuropsychiatric toxicity after a human leucocyte antigen-non-identical peripheral blood stem cell transplantation (Total Body Irradiation, Etoposide, Thiotepa) and interleukin 2-based experimental therapy for poor prognosis relapse acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 114(2): 487-489.
100. Claviez A, Eckert C, Seeger K, Schrauder A, Schrappe M, Henze G et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91(2): 272-273.
101. Claviez A, Neubauer B, Link J, Schneppenheim R. Intracerebral hemorrhage as a late complication after CNS treatment of childhood lymphoma. *Klin Pädiatr* 1998; 210(6): 406-408.
102. Claviez A, Klingebiel T, Beyer J, Nürnberger W, Ehninger G, Suttorp M et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following fludarabine-based conditioning in six children with advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2004; 83(4): 237-241.
103. Combs SE, Schulz-Ertner D, Moschos D, Thilmann C, Huber PE, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy of optic pathway gliomas: tolerance and long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3): 814-819.
104. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Local radiotherapeutic management of ependymomas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). *BMC Cancer* 2006; 6: 222.
105. Coupland SE. Lymphoproliferative Läsionen der okulären Adnexe: differenzialdiagnostische Leitlinien. *Ophthalmologe* 2004; 101(2): 197-217.
106. Creutzig U. Krebs bei Kindern von Überlebenden nach akuter Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 1996; 172(12): 690-691.
107. Creutzig U. Diagnosis and treatment of acute myelogenous leukemia in childhood. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996; 22(3): 183-196.
108. Creutzig U, Körholz D, Niemeyer CM, Kabisch H, Graf N, Reiter A et al. Toxicity and effectivity of high-dose idarubicin during AML induction therapy: results of a pilot study in children. *Klin Pädiatr* 2000; 212(4): 163-168.

109. Creutzig U, Körholz D, Niemeyer CM, Kabisch K, Graf N, Reiter A et al. 3 x 14 mg/m² idarubicin during induction: results of a pilot study in children with AML. *Leukemia* 2000; 14(2): 340-342.
110. Creutzig U, Reinhardt D, Zimmermann M, Klingebiel T, Gadner H, Horan J et al. Intensive chemotherapy versus bone marrow transplantation in pediatric acute myeloid leukemia: a matter of controversies. *Blood* 2001; 97(11): 3671-3675.
111. Creutzig U, Schrappe M. Akute Leukämien im Kindesalter: Klassifikation, Diagnose, Therapie, Prognose. *Internist* 1996; 37(10): 982-993.
112. Creutzig U, Winkler K, Henze G. Guidelines for diagnosis and therapy in pediatric oncology and hematology. *Klin Pädiatr* 1996; 208(4): 139-140.
113. Creutzig U. Kinderhämatologie und -onkologie. *Kinder- und Jugendarzt* 2006(10): 623-623.
114. Creutzig U, Reinhardt D. Current controversies: Which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? An European view. *Br J Haematol* 2002; 118(2): 365-377.
115. Daldrup HE, Link TM, Wortler K, Reimer P, Rummeny EJ. MR imaging of thoracic tumors in pediatric patients. *Am J Roentgenol* 1998; 170(6): 1639-1644.
116. Deutsch M, Rosenstein M, Figura JH. Meningioma after radiotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(4): 361-363.
117. Deutsch M, Wollman MR, Ramanathan R, Rubin J. Rectal cancer twenty-one years after treatment of childhood Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38(4): 280-281.
118. di Gallo A. Bei Marie hat es doch auch gewirkt: Gedanken zum Einsatz der Hypnose in der pädiatrischen Onkologie an drei Fallbeispielen. *Kinderanalyse* 2000; 8(1): 83-97.
119. di Gallo A, Gwerder C, Amsler F, Bürgin D. Geschwister krebskranker Kinder: die Integration der Krankheitserfahrungen in die persönliche Lebensgeschichte. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2003; 52(3): 141-155.
120. Dietrich U, Moellers M, Gatzounis G, Lahl R. Intralesional hemorrhage and gross hemorrhage in two young patients after brain irradiation. *Klin Neuroradiol* 2002; 12(4): 192-195.

121. Dlubis-Mertens K. Pädiatrische Onkologie. Wie ist sterben? Dtsch Ärztebl 2003; 100(3): 80-81.
122. Doll C, Wulff B, Rossler J, Schaper J, Havers W. Primary B-cell lymphoma of bone in children. Eur J Pediatr 2001; 160(4): 239-242.
123. Dormann S, Duffner U, Martini C, Böhm N, Korinthenberg R, Niemeyer C. Brief report: chronic myelopathy after combined chemo-radiotherapy in a patient with relapsed mediastinal B-cell lymphoma. Med Pediatr Oncol 2002; 38(6): 442-444.
124. Dörner L, Fritsch MJ, Stark AM, Mehdorn HM. Posterior fossa tumors in children: How long does it take to establish the diagnosis? Childs Nerv Syst 2007; 23(8): 887-890.
125. Duffner U, Niemeyer CM, Brandis M. Late effects after therapy of childhood cancer. Onkologie 2000; 23(2): 112-118.
126. Dunst J. Radiotherapie und/oder Chemotherapie bei Kindern mit PNET der Pinealisregion. Strahlenther Onkol 1996; 172(2): 108-109.
127. Ehninger G, Schuler HK, Sarnow E. Fluconazole in the prophylaxis of fungal infection after bone marrow transplantation. Mycoses 1996; 39(7-8): 259-263.
128. Ekowski C. Pädiatrische Onkologie: Kampf gegen den Krebs auf breiter Front. Giatros: Päd 2002; 18(9): 8.
129. Elanjikal Z, Sörensen J, Schmidt H, Dupuis W, Tintelnot K, Jautzke G et al. Combination therapy with caspofungin and liposomal amphotericin B for invasive aspergillosis. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(7): 653-656.
130. Elmiger VC. Vom Schattendasein der Geschwister krebskranker Kinder: Ich bin doch auch noch da! Krankenpfl Soins Infirm 1997; 90(1): 18-21.
131. Engelbrecht V, Scherer A, Bruder M, Körholz D, Mödder U. Kernspintomographie von aseptischen Osteonekrosen bei Kindern und Jugendlichen mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 2000; 172(4): 336-341.
132. Ernestus RI, Schröder R, Stützer H, Klug N. The clinical and prognostic relevance of grading in intracranial ependymomas. Br J Neurosurg 1997; 11(5): 421-428.
133. Ernestus RI, Schröder R, Stützer H, Klug N. Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood. Childs Nerv Syst 1996; 12(9): 522-526.

134. Ernst E. Das Leiden der Krebskinder. *MMW Fortschr Med* 2006; 148(44): 21.
135. Eyermann R. Krebskranke Kinder und Sport: Möglichkeiten und Grenzen. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2005(2): 38-42.
136. Felberbaum RE, Friedrich M, Dietrich K. Kinderwunsch nach onkologischer Therapie. *Gynäkologe* 2004(Suppl 1): S5-S7.
137. Feldman AL, Berthold F, Arceci RJ, Abramowsky C, Shehata BM, Mann KP et al. Clonal relationship between precursor T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma and Langerhans-cell histiocytosis. *Lancet Oncol* 2005; 6(6): 435-437.
138. Fischer J. Antikonvulsiva beschränken die Wirksamkeit der Chemotherapie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern. *Praxis* 2001; 90(8): 318.
139. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998; 102(3): 647-655.
140. Florax A, Ehlert K, Becker K, Vormoor J, Groll AH. Bordetella pertussis respiratory infection following hematopoietic stem cell transplantation: time for universal vaccination? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(9): 639-640.
141. Folwaczny M, Hickel R. Aspekte der zahnärztlichen Betreuung immunsupprimierter Patienten: Teil I. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2001; 111(10): 1201-1224.
142. Folwaczny M, Hickel R. Report of cases: impaired dentofacial development after radiotherapy of a non-Hodgkin lymphoma. *J Dent Child* 2000; 67(6): 428-430.
143. Frank B, Schoch B, Hein-Kropp C, Hovel M, Gizewski ER, Karnath HO et al. Aphasia, neglect and extinction are no prominent clinical signs in children and adolescents with acute surgical cerebellar lesions. *Exp Brain Res* 2008; 184(4): 511-519.
144. Frey E, Gadner H. Krebs im Kindesalter – die Beherrschung der Grundkrankheit: 3. Spätfolgen nach Behandlung onkologischer Erkrankungen im Kindesalter. *Pädiat Prax* 2002; 61(3): 421-433.
145. Fruehauf S, Seggewiss R. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem cell mobilization and strategies for improvement. *Br J Haematol* 2003; 122(3): 360-375.

146. Fuss M, Poljanc K, Hug EB. Full Scale IQ (FSIQ) changes in children treated with whole brain and partial brain irradiation: a review and analysis. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(12): 573-581.
147. Gabert J, Beillard E, Van der Velden VHJ, Bi W, Grimwade D, Pallisgaard N et al. Standardization and quality control studies of 'real time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia: an Europe against cancer program. *Leukemia* 2003; 17(12): 2318-2357.
148. Gadner H, Haas OA, Masera G, Pui CH, Schrappe M. 'Ponte di Legno' working group: report on the fifth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop - Vienna, Austria, 29 April-1 May 2002. *Leukemia* 2003; 17(4): 798-803.
149. Gadner H, Masera G, Schrappe M, Eden T, Benoit Y, Harrison C et al. The eighth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop (Ponte di Legno meeting) report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005. *Leukemia* 2006; 20(1): 9-17.
150. Gerl A. Fertilität nach Chemotherapie. *Münch Med Wochenschr* 1999; 141(9): 107-110.
151. Gesk S, Gascoyne RD, Schnitzer B, Bakshi N, Janssen D, Klapper W et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma with ALK-Clathrin fusion belongs to the spectrum of pediatric lymphomas. *Leukemia* 2005; 19(10): 1839-1840.
152. Gierich J, Weitzel D, Seeger J, Wagner W, Haecker H. Intrakranielle Zyste in Höhe des Os frontale. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(10): 1072-1074.
153. Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolous I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma* 2004; 45(7): 1351-1360.
154. Göbel U. Leukämien bei Kindern und Jugendlichen: vom Symptom zur Therapie. *Onkologe* 2003; 9(5): 568-577.
155. Göbel U. Pädiatrische Onkologie 2000. *Onkologe* 2000(9): 811-812.
156. Göbel U, Bamberg M. Bösartige Tumoren im Kindes- und Jugendalter: Mit möglichst wenig Therapie gesund werden. *Onkologe* 2005(10): 1023-1024.
157. Göbel U, Calaminus G, Bamberg M, Engert J, Haas RJ, Jonat W et al. Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Onkologe* 2000; 6(9): 844-853.

158. Göbel U, Calaminus G, Harms D. Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84(39): 1063-1067.
159. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Schmidt P, Haas RJ. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie* 2002; 25(1): 14-22.
160. Göbel U, Kulozik AE. Forschungsergebnisse der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: Editorial. *Klin Pädiatr* 2004; 216(6): 301-303.
161. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence: GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000; 11(3): 263-271.
162. Goemans BF, Zwaan Ch M, Martinelli S, Harrell P, de Lange D, Carta C et al. Differences in the prevalence of PTPN11 mutations in FAB M5 paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 130(5): 801-803.
163. Goetz C, Peraud A, Kreth FW, Tonn JC. Strategien beim pilozytischen Astrozytom: Kinder haben Heilungschancen. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(14): 24-25.
164. Göhring G, Erlacher M, Van Buijen M, Jüttner E, Niemeyer CM, Schlegelberger B. Mesenteric chloroma with t(16;16) followed by acute myelomonocytic leukemia with clonal evolution. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 179(2): 162-164.
165. Goulden N, Bader P, Van der Velden V, Moppett J, Schilham M, Masden HO et al. Minimal residual disease prior to stem cell transplant for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122(1): 24-29.
166. Grabenbauer GG, Weiss C. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: the international society of paediatric oncology/United Kingdom children's cancer study group PNET/3 study. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(9): 601-602.
167. Graf N, Riesinger P, Reinhard H. Retinoids in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Klin Pädiatr* 1995; 207(2): 43-47.
168. Greten TF, Manns MP, Reinisch I, Kaatsch P. Hepatocellular carcinoma occurring after successful treatment of childhood cancer with high dose chemotherapy and radiation. *Gut* 2005; 54(5): 732.
169. Gripp S. Wachstumsstörungen nach Radiotherapie im Kindesalter bei Morbus Hodgkin. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1995; 163(6): 536-537.

170. Groll AH, Baumann-Köhler M, Storkebaum B, Kühn J, Jürgens H, Vormoor J. Durable clearance of hepatitis B virus after allogeneic blood stem cell transplantation by adoptive immunity transfer and antiviral chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(8): 753-755.
171. Gruhn B, Fuchs D, Hermann J, Prager J, Sauerbrey A, Zintl F. Therapiebedingte Aszites- und Pleuraergußbildung während der initialen Chemotherapie eines Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom. *Klin Pädiatr* 1995; 207(6): 317-320.
172. Gruhn B, Meerbach A, Hafer R, Zell R, Wutzler P, Zintl F. Pre-emptive therapy with rituximab for prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(11): 1023-1025.
173. Gutjahr P. Wenn krebskranke Kinder erwachsen werden. *Internist Prax* 2006; 46(2): 291-299.
174. Gutjahr P. Wenn krebskranke Kinder erwachsen werden. *Tägliche Praxis* 2006; 47(1): 33-42.
175. Gutjahr P. Wenn krebskranke Kinder erwachsen werden. *Chirurgische Praxis* 2005; 65(2): 361-369.
176. Gutjahr P. Wenn krebskranke Kinder erwachsen werden. *Pädiat Prax* 2005; 66(3): 401-409.
177. Gutjahr P. Differenzierte Therapie von Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiat Prax* 2000; 57(4): 574-575.
178. Gutjahr P, Isemer FE, Kempf P. Über 2 Magenkarzinome nach akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter. *Pädiat Prax* 2001(2): 241-244.
179. Gutjahr R. Impfschutz nach onkologischer Therapie. *Pädiat Prax* 2001; 60(2): 228-229.
180. Gutjahr R. Krebs? Mein Kind? Leukämie und bösartige Tumoren bei Kindern. *Pädiat Prax* 2001(1): 135.
181. Haase R, Wiegand P, Hirsch W, Meyer-Bahlburg A, Diwan O, Wawer A et al. Unusual presentation of central nervous system relapse with oculomotor nerve palsy in a case of CD56-positive acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2002; 6(3): 260-265.

182. Habeck M. Experts dissatisfied with cancer care in Germany. *Lancet Oncology* 2001; 2(11): 655.
183. Haberland J, Bertz J, Görsch B, Dölle R, Kurth BM. Die zukünftige Entwicklung des Krebsgeschehens in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2006; 49(5): 459-467.
184. Hahn A, Claviez A, Brinkmann G, Altermatt HJ, Schneppenheim R, Stephani U. Paraneoplastic cerebellar degeneration in pediatric Hodgkin disease. *Neuropediatrics* 2000; 31(1): 42-44.
185. Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Gordon P, Niethammer D. Megadose transplantation of highly purified haploidentical stem cells: current results and future prospects. *Pediatr Transplant* 2003; 7(Suppl 3): 51-55.
186. Härtel C, Deuster M, Lehrnbecher T, Schultz C. Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(6): 767-773.
187. Harter C, Egerer G. Peripherally inserted central venous catheters for patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 2004; 12(11): 815-816.
188. Harz KJ, Müller HL, Waldeck E, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5227-5231.
189. Haupt C, Zarbock G, Schulte FJ. Großhirnhemisphärentumoren bei Kindern und Jugendlichen: Behandlungsergebnisse, Residualsyndrome und fokale Epilepsien. *Klin Pädiatr* 1995; 207(2): 73-80.
190. Haus R. Der Einsatz der schöpferischen Musiktherapie nach Nordoff/Robbins in der pädiatrischen Onkologie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2003(2): 87-91.
191. Heinze F. Pubertät und Wachstum bei jungen Erwachsenen nach Behandlung einer Leukämie im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 1996; 172(8): 464-465.
192. Hellwig B. Purinnucleosid-Antimetabolit: Cloforabin zur Behandlung der Leukämie bei Kindern. *Dtsch Apoth Ztg* 2006; 146(45): 42-46.
193. Hempel L, Körholz D, Nussbaum P, Bönig H, Burdach S, Zintl F. High interleukin-10 serum levels are associated with fatal outcome in patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(5): 365-368.

194. Henze G. Dose finding in pediatric patients. Ernst Schering Res Found Workshop 2007(59): 111-121.
195. Henze G. 20 Jahre Deutsche Leukämie-Forschungshilfe. Klin Pädiatr 2000; 212(4): 137-138.
196. Herfarth KK, Gutwein S, Debus J. Postoperative radiotherapy of astrocytomas. Semin Surg Oncol 2001; 20(1): 13-23.
197. Herold M, Dölken G, Fiedler F, Franke A, Freund M, Helbig W et al. Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. Ann Hematol 2003; 82(2): 77-77.
198. Herrmann T, Dörr W, Koy S, Lesche A, Lehmann D. Frühzeitiger Zahnverlust nach Leukämiebehandlung im Kindesalter: Fallbericht und Literaturübersicht. Strahlenther Onkol 2004; 180(6): 371-374.
199. Hertl M. Geschichte der pädiatrischen Onkologie in Deutschland. Klin Pädiatr 2001; 213(4): 149-152.
200. Hertl M. History and present organization of pediatric oncology in Germany. Pediatr Hematol Oncol 1995; 12(4): 325-331.
201. Heying R, Schneider DT, Körholz D, Stannigel H, Lemburg P, Göbel U. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. Crit Care Med 2001; 29(12): 2276-2280.
202. Hinkes BG, von Hoff K, Deinlein F, Warmuth-Metz M, Sörensen N, Timmermann B et al. Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK 87, HIT-SKK 92 and HIT 91. J Neurooncol 2007; 81(2): 217-222.
203. Hinterberger W. Therapeutic spectrum of blood stem cell transplantation. Wien Klin Wochenschr 1999; 111(9): 335-338.
204. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui C, Relling MV, Appelbaum FR et al. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002: 162-192.
205. Homey B, Schneider D, Lehmann P, Ruzicka T, Schuppe HC. Sweet-Syndrom bei akuter myeloischer Leukämie im Kindesalter. Z Hautkr 1997; 72(4): 311-312.

206. Horstmann MA, Hassenpflug WA, zur Stadt U, Escherich G, Janka G, Kabisch H. Amsacrine combined with etoposide and high-dose methylprednisolone as salvage therapy in acute lymphoblastic leukemia in children. *Haematologica* 2005; 90(12): 1701-1703.
207. Huck K, Laws HJ, Meisel R, Tröger A, Bernbeck B, Schönberger S et al. Three cases of renal relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91(5 Suppl): ECR07.
208. Hügler S. Krebskranke Kinder: Eltern schätzen Lebensqualität richtig ein. *Gesundh ökon Qual manag* 2007; 12(1): 58.
209. Hülsmann B. Viele Ängste lassen sich nehmen: periphere Blutstammzellsammlung in der pädiatrischen Onkologie. *Pflege Z* 2005(11): 688-691.
210. Humpl T, Brühl K, Bohl J, Schwarz M, Stoeter P, Gutjahr P. Cerebral haemorrhage in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr* 1997; 156(5): 367-370.
211. Humpl T, Fritsche M, Bartels U, Gutjahr P. Survivors of childhood cancer for more than twenty years. *Acta Oncol* 2001; 40(1): 44-49.
212. Humpl T, Schramm P, Gutjahr P. Male fertility in long-term survivors of childhood ALL. *Arch Androl* 1999; 43(2): 123-129.
213. Irsfeld H, Körholz D, Janssen G, Wahn V, Schrotten H. Fatal outcome in two girls with Hodgkin disease complicating ataxia-teleangiectasia (Louis-Bar Syndrome) despite favorable response to modified-dose chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34(1): 62-64.
214. Jänisch W. Brain tumors in the infancy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54(Suppl): 55S-56S.
215. Janssen G, Messing-Jünger AM, Engelbrecht V, Göbel U, Bock WJ, Lenard HG. Cerebellar mutism syndrome. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 243-247.
216. Joki T, Oi S, Babapour B, Kaito N, Ohashi K, Ebara M et al. Neuroendoscopic placement of Ommaya reservoir into a cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2002; 18(11): 629-633.
217. Josting A, Heidecke C, Diehl V. Overview of the sixth international symposium on Hodgkin's disease: recent advances in basic and clinical trials. *Eur J Haematol* 2005; 75(Suppl 66): 1-5.

218. Jung G, Lanfermann H, Benz-Bohm G, Berthold F. Langzeitbeobachtung therapiebedingter zerebraler Veränderungen bei akuter lymphatischer Leukämie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1995; 162(5): 450-452.
219. Jungmayr P. Krebs im Kindesalter: mehr Heilerfolge durch systematisch optimierte Therapien. *Dtsch Apoth Ztg* 2007; 147(19): 74-83.
220. Jürgens H. Recent advances in childhood cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(Suppl 4): S15-S22.
221. Jürgens H. Interviews und Meinungen: neue Richtlinien pädiatrische Onkologie in der Kritik. *Pädiatrie hautnah* 2006(4): 197-198.
222. Kaatsch P, Michaelis J. Zweitmalignome nach malignen Erkrankungen im Kindesalter. *Klin Pädiatr* 1995; 207(4): 158-163.
223. Kaatsch P. Was kommt nach Krebs im Kindesalter? *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 1(Suppl 1): 68.
224. Kalifa C, Grill J. The therapy of infantile malignant brain tumors: current status? *J Neurooncol* 2005; 75(3): 279-285.
225. Karremann M, Butenhoff S, Rausche U, Pietsch T, Wolff JEA, Kramm CM. Pediatric giant cell glioblastoma: new insights into a rare tumor entity. [Online] 02.12.2008. URL: <http://neuro-oncology.dukejournals.org;DOI:10.1215/15228517-2008-099>.
226. Karremann M, Pietsch T, Janssen G, Kramm CM, Wolff JEA. Anaplastic ganglioglioma in children. *J Neurooncol* 2009; 92: 157-163.
227. Karthaus M, Hebart H, Einsele H, Schaefer H, Scheel-Walter H, Buchheidt D et al. Long-term survival in patients with acute leukemia and chronic disseminated Candidiasis despite minimal antileukemic therapy. *Haematologica* 2006; 91(10): 1422-1423.
228. Karthaus M, Ullmann AJ, Cornely OA. Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von systemischen Pilzinfektionen bei Krebspatienten. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154(9-10): 199-208.
229. Kaspers GJL, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005; 19(12): 2025-2029.
230. Kayser R, Mahlfeld K, Nebelung W, Grasshoff H. Vertebral collapse and normal peripheral blood cell count at the onset of acute lymphatic leukemia in childhood. *J Pediatr Orthop B* 2000; 9(1): 55-57.

231. Keller A, Bierbach U, Mieke J, Pfäffle R, Kratzsch J, Kiess W et al. Ergebnisse einer unizentrischen endokrinologischen Nachsorge onkologischer Patienten im Kindes- und Adoleszentenalter. *Klin Pädiatr* 2007; 219(6): 333-338.
232. Keller M, Weis J, Schumacher A, Griessmeier B. Psycho-oncology in a united Europe: changes and challenges. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45(1): 109-117.
233. Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Häggström M, Price AP et al. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(4): 557-567.
234. Kieslich M, Porto L, Lanfermann H, Jacobi G, Schwabe D, Böhles H. Cerebrovascular complications of L-asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(6): 484-487.
235. Klein G, Michaelis J, Spix C, Wibbing R, Eggers G, Ritter J et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(6): 808-817.
236. Klingebiel T, Bader P, Hollatz G, Koehl U, Lehrnbecher T, Meisel R et al. Immunotherapy in children: report from the Reizensburg-Symposium October 20-22, 2004 and recent advances. *Klin Pädiatr* 2006; 218(6): 355-365.
237. Klingebiel T, Bochennek K. Die allogene Blutstammzelltransplantation: eine Therapieoption für maligne Erkrankungen bei Kindern. *Pädiat Prax* 2004; 65(2): 201-215.
238. Klingebiel T, Niethammer D, Dietz K, Bader P. Progress in chimerism analysis in childhood malignancies: the dilemma of biostatistical considerations and ethical implications. *Leukemia* 2001; 15(12): 1989-1991.
239. Klingebiel T, Pession A, Paolucci P, Rondelli R, Niethammer D. Autologous versus allogeneic BMT in AML: the European experience (report of the EBMT-pediatric diseases working party). *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 2): 49-52.
240. Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Koehl U, Bader P, Schwabe D et al. Experiences with haploidentical stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pathol Biol (Paris)* 2005; 53(3): 159-161.
241. Klossek A, Dannenberg C, Feuerhahn MR, Körholz D. Pulmonary tuberculosis in a child receiving intensive chemotherapy for acute myeloblastic leukemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2004; 26(1): 64-67.

242. Klusmann JH, Reinhardt D, Hasle H, Kaspers GJ, Creutzig U, Hahlen K et al. Janus kinase mutations in the development of acute megakaryoblastic leukemia in children with and without Down's syndrome. *Leukemia* 2007; 21(7): 1584-1587.
243. Knauer RH. Krankenkasse lehnte Hochdosis-Chemotherapie ab: Todesurteil aufgrund finanzieller Erwägungen? *Fortschr Med* 1998; 116(20-21): 48-49.
244. Kolb HJ, Poetscher C. Late effects after allogeneic bone marrow transplantation. *Curr Opin Hematol* 1997; 4(6): 401-407.
245. Kolotas C, Daniel M, Demetriou L, Martin T, Kurek R, Tonus C et al. Long-term effects on the intelligence of children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Invest* 2001; 19(6): 581-587.
246. Kolyvanos-Naumann U, Käser L, Vetter W. Cushing-Syndrom/Morbus Cushing. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92(42): 1763-1767.
247. Konczak J, Schoch B, Dimitrova A, Gizewski E, Timmann D. Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain* 2005; 128(6): 1428-1441.
248. Konrad K, Gauggel S. Eine Übersicht über kognitive, behaviorale und psychosoziale Langzeitfolgen nach pädiatrischen Hirntumoren. *Kindheit und Entwicklung* 2001; 10(2): 78-86.
249. Korenkov AI, Imhof HG, Brandner S, Taub E, Huguenin PU, Gaab MR et al. Growth retardation and bilateral cataracts followed by anaplastic meningioma 23 years after high-dose cranial and whole-body irradiation for acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2005; 74(2): 195-199.
250. Körholz D, Bruder M, Engelbrecht V, Rütther W, Göbel U. Aseptic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15(4): 307-315.
251. Korinthenberg R, Bonnaire B, Niemeyer C, Sauer M, Van Velthoven V, Warnke P. Differenzierte Therapie von Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiat Prax* 2000; 57(4): 565-574.
252. Korn R. Die Pflege in der pädiatrischen Onkologie im Wandel der Zeit. *Kinderkrankenschwester* 2001; 20(4): 153-162.
253. Kortmann RD. Neuropsychologische Spätfolgen nach Ganzhirnbestrahlung wegen ALL im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2004(2): 128-130.

254. Kortmann RD. Strahlentherapie rezidivierender intrakranieller Germinome nach primärer Chemotherapie. *Strahlenther Onkol* 1998; 174(11): 597-598.
255. Kortmann RD. Hochdosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierenden und Hochrisiko-Hirntumoren im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 1997; 173(10): 531-532.
256. Kortmann RD. Langzeitergebnisse nach konservativer Chirurgie hypothalamischer/chiasmatischer Astrozytome im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 1996; 172(5): 280-281.
257. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Calaminus G, Dieckmann K, Wurm R et al. Aktuelle und zukünftige Strategien in der interdisziplinären Therapie von Medulloblastomen, supratentoriellen PNET und intrakraniellen Keimzelltumoren im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(9): 447-461.
258. Kortmann RD, Timmermann B, Becker G, Kühl J, Bamberg M. Advances in treatment techniques and time/dose schedules in external radiation therapy of brain tumours in childhood. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 220-226.
259. Kortmann RD, Timmermann B, Paulsen F, Kay S, Scheiderbauer J, Plasswilm L et al. The role of radiotherapy in the management of low grade glioma of the visual pathway in children. *Neuroophthalmology* 2002; 27(1-3): 17-37.
260. Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, Scarzello G, Plasswilm L, Paulsen F et al. Aktuelle und zukünftige Strategien bei der Bestrahlung von niedrigmalignen Gliomen des Gehirns im Kindesalter, Teil II: therapiebedingte Spätfolgen. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(9): 585-597.
261. Kortmann R, Timmermann B, Taylor RE, Scarzello G, Plasswilm L, Paulsen F et al. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part I: treatment modalities of radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(8): 509-520.
262. Kramm CM, Kameda G, Bader P, Dilloo D. Immuntherapeutische Behandlung therapierefraktärer und rezidivierender akuter lymphatischer Leukämien im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(2): 154-165.
263. Kramm C, Rausche U, Butenhoff S, Kühnöl C, Kunze C, Kortmann R et al. Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156(12): 1201-1207.

264. Krappmann P, Paulides M, Stöhr W, Ittner E, Plattig B, Nickel P et al. Almost normal cognitive function in patients during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation according to ALL-BFM 95 and COALL-06-97 protocols: results of an Austrian-German multicenter longitudinal study and implications for follow-up. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24(2): 101-109.
265. Kratz CP, Niemeyer CM. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematology* 2005; 10(Suppl 1): 100-103.
266. Krejci O, Van der Velden VHJ, Bader P, Kreyenberg H, Goulden N, Hancock J et al. Level of minimal residual disease prior to haematopoietic stem cell transplantation predicts prognosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a report of the pre-BMT MRD study group. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(8): 849-851.
267. Kremer LCM, Van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13(4): 503-512.
268. Kremer LCM, Van der Pal HJH, Offringa M, Van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 819-829.
269. Kremers A, Langer T, Stöhr W, Beck JD. Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter (Übersicht). *Pädiat Prax* 2003; 64(1): 47-64.
270. Kreth FW, Muacevic A. Resection of malignant gliomas of childhood. *J Neurosurg* 1999; 90(6): 1147-1148.
271. Kronberger M. Ernährungsproblematik krebskranker Kinder und Jugendlicher. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007; 155(9): 822-828.
272. Krüger C. Childhood cancer treatment in developing countries. *Lancet* 2005; 365(9461): 752-753.
273. Kühl J. Frühe Non-Hodgkin-Lymphome: hohe Heilungschancen durch kurzzeitige Chemotherapie. *Fortschr Med* 1998; 116(28): 6-7.
274. Kühl J. Modern treatment strategies in medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 1998; 14(1-2): 2-5.
275. Lackner H, Urban C, Benesch M, Kerbl R, Schwinger W, Ring E et al. Organ transplantation after oncologic therapy in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996; 144(2): 119-122.

276. Lang K, Fritsch C, Groeger M, Megahed M, Ruzicka T, Lehmann P. Supravenöse Hyperpigmentierung und Nagelpigmentierung nach Chemotherapie. *Z Hautkr* 1999; 74(6): 379-380.
277. Langebrake C, Reinhardt D, Ritter J. Minimising the long-term adverse effects of childhood leukaemia therapy. *Drug Saf* 2002; 25(15): 1057-1077.
278. Langer T, Henze G, Beck JD. Basic methods and the developing structure of a late effects surveillance system (LESS) in the long-term follow-up of pediatric cancer patients in Germany. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34(5): 348-351.
279. Langer T, Beck J, Gravou-Apostulatou C, Lang P, Handgretinger R, Greil J. Successful treatment of primary refractory acute myeloid leukemia with megadose stem cell transplantation, bone marrow boost and reduced intensity conditioning avoiding chronic graft vs host disease and severe late toxicity. *Pediatr Transplant* 2003; 7(6): 494-496.
280. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood (part III): neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL – impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38(5): 320-328.
281. Längler A, Herold R, Kaatsch P, Souchon R, Tautz C. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen (Teil 2): spezielle pädiatrische Onkologie. *Kliniker* 2005; 34(7): 195-200.
282. Längler A, Herold R, Kaatsch P, Souchon R, Tautz C. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen (Teil 1): allgemeine Grundlagen der pädiatrischen Onkologie. *Kliniker* 2005; 34(6): 159-164.
283. Lankisch P, Kramm CM, Hermsen D, Wessalowski R. Hypercalcemia with nephrocalcinosis and impaired renal function due to increased Parathyroid hormone secretion at onset of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(8): 1695-1697.
284. Latz D, Alfrink M, Nassar N, Beyerle C. Breast cancer in a male patient after treatment of acute lymphoblastic leukemia including total body irradiation and bone marrow transplantation. *Onkologie* 2004; 27(5): 477-479.
285. Lauten M, Matthias T, Stanulla M, Beger C, Welte K, Schrappe M. Association of initial response to prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia and polymorphisms within the tumour necrosis factor and the interleukin-10 genes. *Leukemia* 2002; 16(8): 1437-1442.

286. Laws HJ, Schneider DT, Janssen G, Wessalowski R, Dilloo D, Meisel R et al. Trends in infections in children with malignant disease in 2000: comparison of data of 1980/81. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24(5): 343-354.
287. Laws H. Tagungsbericht: Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Mikrobiologie* 2004; 14(1): 26-35.
288. Lehrnbecher T. Nach Leukämiebehandlung Komplikationen am Skelettsystem. Sind PET-Untersuchungen in der Nachsorge von Morbus Hodgkin-Patienten sinnvoll? *Pädiatrie hautnah* 2007(1): 8-9.
289. Lehrnbecher T. Risikostratifizierung von Kindern mit Leukämie. *Pädiatrie hautnah* 2003(8): 400-401.
290. Lehrnbecher T. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in der Prophylaxe und Therapie infektiöser Komplikationen bei Kindern mit Neutropenie. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 212-238.
291. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(5): 399-417.
292. Lehrnbecher T, Laws HJ. Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. *Klin Pädiatr* 2005; 217(Suppl 1): S3-S8.
293. Lehrnbecher T. Opportunistische Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Pilzinfektionen. *Symposium Medical* 2003(September): 11-12.
294. Lehrnbecher T, Fleischhack G, Hanisch M, Deinlein F, Simon A, Bernig T et al. Circulating levels and promoter polymorphisms of interleukins-6 and -8 in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Haematologica* 2004; 89(2): 234-236.
295. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol* 2002; 116(1): 28-56.
296. Lex C, Körholz D, Kohlmüller B, Bönig H, Willers R, Kramm CM et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma: a rationale for tailored supportive care. *Support Care Cancer* 2001; 9(7): 514-521.
297. Lilje C, Thiel C, Weil J, Schrum J, Stork A. Non-surgical management of advanced cardiac lymphoma. *J Pediatr* 2008; 152(3): 440.

298. Lindner UK. Moderne Krebsbehandlung: wissenschaftlich begründete Verfahren und Methoden mit unbewiesener Wirksamkeit. *Internist* 1995; 36(6): 614-616.
299. Lorenz M, Graf N, König J, Ruprecht KW, Käsmann-Kellner B. Augenbefunde bei Kindern mit Hirntumor: Datenbasis für einen Nachsorgeplan. *Klin Pädiatr* 2002; 214(3): 117-125.
300. Lugthart S, Cheek MH, den Boer ML, Yang W, Holleman A, Cheng C et al. Identification of genes associated with chemotherapy crossresistance and treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2005; 7(4): 375-386.
301. Lutz JM, Francisci S, Mugno E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh JW et al. Cancer prevalence in central Europe: the EUROPREVAL study. *Ann Oncol* 2003; 14(2): 313-322.
302. Madeleyn R, Soldner G, Tautz C, von Laue B. Hirntumore bei Kindern: Therapieverläufe (Teil I). *Der Merkurstab* 2001; 54(6): 397-407.
303. Madeleyn R, Soldner G, Tautz C, von Laue B. Hirntumore bei Kindern: Therapieverläufe (Teil II). *Der Merkurstab* 2002; 55(1): 36-47.
304. Magnus M, Mittler U, Heise H, Mohnike K, Kluba U, Aumann V. Gonaden- und Schilddrüsenfunktion nach Therapie des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatr Grenzgeb* 1995; 33(5): 415-425.
305. Maier W, Laubert A. Maligne Kopf-Hals-Tumoren im Kindesalter: eine interdisziplinäre Herausforderung aus der Sicht des HNO-Arztes. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(7): 415-418.
306. Marcovici PA, Berdon WE, Liebling MS. Osteochondromas and growth retardation secondary to externally or internally administered radiation in childhood. *Pediatr Radiol* 2007; 37(3): 301-304.
307. Marx M, Langer T, Beck JD, Dörr HG. Endokrinologische Funktionsstörungen nach Hirntumortherapie im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(7): 305-308.
308. Mayer EI, Dopfer RE, Klingebiel T, Scheel-Walter H, Ranke MB, Niethammer D. Longitudinal gonadal function after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Pediatr Transplant* 1999; 3(1): 38-44.
309. Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res* 2000; 53(4): 193-199.

310. Mayer EIE, Wiedenmann SC, König R, Dopfer RE, Ranke MB. Normale Endgrößen, aber Disproportion nach Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie oder eines Non-Hodgkin-Lymphoms im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146(4): 334-339.
311. Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C, Dilloo D, Laws HJ, von Kries R. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 137(5): 457-460.
312. Meissner B, Borkhardt A, Dilloo D, Fuchs D, Friedrich W, Handgretinger R et al. Relapse, not regimen-related toxicity, was the major cause of treatment failure in 11 children with Down syndrome undergoing haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(10): 945-949.
313. Meissner B, Stanulla M, Ludwig WD, Harbott J, Möricke A, Welte K et al. The GSTT1 deletion polymorphism is associated with initial response to glucocorticoids in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004; 18(11): 1920-1923.
314. Mende S, Koch R, Schmiedel J, Reichmann H, Storch A. Association of mitochondrial disorders with lymphoid malignancies. *Mitochondrion* 2007; 7(6): 401-403.
315. Merchant TE, Pritchard DL, Vargo JA, Sontag MR. Strahlentherapie zur Behandlung des Medulloblastoms im Kindesalter: Grundlage der derzeitigen Techniken, Strategien und Dosis-Volumen-Erwägungen. *Electromedica: deutsche Ausgabe* 2001; 69(1): 65-75.
316. Messing-Jünger AM, Janssen G, Pape H, Bock WJ, Göbel U, Lenard HG et al. Interdisciplinary treatment in pediatric patients with malignant CNS tumors. *Childs Nerv Syst* 2000; 16(10-11): 742-750.
317. Metzmann U, Kutzner J, Grebe P, Bockisch A. Veränderungen der Wirbelsäule in MRT und Skelettszintigraphie nach supra- und infradiaphragmaler Strahlenbehandlung bei Patienten mit M. Hodgkin. *Röntgenpraxis* 1995; 48(3): 84-88.
318. Meyer S, Reinhard H, Gottschling S, Nunold H, Graf N. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21(2): 175-195.
319. Meyer-Koenig U, Hufert FT, Duffner U, Neumann-Haefelin D, Henschen M. G-CSF-mobilised granulocyte transfusion to an ALL patient complicated by cytomegalovirus transmission. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(12): 1095-1096.
320. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39(4): 448-450.

321. Mildenberger H. Onkologische Chirurgie bei Malignomen im Kindesalter: Einfluss adjuvanter/neoadjuvanter Methoden. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1996; 113: 76-79.
322. Minnerop S. Urteil des Monats: Darlegungs- und Beweislast im Arzthaftungsprozess wegen Unterhalt für behindertes Kind. Propraxis: Onkologie, Hämatologie 2006(Juni): 44.
323. Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud M, Carrie C. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: Reduction of the supratentorial target volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38(3): 477-484.
324. Moosmann EB. Tumorkranken Kindern ein Essen nach Wunsch anbieten. Fortschr Med 1995; 113(7): 28-30.
325. Moser A, Lackner H, Deutsch J, Kerbl R, Schwinger W, Dornbusch HJ et al. Doppelinfection mit Hepatitis B und C: Spontanverlauf und Ansprechen auf virostatische Therapie bei Kindern nach onkologischen Erkrankungen. Wien Klin Wochenschr 2003; 115(1/2): 66-70.
326. Mu X, Bjork-Eriksson T, Nill S, Oelfke U, Johansson KA, Gagliardi G et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. Acta Oncol 2005; 44(6): 554-562.
327. Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N et al. Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter: multizentrische Querschnittstudie zu präoperativen Risikofaktoren und Lebensqualität. Klin Pädiatr 2001; 213(4): 244-249.
328. Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(7): 3298-3305.
329. Müller HL, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R et al. Functional capacity, obesity and hypothalamic involvement: cross-sectional study on 212 patients with childhood craniopharyngioma. Klin Pädiatr 2003; 215(6): 310-314.
330. Müller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Korenke E, Warmuth-Metz M, Kolb R et al. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma: results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. Klin Pädiatr 2004; 216(6): 343-348.

331. Müller HL, Gebhardt U, Wessel V, Schröder S, Kolb R, Sörensen N et al. Flexibles Magenbanding (LAGB) als Therapieoption bei ausgeprägter Adipositas nach Kraniopharyngeom. *Klin Pädiatr* 2007; 219(6): 323-325.
332. Müller HL, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Etavard-Gorris N, Kolb R et al. Functional capacity and body mass index in patients with sellar masses: cross-sectional study on 403 patients diagnosed during childhood and adolescence. *Childs Nerv Syst* 2005; 21(7): 539-545.
333. Müller HL, Heinrich M, Bueb K, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R et al. Perioperative dexamethasone treatment in childhood craniopharyngioma: influence on short-term and long-term weight gain. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(6): 330-334.
334. Müller HL, Horwitz AE, Kühl J. Acute lymphoblastic leukemia with severe skeletal involvement: a subset of childhood leukemia with a good prognosis. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15(2): 121-133.
335. Müller HL, Kaatsch P, Warmuth-Metz M, Flentje M, Sörensen N. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter: diagnostische und therapeutische Strategien. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(10): 1056-1063.
336. Müller HL, Klinkhammer-Schalke M, Kühl J. Final height and weight of long-term survivors of childhood malignancies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106(2): 135-139.
337. Müller HL, Sörensen N. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter: Perspektiven in Diagnostik, Therapie und Nachsorge durch interdisziplinäre und multizentrische Kooperation. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(40): 2634-2640.
338. Müller I, Kordowich S, Holzwarth C, Isensee G, Lang P, Neunhoffer F et al. Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40(1): 25-32.
339. Müller-Kind R. Webadressen zu Leukämien. *Onkologe* 2006; 12(10): 1039-1040.
340. Müller-Kind R. Webadressen zum Non-Hodgkin-Lymphom. *Onkologe* 2006; 12(7): 659-661.
341. Müller-Kind R. Webadressen zu Hirntumoren. *Onkologe* 2006; 12(6): 556-558.
342. Müller-Kind R. Webadressen zu Rehabilitation. *Onkologe* 2006; 12(5): 460-462.

343. Müller-Kind R. Webadressen zur Versorgungsforschung. *Onkologe* 2006; 12(4): 362-364.
344. Müller-Kind R. Webadressen zur Psychoonkologie. *Onkologe* 2006; 12(1): 62-63.
345. Müller-Kind R. Webadressen zur Qualitätssicherung. *Onkologe* 2005; 11(12): 1307-1310.
346. Müller-Kind R. Webadressen zur Telematik in der Onkologie. *Onkologe* 2005(11): 1199-1203.
347. Müller-Kind R. Webadressen zu Tumoren des Kindes- und Jugendalters. *Onkologe* 2005; 11(10): 1110-1114.
348. Müller-Kind R. Webadressen zum Hodgkin-Lymphom. *Onkologe* 2005; 11(9): 977-979.
349. Musci M, Loebe M, Grauhan O, Weng Y, Hummel M, Lange P et al. Heart transplantation for doxorubicin-induced congestive heart failure in children and adolescents. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 578-579.
350. Nelson K. Disparities in childhood cancer survival in Europe. *Lancet Oncol* 2004; 5(2): 73.
351. Neugebauer M, Wössmann W, Blütters-Sawatzki R, Kreuder J, Reiter A. Behandlung einer akuten monoblastären Leukämie bei einem Säugling mit einer Glutarazidurie Typ I: ein Fallbeispiel. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(7): 727-731.
352. Niemeyer CM, Kratz C. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Curr Oncol Rep* 2003; 5(6): 510-515.
353. Niethammer D, Mayer E. Long-term survivors: an overview on late effects, sequelae and second neoplasias. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 2): S61-S63.
354. Niggli FK, Bourquin JP. Leukämien im Kindesalter: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2005(2): 6-13.
355. Noeker M. Praxis behavioral-systemischer Familienberatung bei Tumor- und Leukämieerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *Psychotherapie im Dialog* 2002; 3(1): 53-60.
356. Noel G, Mazon JJ. Post-operative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of German prospective randomised trial HIT 91. *Cancer Radiother* 2001; 5(2): 197-198.

357. Oeken J, König E, Trantakis C, Bootz F. Unilateral deafness with persistent otoacoustic emissions after neurosurgical removal of a cerebellar astrocytoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(2): 234-235.
358. Order BM, Timke C, Oppermann HC. Primäres bilaterales renales Burkitt-Lymphom im Kindesalter. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2004; 176(8): 1175-1177.
359. Ostgathe C, Nauck F, Klaschik E. Schmerztherapie heute: Stand der Schmerztherapie in Deutschland. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38(4): 312-320.
360. Ott H, Höger PH. Kutane Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2005(Suppl 1): S110-S119.
361. Pabsch H, Rutten A, von Stemm A, Meigel W, Sander CA, Schaller J. Treatment of childhood mycosis fungoides with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4): 557-561.
362. Papenfuss T, Trautner H, Schwemmer U. Pädiatrische Neuroanästhesie: spezielle pädiatrische Neuroanästhesie und Neurochirurgie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007; 42(6): 452-461.
363. Paulides M, Haupt R, Jankovic M, Möricke A, Langer T, Beck JD. Over 15 years of ELTEC: a report of the international BFM study group. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(1): 113-114.
364. Peham M, Konrad M, Harbott J, König M, Haas OA, Panzer-Grümayer ER. Clonal variation of the immunogenotype in relapsed ETV6/RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia indicates subclone formation during early stages of leukemia development. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39(2): 156-160.
365. Perl M. Betreuung krebskranker Kinder. *Österr Krankenpflegez* 1998; 51(1): 23-25.
366. Peschgens T, Mertens R, Casser HR, Lassay L, Granzen B, Heimann G. Femurkopfnekrose als Komplikation der ALL-Therapie bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147(6): 589-593.
367. Peters C, Minkov M, Gadner H, Klingebiel T, Niethammer D. Proposal for standard recommendations for prophylaxis of graft versus host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(Suppl 2): S57-S60.
368. Pfeifer R. Childhood cancer: a mother's story. *Eur J Cancer* 2003; 39(17): 2427-2429.

369. Platzbecker U, Klingel K, Thiede C, Freiberg-Richter J, Schuh D, Ehninger G et al. Acute heart failure after allogeneic blood stem cell transplantation due to massive myocardial infiltration by cytotoxic T cells of donor origin. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(1): 107-109.
370. Pommer P. Morbidität Langzeitüberlebender. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(34-35): 1729.
371. Pönisch W, Niederwieser D. Folgeerkrankungen nach Chemotherapie. *Internist* 2006; 47(3): 266-273.
372. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro R, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 118-145.
373. Raab P, Kühl J, Krauspe R. Multifokale Osteonekrosen bei Kindern und Jugendlichen nach Polychemotherapie. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135(5): 444-450.
374. Rades D, Schild SE. Dose-response relationship for fractionated irradiation in the treatment of spinal meningeal melanocytomas: a review of the literature. *J Neurooncol* 2006; 77(3): 311-314.
375. Rades D, Schild SE, Fehlauer F. Defining the best available treatment for neurocytomas in children. *Cancer* 2004; 101(11): 2629-2632.
376. Ranke MB, Price DA, Lindberg A, Wilton P, Darendeliler F, Reiter EO. Final height in children with medulloblastoma treated with growth hormone. *Horm Res* 2005; 64(1): 28-34.
377. Raymond-Speden E, Tripp G, Lawrence B, Holdaway D. Intellectual, neuropsychological, and academic functioning in long-term survivors of leukemia. *J Pediatr Psychol* 2000; 25(2): 59-68.
378. Reddemann H. Down-Syndrom und akute lymphoblastische Leukämie: klinische Befunde und therapeutisches Ansprechen. *Pädiat Prax* 2002(4): 670.
379. Reddick WE, Shan ZY, Glass JO, Helton S, Xiong X, Bonner MJ et al. Smaller white-matter volumens are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106(4): 941-949.
380. Regel JP, Schoch B, Sandalcioglu IE, Wieland R, Westermeier C, Stolke D et al. Malignant meningioma as a second malignancy after therapy for acute lymphatic leukemia without cranial radiation. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(2): 172-175.

381. Reinhardt D, Diekamp S, Langebrake C, Ritter J, Stary J, Dworzak M et al. Acute megakaryoblastic leukemia in children and adolescents, excluding Down's syndrome: improved outcome with intensified induction treatment. *Leukemia* 2005; 19(8): 1495-1496.
382. Reinhardt D, Kurzknabe E, Löffler H, Creutzig U. Akute Leukämien im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der morphologischen Diagnostik. *Pädiat Prax* 2004; 64(3): 395-418.
383. Reith W, Grunwald I, Reinhard H, Graf N. Supratentorielle Tumoren im Kindesalter. *Radiologe* 2003; 43(11): 986-996.
384. Reith W, Hagen T. Intrakranielle Tumoren im Kindesalter. *Radiologe* 2007; 47(6): 501-512.
385. Reschke K, Lehnert H, Müller H. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Ärztebl* 2007; 104(11): 731-732.
386. Ribera JM, Oriol A. A step forward in therapy for ALL in infants. *Lancet* 2007; 370(9583): 198-200.
387. Richter S, Schoch B, Kaiser O, Groetschel H, Hein-Kropp C, Maschke M et al. Children and adolescents with chronic cerebellar lesions show no clinically relevant signs of aphasia or neglect. *J Neurophysiol* 2005; 94(6): 4108-4120.
388. Richter S, Schoch B, Kaiser O, Groetschel H, Dimitrova A, Hein-Kropp C et al. Behavioral and affective changes in children and adolescents with chronic cerebellar lesions. *Neurosci Lett* 2005; 381(1-2): 102-107.
389. Ringden O, Lönnqvist B, Hägglund H, Ljungman P, Shanwell A, Lawlor E et al. Transplantation with peripheral blood stem cells from unrelated donors without serious graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(6): 856-857.
390. Ritter J. Acute myeloid leukaemias. *Eur J Cancer* 1998; 34(6): 862-872.
391. Roila F, Feyer P, Maranzano E, Olver I, Clark-Snow R, Warr D et al. Erratum: Antiemetics in children receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13(2): 132.
392. Rosenstihl B. Verweigern Sie Kindern Morphin? *Ärztliche Praxis: Pädiatrie* 1998(9): 33-34.

393. Röttinger EM. Überleben von Kindern mit primitiven neuroektodermalen Tumoren und malignen Ependymomen des Zentralnervensystems nach Behandlung mit acht Zytostatika an einem Tag. *Strahlenther Onkol* 1995; 171(5): 303-304.
394. Röttinger EM. Medulloblastome im frühen Kindesalter: Ergebnisse der kurativen Strahlentherapie nach Teilremission unter Chemotherapie. *Strahlenther Onkol* 1995; 171(4): 247-248.
395. Rutkowski S. Current treatment approaches to early childhood medulloblastoma. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(8): 1211-1221.
396. Sabatowski R, Kasper SM, Radbruch L. Patient-controlled analgesia with intravenous L-methadone in a child with cancer pain refractory to high-dose morphine. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(1): 3-5.
397. Sack H. Intellektuelle Leistungen von Kindern nach Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1): 50.
398. Sandholzer H. Onkologische Behandlung im Kindesalter: eine zweiseitige Medaille? *Notfall & Hausarztmedizin* 2006; 32(11): 523.
399. Sandner A, Kösling S, Helmbold P, Winkler M, Bloching MB, Holzhausen HJ. Primäre nasale NK/T-Zell-Lymphome: klinisch-pathologisches Erscheinungsbild und Einteilung. *HNO* 2007; 55(2): 93-99.
400. Sängler S. Tumoren im Kindesalter. *Onkologe* 2000; 6(9): 884-886.
401. Santoro N, Giordano P, del Vecchio GC, Gianfranco G, Rizzari C, Varotto S et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(3): 153-157.
402. Saran FH, Hernaiz Driever P, Thilmann C, Mose S, Wilson P, Sharpe G et al. Survival of very young children with medulloblastoma (primitive neuroectodermal tumor of the posterior fossa) treated with craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5): 959-967.
403. Schlitt R. Häusliche Krankenpflege, Onkologen warnen: Berliner Home-Care-System ist akut gefährdet. *KV-Blatt* 2000; 47(8): 19.
404. Schmandt S, Kühl J. Chemotherapy as prophylaxis and treatment of meningitis in children less than 3 years of age with medulloblastoma. *J Neurooncol* 1998; 38(2-3): 187-192.

405. Schmid C, Schleuning M, Aschan J, Ringden O, Hahn J, Holler E et al. Low-dose ARAC, donor cells, and GM-CSF for treatment of recurrent acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2004; 18(8): 1430-1433.
406. Schmid I. Risiko für Leukämien und solide Tumoren bei Down-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148(5): 493.
407. Schmid I, Stachel D, Graubner UB, Elsner R, Schulze S, Pöllinger B et al. Supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor: Erfahrungen in einem Zentrum im Vergleich zur Literatur. *Klin Pädiatr* 2005; 217(3): 153-157.
408. Schmid I, Streiter M, Schmitt M, Stachel D. Wann ist eine Ernährungstherapie bei krebserkrankten Kindern sinnvoll? *Aktuel Ernähr Med* 2005; 30(3): 124-129.
409. Schmitz N, Buske C, Gisselbrecht C. Autologous stem cell transplantation in lymphoma. *Semin Hematol* 2007; 44(4): 234-245.
410. Schnittger S, Bacher U, Kern W, Haferlach T, Haferlach C. JAK2V617F as progression marker in CMPD and as cooperative mutation in AML with trisomy 8 and t(8; 21): a comparative study on 1103 CMPD and 269 AML cases. *Leukemia* 2007; 21(8): 1843-1845.
411. Scholl C, Schlenk RF, Eiwen K, Döhner H, Fröhling S, Döhner K. The prognostic value of MLL-AF9 detection in patients with t(9; 11)(p22; q23)-positive acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90(12): 1626-1634.
412. Schrappe M. Evolution of BFM trials for childhood ALL. *Ann Hematol* 2004; 83(Suppl 1): S121-S123.
413. Schrappe M. Workshop on minimal residual disease: 9th expert meeting for pediatric oncology and hematology, funded by the Kind-Philipp foundation, Germany. *Leukemia* 2001; 15: 272-274.
414. Schrappe M, Camitta B, Pui CH, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14(12): 2193-2194.
415. Schrappe M, Reiter A, Henze G, Niemeyer C, Bode U, Kühl J et al. Prevention of CNS recurrence in childhood ALL: results with reduced radiotherapy combined with CNS-directed chemotherapy in four consecutive ALL-BFM trials. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 192-199.
416. Schrappe M, Reiter A, Riehm H. Prophylaxis and treatment of neoplastic meningeosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Neurooncol* 1998; 38(2-3): 159-165.

417. Schrappe M, Reiter A, Riehm H, Steinherz PG, Gaynon P, Trigg M et al. Cytoreduction and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14(8): 2403-2406.
418. Schrappe M, Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH (Ed). *Current clinical oncology: treatment of acute leukemias*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. S. 87-104.
419. Schrappe M, Zimmermann M, Stanulla M, Schrauder A. Stratifizierung der ALL mit Hilfe des Nachweises minimaler Resterkrankung: Rationale und klinische Realisierung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(2): 138-145.
420. Schrappe M. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2003; 70(10): 817-824.
421. Schrappe M, Beier R, Bürger B. New treatment strategies in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Bailliere's Best Res Pract Clin Haematol* 2003; 15(4): 729-740.
422. Schuster FR, Führer M, Woessmann W, Reiter A, Harbott J, Viehmann S et al. Treatment of relapsed acute myelogenous leukaemia with MLL/AF6 fusion after stem cell transplantation by intensive reinduction followed by adoptive immunotherapy. *Leukemia* 2005; 19(7): 1273-1276.
423. Sedlak R. Entdeckungsreise im Onko-Ocean. *Ärztliche Praxis: Pädiatrie* 2003(1): 6.
424. Seeger K, Buchwald D, Taube T, Peter A, von Stackelberg A, Schmitt G et al. TEL-AML1 positivity in relapsed B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia* 1999; 13(9): 1469-1470.
425. Seeger K, Viehmann S, Buchwald D, Harbott J, Schrappe M, Stary J et al. Treatment response and residual-disease monitoring in initial and relapsed TEL-AML1 positive childhood ALL. *Leukemia* 2001; 15(2): 280-282.
426. Seidemann K, Henze G, Beck JD, Sauerbrey A, Kühl J, Mann G et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 141-145.
427. Seiffge-Krenke I, Skaletz C. Chronisch krank und auch noch psychisch beeinträchtigt: die Ergebnisse einer neuen Literaturrecherche. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2006; 55(1): 73-90.
428. Sharma S. Krebs bei Kindern: Überlebensquote 75 %. *Kinderkrankenschwester* 2006; 25(8): 342.

429. Siebler T, Shalet SM, Robson H. Effects of chemotherapy on bone metabolism and skeletal growth. *Horm Res* 2002; 58(Suppl 1): 80-85.
430. Simm B. Leukaemia sleuths accuse state of nuclear cover-up. *Nature* 2004; 432(7014): 134.
431. Simon A. Chemoprophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten in der pädiatrischen Onkologie: Diskussion einer aktuellen Literaturrecherche. *Krh-Hyg + Inf verh* 2007; 29(2): 50.
432. Simon A, Fleischhack G. Nicht medikamentöse Infektionsprophylaxe in der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie. *Klin Pädiatr* 2001; 213(Suppl 1): A9-A21.
433. Simon A, Fleischhack G, Marklein G, Ritter J. Chemoprophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2001; 213(Suppl 1): A22-A37.
434. Simon A, Hasan C. Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2003; 3(6): 227-235.
435. Simon A, Bode U, Lieber K, Beutel K, Fleischhack G. Review and update of the use of urokinase in the prevention and management of CVAD-related complications in pediatric oncology patients. *Am J Infect Control* 2008; 36(1): 54-58.
436. Simon A, Sofka K, Wieszniewsky G, Blaser G. Antibacterial honey (Medihoney®) for wound care of immunocompromised pediatric oncology patients. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2006; 1(1): Doc18.
437. Stam RW, Hubeek I, den Boer ML, Buijs-Gladdines JGCAM, Creutzig U, Kaspers GJL et al. MLL gene rearrangements have no direct impact on Ara-C sensitivity in infant acute lymphoblastic leukemia and childhood M4/M5 acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20(1): 179-182.
438. Stanulla M, Kasper B, Schrappe M, Viehmann S, Harbott J, Ludwig WD et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor expression and 11q23/MLL genotype in childhood acute lymphoblastic leukemia developing during the first 18 months of life. *Leukemia* 2000; 14(2): 337-338.
439. Stanulla M, Löning L, Welte K, Schrappe M. Secondary brain tumours in children with ALL. *Lancet* 1999; 354(9184): 1126-1127.
440. Stanulla M, Schaffeler E, Arens S, Rathmann A, Schrauder A, Welte K et al. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2005; 81(1): 39-44.

441. Stark T, Borkowski G, Hildmann A. Cisplatinototoxizität im Kindesalter. *Laryngorhinootologie* 1999; 78(2): 73-76.
442. Sary J, Baumann I, Creutzig U, Harbott J, Michalova K, Niemeyer C. Getting the numbers straight in pediatric MDS: distribution of subtypes after exclusion of Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(2): 435-436.
443. Steinbach D, Furchtbar S, Sell W, Lengemann J, Hermann J, Zintl F et al. Contrary to adult patients, expression of the multidrug resistance gene (MDR1) fails to define a poor prognostic group in childhood AML. *Leukemia* 2003; 17(2): 470-471.
444. Steinberg S, Hartmann R, Wisniewski S, Berger K, Beck JD, Henze G. Untersuchung von Spätfolgen nach ZNS-Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter. *Klin Pädiatr* 1998; 210(4): 200-206.
445. Stockklausner C, Behnisch W, Mechttersheimer G, Moller P, Kulozik AE. Long-term remission of children with relapsed and secondary anaplastic large cell non-Hodgkin-lymphoma (ALCL) following treatment with pulsed dexamethasone and low dose etoposide. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(1): 126-129.
446. Streit M, Thiel E, Kreuser ED. Inzidenz und Signifikanz therapieassoziierter Spättoxizität bei Morbus Hodgkin. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120(31-32): 1093-1099.
447. Strunk T, Schultz C, Gottschalk S, Reusche E, Bucsky P. Brief reports: anaplastic ependymoma with pleuropulmonary relapse. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41(5): 467-468.
448. Sure U, Berghorn WJ, Bertalanffy H, Wakabayashi T, Yoshida J, Sugita K et al. Staging, scoring and grading of medulloblastoma: a postoperative prognosis predicting system based on the cases of a single institute. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 132(1-3): 59-65.
449. Sutor AH, Mall V, Thomas KB. Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. *Klin Pädiatr* 1999; 211(4): 201-204.
450. Tanner E. Eine friedliche, melancholische Stimmung. *Krankenpfl Soins Infirm* 2001; 94(8): 28-29.
451. Teuffel O, Schrauder A, Sykora KW, Zimmermann M, Reiter A, Welte K et al. The impact of cyclosporin A on acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(2): 145-150.

452. Tiemann M, Riener M, Claviez A, Meyer U, Dörffel W, Reiter A et al. Proliferation rate and outcome in children with T-cell rich B-cell lymphoma: a clinicopathologic study from the NHL-BFM study group. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(9): 1295-1300.
453. Timme J, Mittler U, Mohnike K, Dörffel W. Einfluss verschiedener Therapieprotokolle auf das Wachstum und die Endgröße von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphom. *Klin Pädiatr* 1995; 207(5): 267-270.
454. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Willich N, Bamberg M. Die interdisziplinäre Therapie von Ependyomen im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(9): 469-478.
455. Tognoni G, Masera G, Pui CH, Eden T, Nachman J, Gadner H et al. Statement by members of the Ponti di Legno group on the right of children with leukemia to have full access to essential treatment. *Ann Oncol* 2005; 16(1): 169-170.
456. Tonn JC. Therapiekonzepte bei Gliomen sind immer Einzelfallentscheidungen: Individualität bestimmt den Erfolg. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(14): 23.
457. Tonn JC, Paulus W, Warmuth-Metz M, Schachenmayr W, Sörensen N, Roosen K. Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of six cases with special consideration of diagnostic and therapeutic pitfalls. *Surg Neurol* 1997; 47(2): 162-169.
458. Troeger A, Laws HJ. Gloves and Socks Syndrome after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2008; 140(5): 478.
459. Überall MA, Haupt K, Meier W, Hertzberg H, Beck JD, Wenzel D. P300 abnormalities in long-time survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood: side effects of CNS prophylaxis? *Neuropediatrics* 1996; 27(3): 130-135.
460. Universitätsklinikum Eppendorf (UKE). Forschungsinstitut: zukunftsweisende Kooperation in der Kinderkrebsforschung. *Propraxis: Pädiatrie* 2007 (Juni/Juli): 15.
461. Urban C, Schwinger W. Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiat Prax* 2002; 61(1): 65-78.
462. von Falck C, Rosenthal H, Laenger F, Lotz J, Knapp WH, Galanski M. Avid uptake of [18F]-FDG in fibrous dysplasia can mimic skeletal involvement in Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(1): 223.
463. von Stackelberg A, Seeger K, Henze G, Eckert C. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 2004; 18(10): 1727-1729.

464. von Wolff M. Kinderwunsch nach Krebs: Möglichkeiten und Grenzen der modernen Reproduktionsmedizin bei onkologischen Patientinnen. *Frauenarzt* 2004; 45(12): 1122-1128.
465. Vormoor J, Boos J, Stahnke K, Jürgens H, Ritter J, Creutzig U. Therapy of childhood acute myelogenous leukemias. *Ann Hematol* 1996; 73(1): 11-24.
466. Wagner U. Blutstammzellen besser als Zellen aus dem Knochenmark. *Pharm Ztg* 2001; 146(44): 53-54.
467. Wagner-Bohn A, Henze G, von Stackelberg A, Boos J. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(2): 262.
468. Walden U, Koch A, Beck JD, Dörr HG. Wachstum von Kindern in Remission nach Medulloblastom: Analyse der 2-Jahres-Daten unter Therapie mit Wachstumshormon. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146(5): 476-480.
469. Waller CF, Fetscher S, Lange W. Treatment-related chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78(8): 341-354.
470. Wamsler C, Zernikow B. Schmerztherapie in der pädiatrischen Onkologie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2004(1): 15-24.
471. Weiss E, Hess CF. HIT'91: Präzision und akute maximale Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(5): 245-246.
472. Wellmann S, Moderegger E, Zelmer A, Bettkober M, von Stackelberg A, Henze G et al. FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia at first relapse. *Leukemia* 2005; 19(3): 467-468.
473. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996; 88(6): 1907-1929.
474. Welzel G, Wenz F. Schulische Leistungen und Verhaltensauffälligkeiten nach Bestrahlung von Tumoren der Fossa cranialis posterior im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(11): 751-752.
475. Wendt TG. Spättoxizitäten nach allogener Knochenmarktransplantation bei Kindern in Abhängigkeit vom Konditionierungsregime: Ganzkörperbestrahlung versus Busulfan. *Strahlenther Onkol* 1998; 174(6): 334-335.

476. Wenzel D, Überall MA. Psychosoziale Spätfolgen bei Langzeitüberlebenden nach akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(4): 190-191.
477. Widemann BC, Boos J. Tagungsbericht Pharmakologie in der pädiatrischen Onkologie: Kurzbericht über das 10. Internationale Expertentreffen der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung, 10.-13. Juni 2001, am Institut für Wissenschaftliche Zusammenarbeit, Schloss Reisenburg, Günzburg an der Donau. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 236-239.
478. Witt V, Zoubek A. Erythropoetin in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. *Monatsschr Kinderhkd* 2007; 155(12): 1150.
479. Witte F. Intraoperative Hochfeldstärke-MRT bei Gehirntumoren: chirurgisches Vorgehen unmittelbar planbar. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2005; 177(6): 784.
480. Woessmann W, Peters C, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora KW, Dilloo D et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents: a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol* 2006; 133(2): 176-182.
481. Wolf J, Schellong G, Diehl V. Breast cancer following treatment of Hodgkin's disease: more reasons for less radiotherapy? *Eur J Cancer* 1997; 33(14): 2293-2294.
482. Wolff JE, Boos J, Kühl J. HIT-GBM: multizentrische Studie zur Behandlung von Kindern mit malignen Gliomen. *Klin Pädiatr* 1996; 208(4): 193-196.
483. Wolff JEA, Egeler RM. Investigational approaches to the treatment of brain tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2): 135-138.
484. Wolff JEA, Huttermann U, Askins MA. Quantifying health status outcomes in pediatric medulloblastoma patients. *Anticancer Res* 2007; 27(1 B): 523-529.
485. Wolff JEA, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer* 2002; 87(10): 1086-1091.
486. Wolff JEA, Wagner S, Dränert M. Hirntumoren im Kindesalter: die Erstdiagnostik entscheidet. *Neurotransmitter* 2004; 15: 59-63.
487. Wrede B, Liu P, Ater J, Wolff JEA. Second surgery and the prognosis of choroid plexus carcinoma: results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res* 2005; 25(6C): 4429-4433.

488. Wrede B, Liu P, Wolff JEA. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: a meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *J Neurooncol* 2007; 85(3): 345-351.
489. Yoshimi A, Mohamed M, Bierings M, Urban C, Korthof E, Zecca M et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results in outcome similar to that of first HSCT for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21(3): 556-560.
490. Zanetti-Dällenbach R, de Geyter M, Holzgreve W. Kinderwunsch bei Tumorpatienten. *Therapeutische Umschau* 1999; 56(5): 276-281.
491. Zecca M, Bergamaschi G, Kratz C, Bergsträsser E, Danesino C, de Filippi P et al. JAK2 V617F mutation is a rare event in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21(2): 367-369.
492. Zernikow B, Lindena G. Long-acting morphine for pain control in paediatric oncology. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36(4): 451-458.
493. Zernikow B, Michel E, Fleischhack G, Bode U. Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs: error analysis and practical preventive strategies. *Drug Saf* 1999; 21(1): 57-74.
494. Zintl F. Entwicklungen in der Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämien des Kindesalters in der DDR bis 1991. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 153-154.
495. Zoubek A, Gadner H. Über 2 Magenkarzinome nach akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter. *Pädiat Prax* 2001(2): 244-245.
496. Zoubek A, Mann G, Gadner H. Krebs im Kindesalter: die Beherrschung der Grundkrankheit: 1. Leukämien und Lymphome. *Pädiat Prax* 2001; 59(3): 627-636.
497. Zwaan Ch M, Reinhardt D, Jürgens H, Huismans DR, Hahlen K, Smith OP et al. Gemtuzumab ozogamicin in pediatric CD33-positive acute lymphoblastic leukemia: first clinical experiences and relation with cellular sensitivity to single agent calicheamicin. *Leukemia* 2003; 17(2): 468-470.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation)

1. Creutzig U, Berthold F, Boos J, Fleischhack G, Gadner H, Gnekow A et al. Verbesserung der Prognose bei Kindern mit AML: Ergebnisse der Studie AML-BFM 93. *Klin Pädiatr* 2001; 213(4): 175-185.

2. Kaatsch P. Das deutsche Kinderkrebsregister 2 Jahrzehnte nach Beginn seiner Tätigkeit. *Onkologe* 2002; 8(1): 38-45.

Ausschlussgrund: A2 (Volltext stand nicht zur Verfügung)

1. 67. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) am 19. und 20. Mai 2006 in Düsseldorf. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154(4): 386-394.
2. 63. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 18. bis 19. Juni 2004 in Berlin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152(4): 474-486.
3. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151(10): 1100-1122.
4. 60. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150(10): 1298-1312.
5. Abstracts: XV. Jahrestagung der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung 12.-15. Juni 2002 in Wilsede/Lüneburger Heide. *Klin Pädiatr* 2002; 214(4): 255-276.
6. 56. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 24./25. November 2000 in Berlin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148(10): 969-978.
7. 55. wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH), 26./27. Mai 2000 in Berlin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148(4): 413-422.
8. 7th meeting of experimental neurooncology, March 7, 1998 Göttingen, Germany: introduction. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2): 158-162.
9. Beier R, Bode U, Ritter J, Schwabe D, Langer T, Scheel-Walter H et al. Acute toxicity of prednisone and dexamethasone in induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a pilot study from the German ALL-BFM study group. *Leukemia* 2001; 15: 493-502.
10. Böhnert M, Hensen J, Henig A, Martinez R, Fahlbusch R, Buchfelder M. Severe hyponatraemia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106(1): A17.

11. Ganslandt T, Huf T, Graf N, Prokosch HU, Jürgens H, Paulussen M. Aufbau eines Telemedizinnetzwerkes im Rahmen multizentrischer Therapiestudien der pädiatrischen Onkologie. *Informatik Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 2001(2-3): 154.
12. Henze G, Schrappe M, Janka-Schaub G, Gadner H. Neues Konzept für eine Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern mit ALL-Rezidiv: ALL-REZ BFM 2002, vorgestellt auf der 57. wissenschaftlichen Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 424-435.
13. Lauten M, Matthias T, Stanulla M, Welte K, Schrappe M. Polymorphism within tumor necrosis factor gene and P66 initial response to prednisone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 511(P65).
14. Schrappe M, Flohr T, Beier R, Bartram CR. Erste Erfahrungen mit MRD-gestützter Risikostratifizierung in der ALL-BFM Studie: Logistik, Durchführung und Stratifizierung anhand des klonspezifischen Nachweises von minimaler Resterkrankung bei kindlicher ALL, vorgestellt auf der 57. wissenschaftlichen Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149(4): 424-435.
15. Schrauder A, Reiter A, Klingebiel T, Schrappe M. Therapie der Hochrisiko T-ALL: Ergebnisse mit und ohne Stammzelltransplantation in den ALL-BFM-Studien 90 und 95, vorgestellt auf der 57. wissenschaftlichen Halbjahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149(4): 424-435.
16. Schrauder A, Reiter A, Riehm H, Zimmermann M, Klingebiel T, Mann G et al. Treatment results from trials ALL-BFM 90 and ALL-BFM 95 in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia (HR-T-ALL). *Leukemia* 2001; 15: 492(O45).
17. Tissing W, Lauten M, Meijerink JPP, den Boer ML, Gerdes K, Beger C et al. Glucocorticoid receptor isoforms alpha, beta and GR-P in relation to glucocorticoid resistance in childhood ALL. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 321.
18. Willemsse MJ, Seriu T, Hettinger K, D'Aniello E, Hop WCJ, Panzer-Grümayer ER et al. Detection of minimal residual disease in T-ALL and in precursor-B-ALL. *Leukemia* 2001; 15: 490(O34).

19. Wolff JE, Hernaiz-Driever P, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T et al. Cisplatinum, ifosfamide, etoposide for pediatric patients with newly diagnosed high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine glioma: protocol HIT-GBM-C. (angenommen von „Cancer“ 2009).

Ausschlussgrund: A3 für Leitlinien (falscher Publikationstyp)

1. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung: Dokumentation. Dtsch Ärztebl 2004; 101(19): A1298-A1299.
2. Organisationsstruktur der pädiatrischen Onkologie und derzeitiger Stand der Qualitätssicherung [Online]. 01.1997 [Zugriff: 27.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
3. Bergner A, Spitzer M, Walther J, Wechsung P, Weis S, Weis I et al (Ed). Schriftenreihe des Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim: das Sozialrecht in der medizinischen und sozialen Rehabilitation von Krebskranken. Heidelberg/Mannheim: Tumorzentrum; 2001.
4. Bundesversicherungsanstalt für Angestellte Dezernat für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit (Ed). KTL Dokumentationsanleitung für die Anwendung in der Kinder-Rehabilitation. Berlin: Bundesversicherungsanstalt für Angestellte; 2002.
5. Deutsche Rentenversicherung Bund (Ed). Medizinische Leistungen zur Rehabilitation. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2006.
6. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Stellungnahme zur familienorientierten Rehabilitation für krebskranke Kinder [Online]. [Zugriff: 06.02.2007]. URL: <http://www.agfor.de>.
7. Gramatzki M, Birkmann J. Projektgruppe maligne Lymphome: Nachsorgeempfehlungen [Online]. [Zugriff: 08.03.2007]. URL: <http://www.tumorzentrum.klinikum-erlangen.de>.
8. Klingebiel T, Niethammer D. Pädiatrische Onkologie: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tübingen: Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität; 2000.
9. Mayer H. Allgemeine Vorbemerkungen zur Rehabilitation in der Kinder- und Jugendmedizin und den Leitlinien [Online]. 08.2006 [Zugriff: 25.04. 2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
10. Quade G, Ellinger T, Burde B. Gliom im Hirnstamm (beim Kind): Informationen aus dem PDQ für Patienten [Online]. 02.2002 [Zugriff: 26.04. 2007]. URL: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/deutsch/200362.html>.

11. Quade G, Ellinger T, Burde B. Ependymom beim Kind: Informationen aus dem PDQ für Patienten [Online]. 02.2002 [Zugriff: 26.04. 2007]. URL: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/deutsch/208627.html>.
12. Quade G, Ellinger T, Burde B. Astrozytom im Großhirn (beim Kind): Informationen aus dem PDQ für Patienten [Online]. 02.2002 [Zugriff: 26.04. 2007]. URL: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/deutsch/205741.html>.
13. Quade G, Ellinger T, Burde B. Kleinhirn-Astrozytom (bei Kindern): Informationen aus dem PDQ für Patienten [Online]. 02.2002 [Zugriff: 26.04. 2007]. URL: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/deutsch/200289.html>.
14. Schreiber-Gollwitzer B, di Gallo A, Maier S. Positionspapier der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der deutschen Leukämie-Forschungshilfe (DLFH) zur psychosozialen Versorgung in der Akutklinik. Klin Pädiatr 2007; 219(6): 368-371.
15. Südwestdeutsches Tumorzentrum/Comprehensive Cancer Center Tübingen (Ed). Therapiestudien: Pädiatrische Onkologie. Rottenburg: Druckerei Meier; 2007.

Ausschlussgrund: A4 (Es existiert eine aktuellere Version der Leitlinie.)

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Ed). AVP Arzneiverordnung in der Praxis: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Tumorschmerzen. Köln: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 2000.
2. Creutzig U, Henze G. Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/013, Entwicklungsstufe S1 [Online]. 10.2001 [Zugriff: 28.02. 2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
3. Dörffel W, Creutzig U, Henze G. Morbus Hodgkin im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/012, Entwicklungsstufe S1 [Online]. 10.2001 [Zugriff: 28.02. 2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
4. Goetz C, Müller-Weirich S, Poellinger B. Kindliche Hirntumoren. In: Tumorzentrum München (Ed). Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. München: Zuckschwerdt; 2004. S. 89-97.
5. Schrappe M, Creutzig U, Henze G. Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/014, Entwicklungsstufe S1 [Online]. 10.2001 [Zugriff: 26.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.

6. Schrappe M, Creutzig U, Henze G. Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/014, Entwicklungsstufe S1+IDA [Online]. 01.2005 [Zugriff: 26.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
7. Schröder HM, Lilienthal S, Schreiber-Gollwitzer BM, Griessmeier B, Creutzig U, Henze G. Psychosoziale Versorgung in der Kinder- und Jugendonkologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr.025/002, Entwicklungsstufe S1 [Online]. 06.2005 [Zugriff: 24.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
8. Schuster V, Claviez A, Laws HJ, Niehues T, Kaiser U, Schrotten H et al. Lymphknotenvergrößerung. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/020, Entwicklungsstufe S1 [Online]. 03.2006 [Zugriff: 28.02.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
9. Timmermann B, Creutzig U, Henze G. Ependymome im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/025, Entwicklungsstufe S1+IDA [Online]. 03.2004 [Zugriff: 25.04.2007]. URL: <http://leitlinien.net>.
10. World Health Organization (Ed). Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Genf: WHO; 1996.

Anhang D: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt²⁸ ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige unmittelbar an der Berichterstellung beteiligt

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Frau Tatjana Burkhardt-Hammer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

²⁸ Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte wurde im März 2009 geändert. Die externe Sachverständige, die an der Berichterstellung beteiligt war, hatte vor dem o. g. Zeitpunkt ihre potenziellen Interessenkonflikte auf dem früheren Formblatt dargelegt. Die externen Sachverständigen, die das externe Review des Berichts durchgeführt haben, legten ihre potenziellen Interessenkonflikte auf dem neuen Formblatt dar.

In der älteren Version des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma²⁹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut³⁰ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³¹ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?³²

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

²⁹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

³⁰ Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³¹ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

³² Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Externes Review³³

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Mag. Dr. Frau Rosemarie Felder-Puig	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Reinhard Topf	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Univ-Prof. Dr. Helmut Gadner	nein	nein	nein	nein	nein	nein

³³ Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte wurde im März 2009 geändert, siehe Fußnote 28. Die externen Sachverständigen, die das externe Review durchgeführt haben, legten ihre potenziellen Interessenkonflikte auf dem aktuellen Formblatt dar.

Im aktuellen „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter³⁴ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist/war die Zuwendung/das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und/oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung/das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und/oder hat die Institution³⁵, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interesssverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

³⁴ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

³⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z.B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Anhang E: Tabellarische Darstellung der Anfragen während der Erörterung

	Thema der Anfrage während der Erörterung
1	fehlende Publikationen der Studiengruppe „hochmaligne Hirntumoren“ (siehe 3.2)
2	Daten zur zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung (siehe 3.2)

Im Rahmen der Anhörung wurde am 12.05.2009 eine wissenschaftliche Erörterung durchgeführt. Während dieser wurde nach fehlenden Studien zu hochmalignen Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen gefragt. Die Vertreter der GPOH erklärten sich bereit, bei den Studienleitern der TOS nachzufragen und entsprechende Literaturangaben zu schicken. Darüber hinaus wurde in der Erörterung über die Wertigkeit der zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung gesprochen. Auch hier erklärten sich die Vertreter der GPOH bereit, bei den Studienleitern nachzufragen und Daten zur Häufigkeit der zentralen Begutachtung / Referenzbegutachtung zur Verfügung zu stellen.

Die von der GPOH per Email eingereichten Literaturlisten sowie weitere Informationen, die nach der Erörterung eingegangen sind, befinden sich in den folgenden Anhängen.

Anhang F: Literaturlisten und weitere Informationen von den Studienleitern

Von der Studienleitern der GPOH über die Geschäftsstelle der GPOH nach der Erörterung eingereichte Literaturlisten und weitere Informationen:

- 1 **Wolff JE**, Boos J, Kühl J. HIT-GBM: multicenter study of treatment of children with malignant glioma. *Klin Padiatr* 208(4):193-6, 7/1996. (IF2001:0.414) (referenced according Scopus by Feb 2007: 9)
- 2 **Wolff JE**, Boos J, Kräling KH, Jürgens H, 1996: Second temporal remission in a malignant glioma with trofosfamide and etoposide: a case report. *Klin Padiatr*. 208: 190-2. (IF2001:0.414) (referenced according Scopus by Feb 2007: 4)
- 3 **Wolff JE**, Daumling E, Dirksen A, Dabrock A, Hartmann M, Jurgens H. FMH: Münster Heidelberg Abilities Scale: A measuring instrument for global comparison of illness sequelae. *Klin Padiatr* 208(5):294-8, 9/1996. (IF2001:0.414) (referenced according Scopus by Feb 2007: 11)
- 4 Kosch A, Mölenkamp G, Däumling E, Dirksen A, Jürgens H, **Wolff J**. Assessment of independence in daily life in pediatric oncology by FMH-questionnaire (Quantifizierung von Krankheitsfolgen in der pädiatrischen Onkologie - klinische Erfahrungen mit der Fertigkeitenskala Münster/Heidelberg). *Klin Padiatr* 210(6):390-4, 11/1998. (IF2001:0.414) (referenced according Scopus by Feb 2007: 4)
- 5 **Wolff JE**, Mölenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, Kuehl J. Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 89(10):2131-7, 11/2000. (IF2001:3.632) (referenced according Scopus by Feb 2007: 22)
- 6 **Wolff JE**, Westphal S, Molenkamp G, Gnekow A, Warmuth-Metz M, Rating D, Kuehl J. Treatment of paediatric pontine glioma with oral trofosphamide and etoposide. *Br J Cancer* 87(9):945-9, 10/2002 (IF2001:3.282) (referenced according Scopus by Feb 2007: 17)
- 7 **Wolff JE**, Wagner S, Sindichakis M, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, Sträter R, Kuehl J. Simultaneous radiochemotherapy in pediatric patients with high-grade glioma: A Phase I study. *Anticancer Res* 22(6B):3569-72, 11/2002. (IF2005:1.604) (referenced according Scopus by Feb 2007: 13)
- 8 **Wolff JE**, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N, Kühl J. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. *Cancer* 94(1):264-71, 2002. (IF2001:3.632) (referenced according Scopus by Feb 2007: 24)
- 9 Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A, Gnekow A, Kühl J, Albani M, Völpel S, Bucsky P, Emser A, Peters O, **Wolff JE**. Phase I/II Study: Oral topotecan in children with recurrent or progressive high-grade glioma: a Phase I/II study by the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Cancer* 100(8):1750-7, 4/2004. (IF2005:4.8) (referenced according Scopus by July 2007: 7)
- 10 Witt O, Schweigerer L, Driever PH, **Wolff J**, Pekrun A. Valproic acid treatment of glioblastoma multiforme in a child. *Pediatr Blood Cancer* 43(2):181, 8/2004. (IF2005: 1.512) (referenced according Scopus by Feb 2007: 5)

- 11 **Wolff JEA**, Wagner S, Dränert M.: Hirntumoren im Kindesalter: Die Erstdiagnostik entscheidet. *Neurotransmitter* 15 (2004) Urban & Vogel, München ISSN 1436-123X: Page 59-63
- 12 Benesch M, Wagner S, Berthold F, **Wolff JE**. Primary dissemination of high-grade gliomas in children: experiences from four studies of the Pediatric Oncology and Hematology Society of the German Language Group (GPOH). *J Neurooncol* 72(2):179-83, 4/2005. (IF2005: 2.325, referenced according Scopus by July 2007: 4)
- 13 Wagner S, Reinert C, Schmid HJ, Liebeskind AK, Jorch N, Längler A, Graf N, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Peters O, **Wolff JE**. High-dose methotrexate prior to simultaneous radiochemotherapy in children with malignant high-grade gliomas. *Anticancer Res* 25(3c):2583-7, 5/2005. (IF2005: 1.604) (referenced according Scopus by July 2007: 5)
- 14 Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, Gnekow AK, Sträter R, Rutkowski S, Jorch N, Schmid HJ, Berthold F, Graf N, Kortmann RD, Pietsch T, Sörensen N, Peters O, **Wolff JE**. Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol* 79(3):281-7, 4/2006. (IF2005:2.325) (referenced according Scopus by July 2007: 2)
- 15 Kramm CM, Wagner S, Van Gool S, Schmid H, Sträter R, Gnekow A, Rutkowski S, **Wolff JE**. Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies. *Anticancer Res* 26(5B):3773-9, 9/2006. (IF2005: 1.604) (referenced according Scopus by July 2007: 0)
- 16 **Wolff JE**, Wagner S, Reinert C, Gnekow A, Kortmann RD, Kühl J, Van Gool SW. Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. *J Neurooncol* 79(3):315-21. e-Pub 4/2006, 9/2006. (IF2005:2.325) (referenced according Scopus by July 2007: 0)
- 17 Wagner S, Csatory CM, Gosztonyi G, Koch HC, Hartmann C, Peters O, Hernáiz-Driever P, Théallier-Janko A, Zintl F, Längler A, **Wolff JE**, Csatory LK. Combined treatment of pediatric high-grade glioma with the oncolytic viral strain MTH-68/H and oral valproic acid. *APMIS* 114(10):731-43, 10/2006. (referenced according Scopus by July 2007: 2)
- 18 Wagner S, Benesch M, Berthold F, Gnekow AK, Rutkowski S, Sträter R, Warmuth-Metz M, Kortmann RD, Pietsch T, **Wolff JE**. Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Br J Cancer* 95:991-7, 10/2006. (IF 2007: 4.459). (referenced according Scopus by July 2007: 1)
- 19 Classen CF, Warmuth-Metz M, Papke K, Trotter A, **Wolff JE**, Wagner S. Late response to radiochemotherapy in pediatric glioblastoma: Report on two patients treated according to HIT-GBM protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 23:631-7, 12/2006. (IF2005:1.282) (referenced according Scopus by July 2007: 0)
- 20 Wagner S, Peters O, Fels C, Janssen G, Liebeskind AK, Sauerbrey A, Sutorp M, Hau P, **Wolff JE**. Pegylated-liposomal doxorubicin and oral topotecan in eight children with relapsed high-grade malignant brain tumors. *J Neurooncol* 86(2):175-81, 1/2008. (IF 2007: 1.848, Scopus July 2007: not listed)

- 21 **Wolff JE**, Classen CF, Wagner S, Kortmann RD, Palla SL, Pietsch T, Kühl J, Gnekow A, Kramm CM. Subpopulations of malignant gliomas in pediatric patients: Analysis of the HIT-GBM database. *J Neurooncol* 87(2):155-64, 4/2008. (IF2006: 1.848)
- 22 De Vleeschouwer S, Fieuws S, Rutkowski S, Van Calenbergh F, Van Loon J, Goffin J, Sciot R, Wilms G, Demaerel P, Warmuth-Metz M, Soerensen N, **Wolff JE**, Wagner S, Kaempgen E, Van Gool SW. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 14(10):3098-104, 5/2008. PMID: 18483377 (IF 2006: 6.177)
- 23 Vladimirova V, Denkhaus D, Soerensen N, Wagner S, **Wolff JE**, Pietsch T. Low level of microsatellite instability in paediatric malignant astrocytomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008 Oct;34(5):547-54. Epub 2007 Dec 5. PMID: 18053027 (IF 2006: 2.681)
- 24 **Wolff JE**, Kramm C, Kortmann RD, Pietsch T, Rutkowski S, Jorch N, Gnekow A, Driever PH. Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2008 Dec;90(3):309-14. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18679579 (IF2006: 1.848)
- 25 C. Kramm U. Rausche S. Butenhoff C. Kühnöl C. Kunze - R. Kortmann J. **Wolff S.** van Gool, 2008: Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008 · 156:1201–1207
- 26 Karremann Michael, Sandra Butenhoff, Ulrike Rausche, Torsten Pietsch, Stefaan van Gool, Irene Slavic, ein Schweizer, Gudrun Fleischhack, Sabine Wagner, **Johannes EA. Wolff**, Christof M. Kramm: Pediatric giant cell glioblastoma – New insights in epidemiology and treatment results of a rare tumor entity based on the HIT-GBM trials accepted Neurooncology 2008 *Neuro Oncol*. 2008 Dec 2. [Epub ahead of print] PMID: 19050301
- 27 Karremann M., Torsten Pietsch, Christof M. Kramm, **Johannes E. A. Wolff** : Anaplastic Ganglioglioma in children. Accepted by *J Neurooncol* November 17 2008 *J Neurooncol*. 2008 Nov 29. [Epub ahead of print] PMID: 19043777
- 28 **Wolff JE**, Diever Pablo Hernaiz, Erdlenbruch Bernhard, Kortmann R-D, Rutkowski Stefan, Pietsch Torsten, Parker Crystal, Gnekow Astrid, Kramm Christof: Cisplatinum, Ifosfamide, Etoposide for Pediatric Patients with Newly Diagnosed High-Grade Glioma and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Protocol HIT-GBM-C, Accepted in *Cancer*, May 4 2009

Submitted not vet accepted

Wolf JE, ,Christof M. Kramm, Rolf-Dieter Kormann, Thorsten Pietsch, Peter Zage, Stefan Rutkowski, Joachim Kühl, Pablo hernanz Dreiver, Astrid Gnekow. Quality Control in Pediatrics: Should Small Centers Provide Care for Brain Tumors? Submitted.J Oncology April 23 2009

P155 Johannes E. A. Wolff, Kamran Mohiuddin, Norbert Jorch, Norbert Graf, Sabine Wagner, Tribahwan Vats, Astrid Gnekow: Measuring Performance Status in Pediatric Brain Tumor Studies – Experience of the HIT-GBM-C Protocol under review with institutional scientific editors Jan 2009, Submitted to Pediatric Blood and Cancer PBC-09-0190 03-03-2009 –under review

1. Wolff JEA. Hirntumoren im Kindesalter Empfehlungen des Tumorzentrum.
Germany University Press, Regensburg, 2004.

Anhang G: Weitere Antworten der Studienleiter

Die folgende Literaturlisten und Informationen wurden von den Studienleitern der GPOH über die Geschäftsstelle der GPOH nach der Erörterung eingereicht.

Antworten der angefragten Studienleiter

Betrifft die Ergänzungen / Anmerkungen zum IQWiG - Bericht V06-01

1.) Literatur bzgl. HIT-GBM/HIT-HGG:

Antworten der Herren Professor Kramm (Halle) und Wolff (Texas)

Johannes E.A. Wolff^{1,2,3}, Pablo Hernaiz Driever⁴, Bernhard Erdlenbruch⁵, Rolf-D Kortmann⁶, Stefan Rutkowski⁷, Torsten Pietsch⁸, Crystal Parker³, Monica Warmuth Metz⁹, Astrid Gnekow¹⁰, Christof M. Kramm¹¹

Intensive Chemotherapy Improves Survival in Pediatric High-Grade Glioma after Gross Total Resection: Results of the HIT-GBM-C Protocol

Akzeptiert zur Publikation in CANCER (Manuskript siehe Anlage)

Das Manuskript ist als Word-Datei ebenfalls angehängt: IQWiGHIT-HGG-CANCER.doc

Weitere Literatur:

Karremann M, Butenhoff S, Rausche U, Pietsch T, Wolff JE, Kramm CM.
Pediatric giant cell glioblastoma: New insights into a rare tumor entity.
Neuro Oncol. 2008 Dec 2. [ahead of print]
PMID: 19050301 [PubMed - as supplied by publisher]

Karremann M, Pietsch T, Janssen G, Kramm CM, Wolff JE.
Anaplastic ganglioglioma in children.
J Neurooncol. 2008 Nov 29. [Epub ahead of print]
PMID: 19043777 [PubMed - as supplied by publisher]

Wolff JE, Kramm C, Kortmann RD, Pietsch T, Rutkowski S, Jorch N, Gnekow A, Driever PH.
Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma.
J Neurooncol. 2008 Dec;90(3):309-14. Epub 2008 Aug 5.
PMID: 18679579 [PubMed - in process]

Wolff JE, Classen CF, Wagner S, Kortmann RD, Palla SL, Pietsch T, Kahl J, Gnekow A, Kramm CM.
Subpopulations of malignant gliomas in pediatric patients: analysis of the HIT-GBM database.
J Neurooncol. 2008 Apr;87(2):155-64. Epub 2008 Jan 22.
PMID: 18209954 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Kramm CM, Wagner S, Van Gool S, Schmid H, Sträter R, Gnekow A, Rutkowski S, Wolff JE.
Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies.
Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26(5B):3773-9.
PMID: 17094400 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wagner S, Peters O, Fels C, Janssen G, Liebeskind AK, Sauerbrey A, Suttorp M, Hau P, Wolff JE.
Pegylated-liposomal doxorubicin and oral topotecan in eight children with relapsed high-grade malignant brain tumors.
J Neurooncol. 2008 Jan;86(2):175-81. Epub 2007 Jul 20.
PMID: 17641821 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Classen CF, Warmuth-Metz M, Papke K, Trotter A, Wolff JE, Wagner S.
Late response to radiochemotherapy in pediatric glioblastoma: report on two patients treated according to HIT-GBM protocols.
Pediatr Hematol Oncol. 2006 Dec;23(8):631-7.
PMID: 17065139 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wagner S, Benesch M, Berthold F, Gnekow AK, Rutkowski S, Sträter R, Warmuth-Metz M, Kortmann RD, Pietsch T, Wolff JE.
Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas.
Br J Cancer. 2006 Oct 23;95(8):991-7. Epub 2006 Oct 3.
PMID: 17047647 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wagner S, Csatory CM, Gosztonyi G, Koch HC, Hartmann C, Peters O, Hernáiz-Driever P, Thállier-Janko A, Zintl F, Längler A, Wolff JE, Csatory LK.
Combined treatment of pediatric high-grade glioma with the oncolytic viral strain MTH-68/H and oral valproic acid.
APMIS. 2006 Oct;114(10):731-43.
PMID: 17004977 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wolff JE, Wagner S, Reinert C, Gnekow A, Kortmann RD, Kahl J, Van Gool SW.
Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma.
J Neurooncol. 2006 Sep;79(3):315-21. Epub 2006 Apr 28.
PMID: 16645718 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, Gnekow AK, Sträter R, Rutkowski S, Jorch N, Schmid HJ, Berthold F, Graf N, Kortmann RD, Pietsch T, Sørensen N, Peters O, Wolff JE.
Treatment options in childhood pontine gliomas.
J Neurooncol. 2006 Sep;79(3):281-7. Epub 2006 Apr 6.
PMID: 16598416 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wagner S, Reinert C, Schmid HJ, Liebeskind AK, Jorch N, Längler A, Graf N, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Peters O, Wolff JE.
High-dose methotrexate prior to simultaneous radiochemotherapy in children with malignant high-grade gliomas.
Anticancer Res. 2005 May-Jun;25(3c):2583-7.
PMID: 16080497 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Benesch M, Wagner S, Berthold F, Wolff JE.
Primary dissemination of high-grade gliomas in children: experiences from four studies of the Pediatric Oncology and Hematology Society of the German Language Group (GPOH).
J Neurooncol. 2005 Apr;72(2):179-83.
PMID: 15925999 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Rutkowski S, De Vleeschouwer S, Kaempgen E, Wolff JE, Kahl J, Demaerel P, Warmuth-Metz M, Flamen P, Van Calenbergh F, Piets C, Sørensen N, Opitz A, Van Gool SW.
Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma, a feasibility study.
Br J Cancer. 2004 Nov 1;91(9):1656-62.
PMID: 15477864 [PubMed - indexed for MEDLINE]

De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, Demaerel P, Flamen P, Rutkowski S, Kaempgen E, Wolff JE, Piets C, Sciort R, Van Gool SW.
Transient local response and persistent tumor control in a child with recurrent malignant glioma: treatment with combination therapy including dendritic cell therapy. Case report.
J Neurosurg. 2004 May;100(5 Suppl Pediatrics):492-7.
PMID: 15287461 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A, Gnekow A, Köhl J, Albani M, Völkel S, Bucsky P, Emser A, Peters O, Wolff JE.
Oral topotecan in children with recurrent or progressive high-grade glioma: a Phase I/II study by the German Society for Pediatric Oncology and Hematology.
Cancer. 2004 Apr 15;100(8):1750-7.
PMID: 15073866 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wolff JE, Wagner S, Sindichakis M, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, Sträter R, Kuehl J.
Simultaneous radiochemotherapy in pediatric patients with high-grade glioma: a phase I study.
Anticancer Res. 2002 Nov-Dec;22(6B):3569-72.
PMID: 12552957 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wolff JE, Westphal S, Mälenkamp G, Gnekow A, Warmuth-Metz M, Rating D, Kuehl J.
Treatment of paediatric pontine glioma with oral trophosphamide and etoposide.
Br J Cancer. 2002 Oct 21;87(9):945-9.
PMID: 12434281 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N, Köhl J.
Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma.
Cancer. 2002 Jan 1;94(1):264-71.
PMID: 11815986 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wolff JE, Mälenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, Kuehl J.
Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme.
Cancer. 2000 Nov 15;89(10):2131-7.
PMID: 11066055 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Wolff JE, Boos J, Köhl J.
[HIT-GBM: multicenter study of treatment of children with malignant glioma]
Klin Padiatr. 1996 Jul-Aug;208(4):193-6. German.
PMID: 8926684 [PubMed - indexed for MEDLINE]

De Vleeschouwer S, Fieuws S, Rutkowski S, Van Calenbergh F, Van Loon J, Goffin J, Sciot R, Wilms G, Demaerel P, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Wolff JE, Wagner S, Kaempgen E, Van Gool SW.
Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme.
Clin Cancer Res. 2008 May 15;14(10):3098-104.
PMID: 18483377 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Und eine weitere Liste mit Publikationen befindet sich im Anhang als Datei: IQWiG\HIT_GBM.doc

Aus dieser Liste, so **Professor Wolff**, stechen zwei Publikationen heraus:

Die beste ist die letzte (Cancer 2009) angenommen

Die zweit beste vielleicht die mit Herr Classen J Neuroonc letztes Jahr.

2.) NHL-Patienten mit referenzpathologischer Beurteilung / Publikation: (Antwort von Herrn Prof. Reiter, Gießen)

In den Jahren 2006-2008 war der Anteil an Patienten mit referenzpathologischer Begutachtung 94 %.

Das ist auch immer in den wichtigsten NHL-BFM Publikationen unter "Patients and Methods" angegeben. Die letzten: Woessman n W et al., Blood 2005, Burkhardt B et al., JCO 2006, Salzburg J et al., 2007.

3.) Referenzpathologie

(Antwort von Herrn Prof. Rutkowski, Hamburg)

Bei der Neuropathologie liegt der Anteil je nach Studie zwischen 60 und 95%, genaue Zahlen habe ich aus HIT 2000, wo wir von 1.1.01 – 31.12.06 bei 571 von 621 Studienpatienten eine Referenzhistologie hatten. In SIOP-LGG 2004 war die Rate bei 81% gelegen.

Anhang H: Stellungnahme von Herrn Prof. Kortmann

Stellungnahme von Herrn Prof. Rolf-Dieter Kortmann (Leipzig)

Anteil an Referenzpathologischen Befundungen bei den Hirntumorstudien bzw. bei der strahlentherapeutischen Referenzbefundung

Die Strahlentherapieprüfung bzw. Therapieempfehlung im Sinne der Referenzbefundung erfolgt über unser Zentrum in der Regel unter Vorlage der Referenzpathologie, da die Indikation zur Strahlenbehandlung von der histopathologischen Diagnose abhängt, bzw. die entsprechende Stratifizierung in die einzelnen Therapieprotokolle. Zum Zeitpunkt der initialen Therapieempfehlung verfügen wir über folgende Daten.

Förderperiode 1.7.2001 - ausgewertet bis 1.1.2008)

Radioonkologische Therapieempfehlungen des Kompetenzzentrums Strahlentherapie unter Einschluss von Überprüfungen strahlentherapeutischer Behandlungsdaten

Studie	Pat.-Zahl Gesamt (7;5 Jahre)	Standard Empfehlung	Individuelle Empfehlung	Prüfung der RT-Daten	Referenz- pathologie (bis 1.1.05)
HIT 2000	703	474	229	834	554
Medulloblastom	370	227	148	345	363 (85,6%)
Ependymom	253	198	50	183	127 (84,7%)
atPNET	80	49	31	58	64 (83,1%)
SIOP/GPOH LGG 2004	112	28	24	52	
HIT GBM D	363	24	64	221	
HIT - REZ 2005	45	5	14	4	
AT/RT	115	14	11	24	
Seltene Tumoren (spinale Tu., u.a.)	120	10	25		
Gesamt	1458	555	367	1135	

Sollte eine aktuelle Auswertung gewünscht sein, können wir diese jedoch erst in den nächsten Wochen durchführen.

Bei den Patienten ohne referenzpathologische Stellungnahme haben wir Empfehlungen herausgegeben vorbehaltlich dieser Begutachtung und darauf hingewiesen, dass die Beschaffung notwendig ist.

Meiner Ansicht nach ist der Prozentanteil ad hoc sehr gut. Eine stärker detaillierte Auskunft kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

Rolf-Dieter.Kortmann@medizin.uni-leipzig.de