

Ulrike Hennewig, Michael Schneider, Christine Mauz-Körholz, Dieter Körholz

# Langzeitnachbeobachtung

## nach Hodgkin-Lymphom im Kindes- und Jugendalter- Grundlage für die aktuelle Therapiestudienplanung

### Historie

Hodgkin-Lymphome stellen im Kindesalter die häufigste Form von Lymphdrüsenkrebs dar. Die Erkrankung führt unbehandelt zum Tode. Seit 1978 wird die Erkrankung mit einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie behandelt. Seit der Therapiestudie DAL-HD-82 werden über 98% der Patienten dauerhaft geheilt. Somit ist das Hodgkin-Lymphom die am besten behandelbare Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Allerdings sind die Spätfolgen der Therapie gravierend und führen nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch zu einer Verminderung der Lebenserwartung, weshalb inzwischen die Vermeidung von Spätfolgen, bei gleichzeitigem Erhalt der hohen Heilungsraten, die zentrale Fragestellung der Therapiestudien darstellt. Beim Hodgkin-Lymphom im Kindes- und Jugendalter sind – im Gegensatz zu allen anderen Krebserkrankungen – Langzeitnachbeobachtung und Planung künftiger Therapiestudien untrennbar miteinander verbunden (Abb. 1).

### HD<sup>1</sup>-Spätfolgenprojekt 1999 - 2015

Seit 1999 wurden die ehemaligen Patienten der Studien DAL-HD 78-90 aus den Jahren 1978-1995 (Studienzentrale Münster, Leitung: Prof. Dr. Günther Schellong) und der beiden folgenden Studien GPOH-HD 05 und HD-Intervall aus den Jahren 1995 – 2002 (Studienzentrale Berlin-Buch, Leitung: Dr. Wolfgang Dörffel) mittels regelmäßiger Befragungen nachverfolgt. Um Spätfolgen der Therapie selbst nach 20 bis 30 Jahren noch erfassen zu können, erhielten ehemalige Patienten alle 3 bis 4 Jahre Fragebögen zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand. Hatten Patienten Erkrankungen neu angegebenen, wurden weitere Informationen von betreuenden Ärzten eingeholt, sofern die Patienten hierzu ihre Einwilligung gegeben hatten. Professor Schellong und Dr. Dörffel standen den Patienten beim Auftreten von Spätfolgen und deren Behandlung als Ansprechpartner zur Verfügung.

Durch die regelmäßige Nachbeobachtung konnten seit Beginn des HD-Spätfolgenprojektes wichtige therapiebedingte Langzeitfolgen erkannt werden. Dazu gehören bedrohliche Infektionen nach Entfernung der Milz, Schilddrüsenerkrankungen, Herz- und Gefäßerkrankungen, chemotherapievermittelte Schädigungen der Fruchtbarkeit und sekundäre maligne Neuerkrankungen (Zweitumoren). In der Ausgabe WIR 4/2011 wurde darüber ausführlich berichtet. In der Ausgabe WIR 2/2015 erschien ein Bericht über das Brustkrebs-Früherkennungsprogramm für ehemalige Patientinnen nach Strahlentherapie im Brustbereich. Beobachtungen wie die oben genannten führten dazu, dass in der nachfolgenden Therapiestudie EuroNet-PHL-C1 untersucht wurde, ob der Verzicht auf Procarbazin das Problem der therapiebedingten Unfruchtbarkeit beim Mann lösen kann. Zudem wurde in dieser Studie erstmals die Positronen-Emissionstomographie (PET) als neues bildgebendes Verfahren eingesetzt, um das Ansprechen der Therapie zu beurteilen. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann demzufolge bei mehr als 50% der Patienten auf die Strahlentherapie verzichtet werden, ohne die Chancen auf Heilung zu beeinträchtigen. Hiermit verbindet sich die Hoffnung, dass somit künftig bei vielen Patienten Zweitumoren sowie Spätfolgen an Herz und Gefäßen

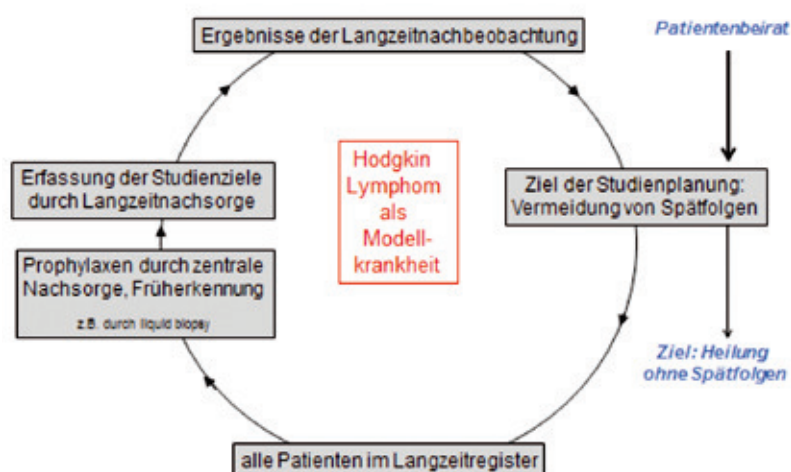


Abb. 1 Beziehung zwischen Langzeitnachbeobachtung und aktueller Studienplanung



Das Spätfolgenregister LEaHL wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung mit insgesamt 261.614 Euro über einen Zeitraum von 2 Jahren gefördert. Projektkennzeichen DKS 2017.05.

Vorgängerprojekte wurden vom Dachverband DLFH und der Deutschen Kinderkrebsstiftung seit 1998 mit insgesamt 777.772 Euro gefördert.

1 HD = Hodgkin's disease, englisch für Hodgkin-Lymphom

gänzlich vermieden werden können. In der aktuellen europäischen Therapiestudie EuroNet-PHL-C2 wird durch Fortentwicklung der PET-Auswertung der Anteil der Patienten, die ohne Strahlentherapie behandelt werden können, weiter erhöht. Zudem wird untersucht, ob durch eine etwas intensivierte Chemotherapie und den Einsatz moderner, gezielter Protonentherapie die Spätfolgen der Behandlung weiter verringert werden können. Die Langzeitergebnisse der Therapiestudien EuroNet-PHL-C1 und -C2, die wesentlich für die Langzeitheilung der Patienten sind, können nur durch die konsekutive Langzeitnachbeobachtung der Patienten ermittelt werden.

## Weiterentwicklung der HD-Langzeitnachbeobachtung seit 2015 in Gießen

Bis zu seinem Tod leitete Herr Professor Schellong am Standort Münster den ersten Teil eines vom Dachverband DLFH über viele Jahre kontinuierlich geförderten HD-Spätfolgenprojekts, welches durch die Kooperation mit Herrn Dr. Dörffel in Berlin und die dort erhobenen Daten eines späteren Studienpatientenkollektivs ergänzt werden konnte. Im Oktober 2015 gelang es dann, mit Mandat der Fachgesellschaft GPOH und Unterstützung der Deutschen Kinderkrebsstiftung, alle HD-Spätfolgenprojekte in Gießen, am Standort der derzeitigen Hodgkin-Studienzentrale unter Leitung von Herrn Professor Körholz zusammenzuführen. Dadurch konnte der wertvolle Datenschatz der HD-Spätfolgenprojekte erhalten und die weitere Langzeitbeobachtung der ehemaligen Patienten systematisch und studienbegleitend gewährleistet werden.

Im Januar 2016 wurden alle ehemaligen Patienten angeschrieben und um die Genehmigung zur Übertragung der Daten, zum Transfer der Studienakte sowie um die weitere Teilnahme an dem Projekt gebeten. Insgesamt antworteten 1420 ehemalige Patienten (von 2175 lebenden Patienten mit bekannter Adresse) und stimmten dem Transfer ihrer Daten zu (65%). Diese Patienten waren im Mittel 34,5 Jahre alt und wurden seit 21,4 Jahren nachbeobachtet.

Die Studienakten dieser Patienten befinden sich mittlerweile in der neuen Spätfolgen-Studienzentrale am Universitätsklinikum Gießen. In einer neuerstellten, aktuellen Richtlinien entsprechenden Datenbank wurden die Studien- und Verlaufsdaten zusammengeführt. In Zukunft können hier auch Daten weiterer ehemaliger Patienten aufgenommen werden, welche in den nachfolgenden Therapiestudien behandelt wurden und werden. Das neue Register wird nun unter dem Namen „LEaHL“ (Late Effects after Hodgkin Lymphoma in childhood and adolescence) geführt.

## Ausblick

Im Jahr 2018 wird eine erneute Befragung der in der Beobachtungsgruppe verbliebenen ehemaligen Patienten erfolgen, um deren aktuellen Gesundheitsstatus und eventuell neu aufgetretene Erkrankungen zu erfassen. Zusätzlich werden dabei auch zum ersten Mal ca. 600 ehemalige Patienten aus den Jahren 2002 – 2005 angeschrieben, die im Rahmen der Therapiestudie HD-2002 behandelt wurden. Die Daten sollen hinsichtlich Häufigkeit und Schwere therapiebedingter Folgeerkrankungen ausgewertet werden, insbesondere im Hinblick auf maligne Zweittumoren, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schädigung der Fruchtbarkeit.

Zukünftig wird einmal pro Jahr ein **Newsletter** mit wichtigen Ergebnissen der Langzeitnachbeobachtung erscheinen, so dass ehemalige Patienten immer gut informiert sein können. Dieser Newsletter kann über die aktuell im Aufbau begriffene Internetseite [www.hodgkin-euronet-phl.de](http://www.hodgkin-euronet-phl.de) kostenfrei abonniert werden. Hier werden zudem weitere Informationen sowohl zur aktuellen Therapieoptimierungsstudie „EuroNet-PHL-C2“ als auch zum „LEaHL-Register“ zu finden sein.

Mittlerweile erreichen die Studienzentrale zahlreiche Anfragen zu notwendigen Nachsorgeuntersuchungen, neu aufgetretenen Spätfolgen und deren Behandlung sowie zu weiteren, insbesondere sozialrechtlichen Belangen. Um diesen Anfragen gerecht zu werden, wurde eine **ärztliche Beratungsstelle** für ehemalige Studienpatienten eingerichtet. Diese wird ab 1.12.2017 von Montag bis Freitag unter der Telefonnummer **0641-985-43844** erreichbar sein. Weitere Informationen hierzu werden in Kürze auf der oben genannten Internetseite zu finden sein. Die Beratungsstelle wird zukünftig durch eine/n Sozialarbeiter/in ergänzt, der/die ehemalige Patienten bei Bedarf zu Fragen von Kostenübernahmen, Reha-Anträgen, Einschränkung der Arbeitsfähigkeit und zu weiteren Themen beraten kann.

## Spezialisierte Langzeitnachsorge

Die Erkenntnisse aus der Langzeitbeobachtung haben zu direkten Verbesserungen für die Patienten in der Langzeitnachsorge und -versorgung geführt. Ein Beispiel hierfür ist das Vorsorgeprogramm zur Früherkennung von Brustkrebs nach Bestrahlung im Brustbereich für Mädchen, die nach dem 9. Lebensjahr bestrahlt wurden. Die ehemaligen Studienleiter gaben individuelle Empfehlungen zur Nachsorge, wie zum Beispiel regelmäßige Untersuchungen der Schilddrüse und der Herzfunktion. Bisher finden Nachsorgeuntersuchungen meist beim Hausarzt und anderen niedergelassenen Ärzten statt. In einer randomisierten Studie (Start 2018) soll an mehreren Kliniken untersucht werden, ob die Früherkennung von Spätfolgen - in einem gut behandelbaren Erkrankungsstadium - durch eine spezialisierte und ganzheitliche Nachsorge in eigens dafür zuständigen Nachsorgezentren effizienter erfolgen kann, als in der bisher üblichen dezentralen Weise. Dort



Das Team der Hodgkin-Studienzentrale, des LEaHL-Registers und der Beratungsstelle für ehemalige Hodgkinpatienten an der Justus Liebig Universität Gießen

könnten alle notwendigen Nachsorgeuntersuchungen und Beratungen für Patienten zeitsparend an einem Tag durch geschulte Spezialisten stattfinden. Bislang ist allerdings die Kostenübernahme dieser Untersuchungen durch die gesetzlichen Krankenkassen nicht geregelt.

Von den Erkenntnissen dieser Studie erhoffen wir uns künftig eine wesentliche Verbesserung der Langzeitnachsorge ehemaliger Hodgkin-Lymphom Patienten. Darüber hinaus könnten diese Erkenntnisse anschließend die Grundlage für Verhandlungen mit den Kostenträgern über die grundsätzliche Übernahme der Behandlungskosten eines solchen Vorsorgeprogramms sein.

### Ziel der GPOH-HD-Studiengruppe

Alle an einem Hodgkin-Lymphom erkrankten Kinder und Jugendliche sollen geheilt werden und bei sehr guter Lebensqualität die gleiche Lebenserwartung haben wie gesunde Kinder.

## Künftige Studienentwicklungen beim Hodgkin-Lymphom – Beziehung zur Langzeitnachbeobachtung

Die Ergebnisse der Langzeitnachbeobachtung haben dazu geführt, dass die Diagnostik und Therapie im Rahmen der nachfolgenden Therapiestudien stets weiter entwickelt werden konnten. Sowohl die Chemo- als auch die Strahlentherapie wurden fortlaufend verändert mit dem Ziel, die guten Heilungserfolge beizubehalten, aber Spätfolgen der Behandlung zu vermindern oder ganz zu vermeiden. So erhalten in der aktuellen 10. Therapieoptimierungsstudie Euro-Net-PHL-C2 nur noch ca. 20% der Patienten eine Strahlentherapie. Erstmals wird dabei der systematische Einsatz der Protonentherapie untersucht.

Im nächsten Jahr soll zudem auch eine Phase II Studie zum Einsatz neuer immunologisch wirksamer Medikamente gestartet werden mit dem Ziel, die Intensität der Chemotherapie weiter zurückzunehmen. Natürlich müssen auch die Langzeitnebenwirkungen dieser neuen Medikamente systematisch überprüft werden, um mögliche Spätfolgen dieser Medikamente zu erfassen. In der bislang vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungsphase bei erwachsenen Patienten scheinen diese Medikamente eher weniger Nebenwirkungen zu zeigen als die eigentliche Chemotherapie.

Weitere Entwicklungen in der Studiengruppe richten sich darauf, mittels molekularpathologischer Methoden neue Prognosefaktoren und neue individuelle Therapieansätze für die Patienten zu erforschen. Ziel hierbei ist eine weitergehende Personalisierung der Therapie. Motto der personalisierten Medizin ist, dass jeder Patient so wenig wie möglich, doch so viel Therapie wie nötig erhalten soll. Gleichzeitig soll die Therapie individuell möglichst wirksam sein, damit eine langfristige Heilung ohne Spätfolgen erreicht werden kann.

#### Kontakt:

Universitätsklinikum Gießen, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,  
 Feulgenstr. 10-12, 35394 Gießen  
 Prof. Dr. med. Dieter Körholz (Studiengruppenleiter)  
 Telefon: 0641/985-43421 email: dieter.koerholz@paediat.med.uni-gießen.de  
 Apl.-Prof. Dr. med. Christine Mauz-Körholz (Leiterin der Hodgkin-Studienzentrale)  
 Telefon: 0641/985-43421 email: christine.mauz-koerholz@paediat.med.uni-gießen.de  
 Dr. med. Ulrike Hennewig (Leiterin des LEaHL-Registers und der Beratungsstelle)  
 Telefon: 0641/985-43422 email: ulrike.hennewig@paediat.med.uni-gießen.de  
 Studienzentrale (Frau Stefanie Avondtstondt)  
 Telefon: 0641/985-43844 email: hodgkin@paediat.med.uni-gießen.de  
 Beratungsstelle Langzeitnachsorge  
 Telefon: 0641/985-43844 email: hodgkin-nachsorge@paediat.med.uni-gießen.de