

## 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