Thieme

Langzeitbeobachtung ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher

Positionspapier 2018 der Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu Langzeit-Nachbeobachtung, Langzeitnachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten

Long-Term Follow-Up in Childhood Cancer Survivors

Position paper 2018 of the working group “long-term follow-up” of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) on long-term surveillance, long-term follow-up and late effect evaluation in pediatric oncology patients

Autoren
Thorsten Langer[1], Desiree Grabow[2], Peter Kaatsch[2], Ursula Creutzig[3], Angelika Eggert[4], Gabriele Escherich[5], Gabriele Calaminus[6]

Institute
1 Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck
2 Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR), Mainz
3 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannonver, Hannover
4 Campus Virchow Klinikum, Charité University Medicine, Berlin
5 Clinic for Pediatric Hematology and Oncology, University, Hamburg-Eppendorf
6 Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum fur Kinderheilkunde der Universitat Bonn, Bonn

Schlüsselwörter
Pädiatrische Onkologie, Langzeitbeobachtung, Langzeitüberlebende, Spätfolgen, Transition

Key words
pediatric oncology, long term follow up, long term childhood cancer survivors, late effects, transition

Bibliografie
DOI https://doi.org/10.1055/a-0754-2362
Klin Padiatr 2018; 230: 291–298
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0300-8630

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Thorsten Langer
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel.: +49/451/500 42961, Fax: +49/451/500 42964
thorsten.langer@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Krebskranke Kinder und Jugendliche überleben heute dank Heilungsraten von über 80 % viel häufiger ihre Krebserkrankung als vor 40 Jahren. Etwa 33 000 geheilte ehemalige krebskranke Kinder und Jugendliche sind in der Langzeitbeobachtung über das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) bundesweit erfasst. Heißt geheilt aber auch gesund? Beim Vergleich mit der Normalbevölkerung ist festzustellen, dass die Morbidität und Mortalität bei den ehemaligen Patienten deutlich erhöht ist. Die Krebserkrankungen und deren Behandlungen können bei zwei von drei Überlebenden 30 Jahre später zu therapiebedürftigen Spätfolgen führen, bei etwa einem Drittel werden sie als schwer eingestuft. Mittels einer strukturierten Nachbeobachtung können diese frühzeitig erkannt und bei Bedarf behandelt werden. Ziel dieses Positionspapiers ist eine Aktualisierung des ersten Positionspapiers aus dem Jahre 2007. Hierbei werden die aktuellen Entwicklungen beschrieben und dargestellt, wie geeignete Nachsorgestrukturen und Nachsorgeeinrichtungen – unter Berücksichtigung der bestehenden Strukturen und dem steigenden Bedarf – geplant werden sollten.

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.

ABSTRACT

Nowadays, childhood cancer patients survive much more often than they did 40 years ago. Therefore, the cure rates rise over 80 %. Approximately 33,000 cured childhood cancer patients are documented by the German Childhood Cancer Registry (GCCR) for long-term follow-up in Germany. But does that mean, they are healthy, too? When compared to the normal population, it can be seen that morbidity and mortality are significantly higher among former childhood cancer patients. In two out of three survivors, the cancer and its treatments can lead to treatment-related late complications 30 years later; in about one-third, these late complications are classified as severe. A structured long-term follow-up is needed to detect and to treat new diseases early. The purpose of this position paper is to update the first position paper from 2007. Current developments are described, how appropriate aftercare structures and aftercare facilities should be planned, taking into account existing structures and increasing needs.

Einleitung

Krebskranke Kinder und Jugendliche überleben heute mit Heilungsraten von über 80 % viel häufiger ihre Krebserkrankung als vor 40 Jahren. Seit den 1970er Jahren werden krebskranke Kinder und Jugendliche in Therapieoptimierungsstudien der Vorläufergesellschaften (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung -DAL, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie – GPO) und seit 1991 der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) behandelt [6, 17]. Daten zu Erkrankung, Behandlung und zum Follow-up werden mit dem Einverständnis der Eltern und altersabhängig der Patienten dokumentiert und ausgewertet. Das Follow-up, das in den Therapiestudienzentralen erfasst wird, wird zumeist nach 5–10 Jahren an das DKKR übertragen, welches mindestens alle 5 Jahre die ehemaligen Patienten kontaktiert und gezielt zum Vitalstatus, nach Rezidiven und nach Sekundärerkrankungen befragt. Nach dem Erreichen des 18. Lebensjahres befinden sich viele Überlebenden nicht mehr in Betreuung der behandelnden Klinik, sondern nur noch im Follow-up durch das DKKR. Spätestens ab diesem Zeitpunkt sollte eine strukturierte Langzeitbeobachtung greifen, da ca. 2/3 der Langzeitüberlebenden 30 Jahre später an neuen Erkrankungen erkranken [1, 16].

Bislang beschriebene Folgeerkrankungen sind im Info Kasten „Aspekte in der Langzeitbeobachtung“ auszugsweise aufgelistet.

Info Kasten „Aspekte in der Langzeitnachbeobachtung“

- Knochen/ Gelenke/ Muskulatur/ Knochenstoffwechsel
- Hormonerkrankungen/ Fertilität/ Diabetes mellitus
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Metabolisches Syndrom
- Zweittumore/ -malignome
- Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS)/ peripheren Nervensystems
- Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- Erkrankungen der Sinnesorgane (i. e. Augen, Ohren)
- Pulmonale Erkrankungen
- Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes
- Erkrankungen der Haut/ Haare/Zähne
- Einschränkungen des Immunsystems
- Bewertungen der (Über-) Lebensqualität
- Psychosoziale Aspekte in der Nachsorge
- Fatigue Syndrom
- Familie, Ausbildung, Beruf, Langzeitarbeitslosigkeit
- Weitere Aspekte siehe auch Hudson et al., 2013 [10].

Therapieoptimierungsstudien und Spätfolgenforschung

Parallel zur Therapieoptimierung mit höheren Heilungsraten wurden schon in den 1980er Jahren Studienfragestellungen zur Spätfolgenreduktion umgesetzt. Zu nennen ist die Reduktion/ Elimination der Strahlentherapie und/ oder von Zytostatika, z. B. Procarbazin, in der Behandlung des Morbus Hodgkin oder der Reduzierung der Schädelbestrahlung in der Behandlung der akuten Leukämien [13, 15, 18]. Die verbesserte Risikostratifizierung ermöglichte eine Therapiereduktion für Kinder mit einem niedrigen Rezidivrisiko [21], insbesondere auch durch die Diagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD) [5]. Ergebnisse der Spätfolgenforschung aus dem Therapiestudien und der AG Langzeitbeobachtung finden damit immer wieder Eingang in die Primärbehandlung der Kinder und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen. Innerhalb jeder Therapiestudie ist eine 5 jährige Nachsorge implementiert, diese endet aber dann, und viele Spätfolgen können erst deutlich später auftreten.

Neben der Spätfolgenforschung innerhalb einer Krebserkrankungsgruppe war es schon Ende der 1980er Jahre das Ziel, therapiestudien- und diagnoseübergreifende Spätfolgenforschung an einer größeren Kohorte durchzuführen.

Mit der Weiterentwicklung der onkologischen Therapiekonzepte wird das Ziel verfolgt, das Langzeitüberleben zu verbessern sowie langfristige Auswirkungen auf Spätfolgen zu vermindern, insbesondere unter dem Einsatz neuer Medikamente und neuer diagnostischer Methoden.

Aufgaben der Fachgesellschaft GPOH

Gemäß §2 der GPOH Satzung werden die folgenden Aufgaben benannt: „Erforschung von Wesen, Diagnostik und Therapie von Tumor- und Blutkrankheiten des Kindes- und Jugendalters sowie Verbesserung der erforderlichen Strukturen“ (Satzung der GPOH vom 29.05.2010). Auch die Nachbeobachtung und Nachsorge sowie die Bereitstellung von Nachsorgestrukturen gehören zu den satzungsgemäßen Aufgaben. Dazu gehören das Erkennen von Rezidiven sowie die Dokumentation von erkrankungs- und behandlungsbedingten Folgeerkrankungen/ Spätfolgen, i. e. sekundäre maligne Neoplasien, nicht-maligne Spätfolgen, z. B. Hormonstörungen inkl. Infertilität, vorzeitige Menopause und Osteoporose, Herzkreislauferkrankungen, posttraumatische Belastungsstörungen. Innerhalb der GPOH sind seit Ende der 1980er Jahre Nachsor-

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.

gestrukturen geschaffen worden, die zusammen mit den Therapieoptimierungsstudien die Spätfolgenforschung voranbringen. Diese erkrankungsübergreifend arbeitenden Forscher- und Arbeitsgruppen sind unten beschrieben.

Begriffsdefinitionen

Im Positionspapier Calaminus & Kaatsch, 2007 sind die Begriffe (Langzeit-) Nachsorge (long-term follow-up), Spätfolgen (late effects) und (Langzeit-) Nachbeobachtung (long-term surveillance) definiert worden, die am Ende des Artikels beschrieben sind [3].

Informationen über Nachsorgeangebote

Informationen über lokale Nachsorgeangebote erhalten ehemalige Patienten und ihre Angehörigen seit 2015 über die Webseite www.kinderkrebsinfo.de/nachsorgeangebote. Dort sind mittlerweile Kliniken, Praxen und Reha-Einrichtungen aufgeführt. Neben dem Schwerpunkt „Medizinische Sprechstunde" gibt es psychosoziale Beratungsangebote und Angebote zu Sport und Mobilität sowie internetbasierte Angebote von Selbsthilfegruppen.

Bezugsquellen von Ergebnissen aus der Langzeitbeobachtung

Die Erkenntnisse durch die Nachbeobachtung des DKKR sowie der multiplen nationalen und internationalen Studien [9] zeigen die dringliche Notwendigkeit einer strukturierten Nachsorge. Diese Notwendigkeit ergibt sich im Wesentlichen aus den besonderen Problemen der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes/Jugendalter, welche sich deutlich von den medizinischen und psychosozialen Problemen Überlebender einer Krebserkrankung im Erwachsenenalter unterscheidet. Viele ehemalige Patienten äußern den Wunsch nach einer strukturierten Langzeitnachsorge, da häufig keine ausreichenden Versorgungsangebote bestehen. Über diese Nachsorgeangebote für Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter finden sie Ansprechpartner, welche ihre medizinischen und psychosozialen Probleme fachgerecht betreuen.

Die strukturierte Langzeitbeobachtung ist für die Ergebnisbewertung der Therapiestudien und die Spätfolgenforschung unbestritten wichtig, um die Überlebensqualität einer Behandlung zu dokumentieren, und ist entweder über die Abfrage der Untersuchungsbefunde aus Patientenkontakten beim Hausarzt resp. in Nachsorgesprechstunden (a) oder durch eine direkte Patientenbefragung (b) möglich.

a. Interdisziplinäre Nachsorgesprechstunden /-zentren für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Nachsorgesprechstunden für krebskranke Kinder und Jugendliche gibt es an allen kinderonkologischen Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Für Erwachsene nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter werden derzeit als neue Versorgungsstruktur sog. interdisziplinäre Nachsorgesprechstunden aufgebaut. Sie sollten von einem Kinderonkologen und einem Internisten/ Allgemeinmediziner o.ä., sowie dem psychosozialen Dienst, interdisziplinär, zusammengeführt werden [7]. Dies muss jeweils individuell vor Ort ausgelotet werden. Eine Vernetzung mit den Spezialisten vor Ort in der Klinik und im niedergelassenen Bereich sollte stattfinden.

Idealerweise werden im Rahmen der Routine-Krankenversorgung definierte Forschungs- und Versorgungsprojekte (Versorgungsforschung) durchgeführt. Ein Zusammenarbeiten der Nachsorgesprechstunden nach einem einheitlichen Ansatz in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz wird derzeit umgesetzt und evaluiert. Eine enge Zusammenarbeit mit den behandelnden (Haus-) Ärzten ist unabdingbar.

b. Patientenbefragung

Projekte mit Patientenbefragung werden über den Forschungsausschuss „Langzeitfolgen" bewertet und über das DKKR zusammen mit der Projektgruppe organisiert und durchgeführt. Weitere Details siehe auch unten unter Forschungsausschuss „Langzeitfolgen" und unter Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR).

Die Nachbeobachtung erfolgt je nach Versorgungsbedarf und -intensität nach beiden Ansätzen.

Therapiestudienübergreifenden Strukturen in der Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung" der GPOH

Das Leitungsgremium besteht aus gewählten Vertretern der Arbeitsgruppe Lebensqualität (LQ), dem DKKR, der beiden Arbeitsgruppe Spätfolgen – LESS und RiSK, sowie drei Vertretern von GPOH Studienleitungen, ein Patientenvertreter und ein Vertreter der GPOH. Eine Übersicht gibt auch ▶ **Tab. 1**.

In der Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung" sind neben den Kinderärzten auch Vertreter der ‚Erwachsenenmedizin', der Psychoonkologie, der Rehabilitationsmedizin, sowie Vertreter der Eltern- und Patientengruppen integriert. Siehe auch https://www.gpoh.de/fachgremien-arbeitsfelder/arbeitsgemeinschaften/langzeitbeobachtung/

Im Folgenden werden die einzelnen Gruppen beschrieben.

Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR): PD Dr. Peter Kaatsch

1980 wurde das DKKR in Mainz unter Leitung von Jörg Michaelis gegründet, 2001 wechselte die Leitung auf Peter Kaatsch. Dort werden alle Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen < 15 Jahren dokumentiert; seit 2009 bei allen unter 18 Jahren. Im sogenannten Basisdatensatz wurden die zu dokumentierenden Informationen nach epidemiologischen und ergänzenden klinischen Parametern definiert. Damit sind Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter zu ermitteln. Darüber hinaus werden epidemiologische Untersuchungen zu den Ursachen von Krebserkrankungen durchgeführt.

Das deutsche Kinderkrebsregister ist ein epidemiologisches und kein klinisches Krebsregister. Die klinischen Therapiedaten liegen den Therapiestudienleitungen vor.

Im DKKR sind Basisinformation von ca. 60 000 krebskranken Kindern und Jugendlichen seit 1980 dokumentiert, von denen etwa 33 000 in der Langzeitbeobachtung (≥ 5 Jahre nach Therapieende) als nicht verstorben bekannt sowie postalisch erreichbar sind und

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.

▶ **Tab. 1** Therapiestudien- und Diagnose-übergreifende Arbeitsgruppen in der AG LB:

Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR): PD Dr. Peter Kaatsch	**Arbeitsgruppe Spätfolgen – Late Effects Surveillance System, LESS: Prof. Dr. Thorsten Langer**	**Arbeitsgruppe Lebensqualität: Dr. Gabriele Calaminus**	**Arbeitsgruppe RiSK - Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: PD Dr. Diana Steinmann**	**Arbeitsgruppe Fertilität: PD Dr. Anja Borgmann-Staudt**
Seit 1980 Erfassung von Zweitmalignomen, dem ersten Rezidiv und die Bereitstellung einer Struktur zur Durchführung der Langzeitnachbeobachtung. Diese Daten werden regelmäßig mit den Therapieoptimierungsstudien und den Kliniken ausgetauscht.	Es werden seit 1989 Therapiestudien-übergreifende retro- und prospektive Studien zur Prävalenz, Pathogenese und Früherkennung von Spätfolgen (Risikoprofile) durchgeführt. Der Schwerpunkt liegt in den Bereichen Nephro-, Kardio-, Oto- und Neurotoxizität, sowie beim metabolischen Syndrom. Die Ergebnisse stehen den Therapiestudiengruppen zur Verfügung und erlauben eine Optimierung der Nachsorge-empfehlungen (Leitlinien).	1997 wurde die Arbeitsgruppe Lebensqualität in der Kinderonkologie durch Gabriele Calaminus gegründet. Seitdem werden retro- und prospektive Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in zahlreichen Therapiestudien sowie Therapiestudien-übergreifend durchführt.	Seit 2002 werden die exakten Organdosen bei Strahlentherapien zusammen mit Akut- und Langzeit-Toxizitäten im Rahmen der prospektiven RiSK Studie unter initialer Leitung von Norman Willich und seit 2015 unter Leitung von Diana Steinmann erhoben.	Seit 2006 Erarbeitung von Nachsorgeempfehlung zur Fertilität und Maßnahmen zum Erhalt der Fruchtbarkeit. Durchführung von retrospektiven Studien zur Fertilität und der Gesundheit von Nachkommen. Netzwerk von Experten zur Beratung von Patienten und behandelnden Ärzten zum Thema Fertilität (www.fertiprotekt.de).
Zusammenarbeit zwischen Kinderärzten, Radiotherapeuten, Internisten, Epidemiologen, Psychologen, Psychosozialem Team, Sozialarbeiter, Elternverbänden, Patientengruppen.				

kontaktiert werden dürfen [8, 11]. Mittels zusätzlicher Fragebögen oder Module können – in Abhängigkeit von der Fragestellung – Untergruppen dieser Kohorte angeschrieben und befragt werden und ggf. zu spezialisierten Untersuchungen eingeladen werden. Diese zentrale Aufgabe des Patienten-Kontaktes wurde von der GPOH an das DKKR übertragen.

Das DKKR hat einen klaren, auch von der GPOH definierten Auftrag im Bereich der Langzeitnachsorge. Dieser betrifft die Aufrechterhaltung des Kontaktes zu den Langzeitüberlebenden (einschl. Adressrecherchen) sowie die Koordinierung aller Kontaktierungen von Betroffenen. Das Thema Zweitmalignome wurde seit Anfang 2000 als Forschungsschwerpunkt zusätzlich in die Verantwortung des DKKR gestellt. Forschungsthemen zu Spätfolgen werden von verschiedenen Experten u. a. aus der Pädiatrischen Onkologie bearbeitet, die mithilfe des DKKR den Zugang zu den ehemaligen Patienten erhalten können.

In Rücksprache mit den Therapieoptimierungsstudien übernimmt das DKKR 5 bzw. 10 Jahre nach Therapie die Langzeitnachbeobachtung dieser ehemaligen Patienten. Nach regelmäßigen Einwohnermeldeamtsrecherchen werden mindestens alle 5 Jahre die ehemaligen Patienten/ Eltern zu zwischenzeitlich neu aufgetretenen Rezidiven oder Zweitmalignomen befragt. Diese Informationen werden regelmäßig mit denen der Therapiestudien ausgetauscht (www.kinderkrebsregister.de).

Arbeitsgruppe Spätfolgen – Late Effects Surveillance System, LESS – Erarbeitung von Leitlinien zur Erfassung von Spätfolgen in der Nachsorge : Prof. Dr. Thorsten Langer

1989 wurde die Arbeitsgemeinschaft „Spätfolgen“ unter Leitung von Jörn-Dirk Beck gegründet; 2007 ging die Leitung auf Thorsten Langer über. Nach intensiven Vorarbeiten zu verschiedenen Themen der Organtoxizitäten konnte 1995 das Positionspapier der GPOH über erste Nachsorgeempfehlungen dieser Arbeitsgemeinschaft in deutscher und später in englischer Sprache [2, 12] publiziert werden. Seit 1999 werden regelmäßig aktualisierte AWMF Nachsorge-Leitlinien „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“ zuletzt 2013 verfasst [20]. Auf der Basis dieser Empfehlungen werden Patienten systematisch auf Spätfolgen in der Nachsorge in Zusammenarbeit mit den Therapiestudien untersucht, u. a. prospektiv seit 1998 Patienten aus den Sarkomstudien [14]. Retrospektive Fragestellungen werden in spezifischen Patientengruppen bearbeitet (z. B. ZNS-Toxizität nach ALL, Ifosfamid-induzierte Tubulopathie, Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie und Platin-induzierte Ototoxizität). Seit 2010 werden Nachsorgeinformationen /-empfehlungen für geheilte Patienten publiziert und multimedial präsentiert (www.nachsorge-ist-vorsorge.de). Im Jahre 2011 wurde der Name in Arbeitsgruppe Spätfolgen – „Late Effects Surveillance System, LESS“ geändert.

Arbeitsgruppe Lebensqualität: Dr. Gabriele Calaminus

Seit der Erarbeitung eines neuen Lebensqualitätsfragebogens PedQoL (Pediatric Quality of Life Fragebogen) für die Pädiatrische Onkologie 1997 werden retro- und prospektive Studien zur Erfas-

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.

sung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in zahlreichen Therapiestudien sowie Therapiestudien-übergreifend durchgeführt. Die AG Lebensqualität (LQ) hat zurzeit die folgenden Forschungsschwerpunkte: Hirntumoren: Hier sind sowohl retrospektive Untersuchungen zur LQ und Lebenssituation durchgeführt bzw. werden durchgeführt. Es bestehen langfristige Projekte mit allen Hirntumorstudien des HIT Netzwerkes zur prospektiven Erfassung von LQ und Lebenssituation. Morbus Hodgkin: Intensiv wird die langfristige LQ und Lebenssituation bei Patienten mit Morbus Hodgkin erfasst im Projekt HD-Leben, gemeinsam mit der Arbeitsgruppe HD-Spätfolgen, auch unter dem Schwerpunkt der Fatiguebewertung (Calaminus et al., 2014) [4]. Sarkome: Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Erhebung der LQ und Lebenssituation bei Patienten mit Sarkomen dar, in der internationalen Studie EURAMOS und zukünftig in der neuen Ewingsarkomstudie · Patienten mit Keimzelltumoren (extra-und intrakranial) Begleitprojekte in MAKEI und CNS GCT Studien, Patienten mit angeborenen Knochenmarkserkrankungen (BMFS). Darüber hinaus berät die AG LQ als Bestandteil des Nachsorgehauses der GPOH, Mitglieder der GPOH und Studien, die Erhebungen zu LQ in Patientenkohorten durchführen wollen. Sie arbeitet eng mit LESS und auch RISK zusammen und fühlt sich gemeinsam mit diesen und dem Kinderkrebsregister in der Pflicht für die Patienten sowohl in der Krankheitsorientierten Nachsorge nach Ende der Behandlung als auch in der Langzeitnachsorge sinnvolle Konzepte der medizinischen und psychosozialen Fürsorge zu entwickeln (https://www.gpoh.de/fachgremien-arbeitsfelder/arbeitsgruppen/lebensqualtiaet/).

Arbeitsgruppe RiSK (Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter): PD Dr. Diana Steinmann

Seit 2002 werden die exakten Organdosen bei Strahlentherapien zusammen mit Akut- und Langzeit-Toxizitäten im Rahmen der prospektiven RiSK Studie unter initialer Leitung von Prof. Dr. Norman Willich erhoben. Die systematische prospektive Erfassung der behandlungsassoziierten Spätfolgen nach einer Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter soll einer Einschätzung der individuellen Therapierisiken sowie der Konzeption zukünftiger Therapiestudien zur Behandlung von Kindern dienen. Um mögliche Spätfolgen und Nebenwirkungen mit der Bestrahlungstechnik sowie den Bestrahlungsdosen korrelieren zu können, erfolgt bei jedem Kind, das im Rahmen der GPOH-Studien im deutschsprachigen Raum behandelt wird, eine einheitliche Dokumentation der Strahlentherapie und eine einheitliche toxizitätsorientierte Nachsorge nach den RTOG-/EORTC-Kriterien (https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/risk/index_ger.html).

Arbeitsgruppe Fertilität: PD Dr. Anja Borgmann-Staudt

Für einige Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die das Erwachsenenalter erreicht haben, kann der Wunsch nach einem leiblichen Kind möglicherweise nicht erfüllt werden. Seit mehreren Jahren beschäftigen sich Frau Prof. Dr. Anja Borgmann-Staudt und Ihre MitarbeiterInnen mit den Auswirkungen der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer Chemo-und/oder Strahlentherapie auf die Fertilität (Fortpflanzungsfähigkeit) nach Ende der Behandlung. In retrospektiven und prospektiven Studien wird dieses Thema bearbeitet und als nationale sowie internationale Leitlinien publiziert (https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/).

Arbeit durch Elternvereine/ Kinderkrebsstiftung

Lokale Elternvereine sowie der überregionale Dachverband der Elternvereine/ die Kinderkrebsstiftung bieten viele Aktivitäten in der Langzeitnachsorge an, z. B. das Waldpiraten-Camp, Das Junge-Leute-Seminar, Familienseminare, Ferienangebote, ein Mentorenprogramm, Rehabilitation u. a. in der Syltklinik, Survivor Day Veranstaltungen (siehe auch https://www.kinderkrebsstiftung.de/nachsorge.html?F = 0. %252F).

Forschungsausschuss „Langzeitfolgen“ (FA LZF) der GPOH

Um die geplanten Anfragen an die Kohorte der Langzeitüberlebenden zu bewerten und um Mehrfachbefragungen der Patienten zu vermeiden, wurde im Jahre 2007 der Forschungsausschuss „Langzeitfolgen“ gegründet. Sieben bis neun Mitglieder sind aus den verschiedenen Bereichen (Leukämien, solide Tumore, Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (PSAPOH), Patientenvertretung, Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung“) vertreten, ein Vertreter des DKKR ist beratendes Mitglied (siehe auch https://www.gpoh.de/fachgremien-arbeitsfelder/arbeitsgruppen/forschungsausschuss-langzeitfolgen/). Alle Gutachten gehen nachrichtlich dem GPOH Vorstand zu. Laut der Geschäftsordnung hat der FA LZF folgende Aufgaben: (1) Der Forschungsausschuss berät über Forschungsvorhaben in der Nachsorgephase, bei denen das Kinderkrebsregister in Anspruch genommen wird. (2) Der Forschungsausschuss kann auf Anfrage auch Forschungsvorhaben begutachten, bei denen das Deutsche Kinderkrebsregister nicht in Anspruch genommen wird. Zwei Besonderheiten wurden nun festgelegt: Routine-Statusabfragen der Therapiestudien, die über das DKKR die Patienten direkt anschreiben, müssen dem FA LZF gemeldet werden, um eine Absprache mit anderen (geplanten) Projekten zu ermöglichen (Meldepflicht). Zusätzliche Forschungsprojekte der Therapiestudienleitungen, die über das DKKR die Patienten direkt anschreiben, benötigen vom FA LZF ein Votum, wie auch andere Projekte aus Studiengruppen, die Befragungen über das DKKR vornehmen (Votumspflicht). Letzteres tritt nicht auf den Studienzeitraum von Therapiestudien zu, sofern die entsprechende Spätfolgenfragestellung im Rahmen der Therapiestudie Bestandteil der Studienfragestellung ist.

Durchführung von Forschungsvorhaben unter Einbeziehung von Langzeitüberlebenden

Unter Nutzung des Forschungsausschuss „Langzeitfolgen“ der GPOH werden sämtliche Forschungsprojekte, die eine Kontaktierung von ehemaligen Patienten der Kohorte der Langzeitüberlebenden über das DKKR beinhaltet (= Patientenbefragung), begutachtet. Wenn der Forschungsausschuss den Projektantrag positiv begutachtet hat, wird die Kontaktierung der ehemaligen

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.

Patienten vom DKKR zeitlich so eingeordnet, dass der einzelne ehemalige Patient nicht zu häufig angeschrieben wird, z. B. nicht häufiger als 1 × / Jahr in Abhängigkeit der Komplexität der Befragung. Ziel ist es, dass bei solchen Patientenbefragungen je nach Studienfragestellung die bestehenden therapiestudien- und diagnoseübergreifend arbeitenden Spätfolgen-Forschergruppen, zusammenarbeiten. Dies ist im Sinne einer Bündelung von Aktivitäten und Effizienzsteigerung, Minimierung der Belastung der Betroffenen und Vermeidung von Interessenskonflikten unerlässlich.

Hierbei wird unterschieden zwischen parallel zu den Therapieoptimierungsstudien laufenden prospektiven Projekten (z. B. AG Lebensqualität, LESS und RiSK), retrospektiven oder Querschnittsuntersuchungen. Jedes neue Forschungsprojekt Forschungsprojekt durchläuft den gleichen Begutachtungsweg (siehe auch https://www.gpoh.de/fachgremien-arbeitsfelder/arbeitsgruppen/forschungsausschuss-langzeitfolgen/).

Die Versandlogistik übernimmt bei Forschungsvorhaben unter Einbeziehung von Langzeitüberlebenden das DKKR. Dies umfasst die Einwohnermeldeamtsrecherchen, das Informieren der Kliniken über das geplante Forschungsprojekt, sowie Aspekte der Studienplanung und die eigentliche Versandlogistik und Kommunikation mit dem ehemaligen Patienten.

Diagnose-spezifische Arbeitsgruppen

Nicht therapiestudienübergreifend arbeitet z. B. die Arbeitsgruppe HD Leben – Morbus Hodgkin-Spätfolgenprojekt (Günther Schellong, Wolfgang Dörffel, Jürgen Brämswig; seit 2016 Übergabe an Dieter Körholz). Die Hodgkingruppe bearbeitete in der Kohorte ehemaliger Morbus Hodgkin Patienten der Jahre 1978–2001 Aspekte in der Nachsorge, z. B. Spätfolgen, aber auch Versorgungsaspekte, z. B. Mamma-Karzinom Screening (Schellong et al., 2014 [19]). Bereits in der HD-78 Therapiestudie wurde die Untersuchung von Spätfolgen als Studienziel beschrieben.

Darüber hinaus bearbeiten die meisten Therapiestudienzentralen das Thema „Spätfolgen“ in Studienfragestellungen, um durch Anpassung der Therapie an evidenzbasierte Ergebnisse eine Verbesserung der Überlebensqualität zu erreichen. Hierbei initiieren die Studienzentralen entweder selbst oder zusammen mit den o.g. Forscher- und Arbeitsgruppen studienbegleitende Projekte.

Daten- und Informationsaustausch

Im Rahmen der Spätfolgenforschung werden arbeitsgruppen- und projektspezifische Daten erhoben. Ziel ist es, diese verschiedenen Datensätze künftig miteinander verknüpfen zu können und untereinander nach definierten Regeln auszutauschen. Eine Vernetzung aller Nachsorgedaten aus den verschiedenen Forscher- und Arbeitsgruppen in einer Nachsorge-/ Spätfolgen-Datenbank (oder dezentral über definierte Schnittstellen bzw. über virtuelle Datenbanken) auch im Hinblick auf Biobanken ist anzustreben.

Prinzip der Trennung zwischen Strukturvorhaltung im Sinne von Qualitätssicherung und wissenschaftlicher Forschung

Die in diesem Positionspapier beschriebenen Strukturen und Strukturmaßnahmen sind entscheidend für die strukturierte Langzeitbeobachtung. Von den Maßnahmen zur Strukturvorhaltung sind Projekte zur Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen in der Kohorte der Langzeitüberlebenden abzugrenzen. Kooperationsvereinbarungen sind bei wissenschaftlichen Forschungsprojekten schriftlich festzulegen. Strukturvorhaltende Maßnahmen, wie z. B. die Logistik der Patientenbefragungen durch das DKKR oder die Bereitstellung von Therapiedaten, können fallbezogen mit einer Kostenpauschale abgerechnet werden; das DKKR hat eine entsprechende Kostenaufstellung für die Durchführung von Befragungen Langzeitüberlebender bereits seit einigen Jahren verfügbar. Die Förderung strukturbildender und –erhaltender Maßnahmen (LESS, RiSK, AG Lebensqualität, DKKR) stellt einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung dar.

Einbeziehung von Gesundheitsökonomen bei der Optimierung der Nachsorge ehemals krebskranker Kinder und Jugendlicher

Ziel der Einbeziehung der Gesundheitsökonomen und Versorgungsforscher ist es, Spätfolgen- und Interventionskosten in Zusammenarbeit mit den Krankenkassen zu evaluieren, um die Grundlagen für ein Spätfolgen-Versorgungsangebot zu legen (z. B. interdisziplinäre Nachsorgesprechstunde – „Survivor-Sprechstunde“). Spätfolgen/ Folgeerkrankungen sind mit unterschiedlichen direkten und indirekten, tangiblen und intangiblen sowie individuellen und gesellschaftlichen Kosten verbunden. Zur Sicherung der Nachhaltigkeit eines solchen Versorgungsangebots ist auch eine Finanzierungsverantwortung durch die Solidargemeinschaft und soziale Sicherungssysteme zu begründen. Voraussetzung für die gesellschaftliche Tragfähigkeit ist, dass der Nutzen eines solchen Angebotes nachgewiesen und das Versorgungsangebot wirkungsvoll und wirtschaftlich realisiert werden kann. Diesem Ziel liegt die Hypothese zugrunde, dass ein professionelles Spätfolgen-Versorgungsangebot negative Konsequenzen durch Spätfolgen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter vermeiden oder zumindest abschwächen und Folgekosten vermeiden oder verringern kann und der damit erzielbare zusätzliche gesellschaftliche und individuelle Nutzen die mit einem solchen Angebot verbundenen Kosten rechtfertigt.

Darüber hinaus hat die Aufarbeitung der Spätfolgenthematik durchaus auch einen Einfluss auf die Primärtherapie – z. B. wurde die Radiotherapie des Gehirns bei akuten Leukämien im Zuge der Häufung von sekundären Hirntumoren sowie der kognitiven und endokrinologischen Defizite in ihrer Indikation deutlich zurückgenommen.

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.

Bestehende Grundsätze

Die vom GPOH Vorstand 2004 verabschiedeten 6 Grundsätze aus dem Positionspapier Calaminus & Kaatsch, 2007 sind weiterhin gültig:

- Aktualisierte Anschriften und Einverständniserklärungen werden vom DKKR für die Kohorte der Langzeitüberlebenden vorgehalten.
- In 3–5 jährigen Abständen schreibt das DKKR die Kohorte der Langzeitüberlebenden an.
- Dies hat das Ziel, Informationen zu Überleben/ Tod, erstes Rezidiv, Zweitmalignom als minimale Verlaufsinformationen zu erhalten.
- Um Mehrfachbefragungen zu vermeiden, müssen Forschungsprojekte vom GPOH-Forschungsausschuss „Langzeitfolgen" begutachtet werden. Gemeinsam mit dem DKKR werden die einzelnen Projekte zeitlich aufeinander abgestimmt.
- Der Kontakt zu den ehemaligen Patienten, die nicht mehr über die Klinik erreichbar sind, erfolgt durch das DKKR gemeinsam mit den Leitern der Forschungsprojekte.
- Das DKKR führt eine Datenbank, in der alle Kontakte zu Langzeitüberlebenden vorgehalten werden. Somit ist dort die Information enthalten, welche Betroffenen an welchen bisherigen Spätfolgenstudien teilgenommen haben.
- Vier neue Grundsätze wurden nun hinzugefügt:
- Die bedarfsgerechte Abdeckung mit interdisziplinären Nachsorgesprechstunden /-zentren für nun Erwachsene ehemals krebskranker Kinder und Jugendliche ist essentiell. Auch die interdisziplinäre Nachsorge von ehemals krebskranken Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren sollte Leitliniengerecht erfolgen. Ein Konzept wird derzeit erarbeitet.
- Um weitere Informationen zu dem Gesundheitszustand ehemaliger Patienten zu erhalten, ist – neben der Patientenbefragung – eine Statusabfrage in oben genannten Nachsorgesprechstunden für ehemalige krebskranke Kinder und Jugendliche erstrebenswert. Diese sollten dann auch an das DKKR zur Vervollständigung der Verlaufsdaten übermittelt werden. Auf der GPOH-Studienleitertagung 2016 wurden Qualität und Quantität sowie Versorgungsstrukturen für diese Nachsorgesprechstunden initiierend definiert.
- Im Sinne der Versorgungsforschung sollten gesundheitsökonomische Fragestellungen neben diagnostischen und therapeutischen Fragen in der Nachsorge bearbeitet werden.
- Eine Vernetzung aller Nachsorgedaten aus den verschiedenen Forscher- und Arbeitsgruppen per definierter Schnittstellen zwischen den existierenden Nachsorge-/ Spätfolgen-Datenbanken, auch im Hinblick auf Biobanken soll aufgebaut werden.

Aufgabenteilung

Die Plattform für die Aufgabenteilung in der Langzeitbeobachtung ist die Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung" (s. o.). Dort werden geplante und laufende Projekte in der Nachsorge vorgestellt und diskutiert und mit anderen (internationalen) Projekten abgeglichen. Eine transparente Planung und Durchführung hat das Ziel, schon früh sehr viele Arbeitsgruppen für eine Fragestellung gewinnen zu können. Ein multidisziplinärer Forschungsansatz mit Beteiligung vieler Forscher- und Arbeitsgruppen ist zentraler Bestandteil der Aufgabenteilung.

Studienübergreifende, zentrale, strukturerhaltende Einrichtungen (LESS, RiSK, AG Lebensqualität, DKKR) arbeiten entsprechend ihrer Arbeitsgruppenprojektbeschreibungen weiter. Im Sinne der Zusammenarbeit ist es erstrebenswert, bestehende erfolgreiche Kooperationsprojekte auszuweiten, (z. B. regelmäßige Patientenbefragungen großer Stichproben aus der Langzeitnachbeobachtungskohorte des DKKR, wie z. B. VIVE), wenn möglich und sinnvoll verschiedene Fragestellungen zu einem Befragungszeitpunkt zu bündeln, sowie gezielte Nachsorgeuntersuchungen, (z. B. wie CVSS) in Kooperation mit bestehenden Nachsorgesprechstunden durchzuführen. Das frühzeitige Absprechen wird die Arbeit des GPOH-Forschungsausschusses „Langzeitfolgen" und die Arbeit des DKKR erleichtern.

Schlussbemerkung

Die Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung" ist die zentrale Diskussions- und Präsentationsplattform der GPOH innerhalb der strukturierten Langzeitbeobachtung für alle interessierten Ärzte (Kinderonkologen, Internisten, Strahlentherapeuten usw.), Psychologen, Rehabilitationskliniken, Forscher, Patienten-/ Selbsthilfegruppen, Elternvereine, Fördervereine usw.. Untersuchungen in der Nachsorge betreffen insbesondere die Vermeidung, Erfassung oder Erforschung von Spätfolgen. Sie können studienübergreifend oder studienspezifisch sein und strukturvorhaltende Maßnahmen (Qualitätssicherung) oder wissenschaftliche Forschungsprojekte beinhalten.

In der strukturierten Langzeitbeobachtung sollte, unterstützt durch ein multiprofessionelles Team, konsequent den Bedürfnissen des Geheilten nachgegangen und die Überlebensqualität einer Behandlung dokumentiert werden.

Anhang

Begriffsdefinitionen aus Calaminus & Kaatsch, 2007:

(Langzeit-) Nachsorge (Long-term follow-up): Unter (Langzeit-) Nachsorge versteht man die ärztliche und psychologische Betreuung nach Beendigung der Therapie durch die behandelnde Klinik, eine ihr angeschlossene Ambulanz oder niedergelassene Ärzte entsprechend den Nachsorgeempfehlungen der GPOH.

Spätfolge (Late effects): Spätfolge ist definiert als therapie- oder krankheitsbedingte Komplikation oder Veränderung, die nach der Beendigung der Behandlung persistiert oder auftritt. Spätfolgenerhebungen dienen dem Zweck, Spätfolgen der Erkrankungen oder bestimmter Therapien zu ermitteln und wenn nötig und möglich Empfehlungen für deren Behandlung und für die (Langzeit-)Nachsorge zu geben. Die Spätfolgenerhebung richtet sich dabei auf die drei Teilaspekte Erfassung, Erforschung und Vermeidung von Spätfolgen.

(Langzeit-)Nachbeobachtung (Long-term surveillance): Mit (Langzeit-)Nachbeobachtung ist die zeitlich unbefristete Nachbeobachtung für möglichst alle ehemaligen pädiatrisch/onkologischen Patienten in dem Sinne gemeint, Minimalangaben über den Gesundheitszustand und den aktuellen Wohnort vorzuhalten. Dies

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.

beinhaltet zudem die logistisch wichtige Bündelung der Informationen wann der einzelne Patient zu welchem Zweck über das DKKR kontaktiert wurde. Diese Serviceleistungen führt das DKKR bereits durch (bisher als Langzeit-Follow-up bezeichnet). Die (Langzeit-) Nachbeobachtung ist damit klar von einer Spätfolgenerhebung zu differenzieren.

Stellungsnahme zur Autorenschaft

All authors discussed the topics and wrote the manuscript.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 946–958

[2] Beck JD, Winkler K, Niethammer D et al. After-care of children and young adults surviving cancer. Initial recommendations by the late sequelae study group. Klin Padiatr 1995; 207: 186–192

[3] Calaminus G, Kaatsch P. Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu (Langzeit-) Nachbeobachtung, (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenerhebung von pädiatrisch-onkologischen Patienten. Klin Padiatr 2007; 219: 173–178

[4] Calaminus G, Dörffel W, Baust K et al. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. Support Care Cancer 2014; 22: 1519–1529

[5] Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2010; 115: 3206–3214

[6] Creutzig U, Henze G, Bielack S et al. Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Arztebl 2003; 100: A842–A852

[7] Gebauer J, Rieken S, Schuster S et al. Multidisciplinary Late Effects Clinics for Childhood Cancer Survivors in Germany – a Two-Center Study. Oncol Res Treat 2018; 41: doi:10.1159/000488203

[8] Grabow D, Spix C, Blettner M et al. Strategy for long-term surveillance at the German Childhood Cancer Registry – an update. Klin Padiatr 2011; 223: 159–164

[9] Hjorth L, Haupt R, Skinner R et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. Eur J Cancer 51: 1203–1211 2015

[10] Hudson MM, Ness KK, Gurney JG et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. JAMA 2013; 309: 2371–2381 Erratum in: JAMA. 2013;310:99

[11] Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2016 (1980–2015). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2016

[12] 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. For the German Late Effects Study Group in the German Society Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). Med Pediatr Oncol 2000; 34: 348–351

[13] Loning L, Zimmermann M, Reiter A et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. Blood 2000; 95: 2770–2775

[14] Peeters J, Meitert J, Paulides M et al. Late effects surveillance system after childhood cancer in Germany, Austria and parts of Switzerland--update 2009. Strahlenther Onkol 2009; 185 (Suppl 2): 5–7

[15] Reinhardt D, Thiele C, Creutzig U. Neuropsychological sequelae in children with AML treated with or without prophylactic CNS-irradiation. Klinische Padiatrie 2002; 214: 22–29

[16] Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. Nat Rev Cancer 2014; 14: 61–70

[17] Rossig C, Juergens H, Schrappe M et al. Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 1574–1581

[18] Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. JCO 1997; 15: 2247–2253

[19] Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K et al. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence – an observational study with up to 33-year follow-up. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 3–9

[20] Schuster S, Beck JD, Calaminus G et al.Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. AWMF-Register Nr. 025/003 Klasse: S1 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013.pdf

[21] Vora A, Goulden N, Wade R et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14: 199–209

Heruntergeladen von: Thieme International Business, Permissions. Urheberrechtlich geschützt.