

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Kinderheilkunde I mit Poliklinik

Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie, Nephrologie,
Rheumatologie

**Eine Langzeitbeobachtung von Hochrisiko Neuroblastom
Patienten nach multimodaler Therapie einschließlich anti-
GD2-Therapie mit ch14.18/SP2.0**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Rehm, Jonas

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. J. Lang
2. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Renovanz

Tag der Disputation: 07.09.2026

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Allgemein	5
1.2 Epidemiologie	5
1.3 Pathogenese und Ätiologie	6
1.4 Histologie	8
1.5 Stadieneinteilung	9
1.6 Risikostratifizierung	11
1.7 Symptomatik	13
1.8 Diagnostik und Screening	14
1.8.1 Basisdiagnostik	14
1.8.2 Labordiagnostik	14
1.8.3 Bildgebende Verfahren	15
1.8.4 Histopathologische Diagnostik	16
1.8.5 Knochenmark	16
1.8.6 Screening	17
1.9 Therapie	18
1.9.1 Allgemeines	18
1.9.2 Induktionschemotherapie	19
1.9.3 Operation	20
1.9.4 Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation	21
1.9.5 mIBG-Therapie	22
1.9.6 Radiotherapie	23
1.9.7 Postkonsolidierungstherapie	24
1.10 Antikörpertherapie	24
1.10.1 Oberflächenmarker GD2	24

1.10.2	ch14.18	25
1.10.3	Klinische Studien und Zulassung	27
1.11	Nebenwirkungen der Therapie	29
1.11.1	Chemotherapeutika	29
1.11.2	Operation	32
1.11.3	Radiotherapie	33
1.11.4	mIBG-Therapie	33
1.11.5	Nebenwirkungen in der Postkonsolidierungsphase	34
1.11.6	Übersicht der Spätfolgen	36
1.12	Lebensqualität	38
1.12.1	Begriffserklärung	38
1.12.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin	39
1.12.3	EORTC-QLQ-C30	39
1.13	Fragestellung	41
2	Material und Methoden	42
2.1	Studiendesgin	42
2.2	Patientenkollektiv	43
2.3	Fragebogen	44
2.3.1	Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	45
2.3.2	Somatische Beschwerden	50
3	Ergebnisse	51
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	51
3.2	Überlebensstatistik	53
3.3	Ergebnisse der Fragebögen	55
3.3.1	Somatische Spätfolgen	56
3.3.2	Lebensqualität (EORTC QLQ C30)	63
4	Diskussion	70
5	Zusammenfassung	82
6	Anhang	84
7	Literaturverzeichnis	105
8	Erklärung zum Eigenanteil	117

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Schematische Darstellung der Hochrisiko-Therapie von Neuroblastomen aus den Studien NB90 u. NB97 _____	19
Abbildung 3.1: Overall-Survival (OS) des Studienkollektivs _____	54
Abbildung 3.2: Event-free-Survival (EFS) des Studienkollektivs _____	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 International Neuroblastoma Staging System (INSS) _____	10
Tabelle 1.2 International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) _____	11
Tabelle 1.3 Nebenwirkungen der Immuntherapie mittels ch14.18, SIOPEN Phase 3 Studie HR-NBL1 _____	35
Tabelle 1.4 Spätfolgen der Immuntherapie _____	37
Tabelle 2.1 Auflistung der Skalen und Single-Items des EORTC QLQ-C30 Fragebogen _____	46
Tabelle 2.2 Interpretation des Cronbachs- α _____	49
Tabelle 2.3 Cronbachs- α der Multi-Item-Skalen aus dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 _____	49
Tabelle 3.1 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs _____	52
Tabelle 3.2 EFS und OS des Studienkollektivs nach 10, 20 und 30 Jahren _____	53
Tabelle 3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs _____	55
Tabelle 3.4 Spätfolgen der Neuroblastompatienten _____	58
Tabelle 3.5 Lebensqualität-Scores des Studienkollektivs _____	64

Abkürzungsverzeichnis

ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity
ADS	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASR	Altersstandardisierte Inzidenzrate
CDC	Complement dependent cytotoxicity
CDR	Complementary Determining Region
COG	Children Oncology Group
CRI	Chronisch renale Insuffizienz
EBRT	External beam radiation therapy
EFS	Event-free-survival
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FUO	Fieber unbekannter Ursache
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HAMA	Human anti mouse antibody
HRQoL	Health related quality of life
HVA	Homovanillinsäure

IDRF	Image defined risk factor
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	International Neuroblastoma Staging System
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
NCI	National Cancer Institute
NET	Norepinephrintransporter
NGF	Nerv growth Factor
NNM	Nebennierenmark
NSE	Neuronspezifische Enolase
OMAS	Psoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom
OS	Overall-survival
QoL	Quality of life
SIOPEN	International Society of Paediatric Oncology
SMD/SMN	Sekundär maligne Erkrankungen/Neoplasie
TERT	Telomerase Reverse Transkriptase
VMA	Vanillinmandelsäure
VOD	Lebervenenverschluss-Krankheit

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle Tumor im Kindesalter und für etwa 15% der Todesfälle durch Krebserkrankungen im Kindesalter verantwortlich [1]. Erstmals beschrieben wurde das Neuroblastom von Rudolf Virchow im Jahr 1864 [2]. Der Tumor ist neuroektodermalen Ursprungs und entsteht häufig bereits in der Embryonalentwicklung aus Zellen der Neuralleiste. Hierbei handelt es sich um Vorläuferzellen für das autonome Nervensystem des Sympathikus. Diese wandern in die para- und prävertebralen Grenzstrangganglien oder in den Markanteil der Nebenniere (NNM) ein. Daraus ergibt sich das typische Verteilungsmuster mit Primärtumoren in den Nebennieren (47%) oder im Abdomen/retroperitonealen Raum (24%). Weitere Lokalisationen sind im Thorax (15%), Becken (3%) oder Halsbereich (2,7%) zu finden [3]. Die häufigsten Metastasen finden sich in Knochenmark (70,5%), Knochen (55,7%), Lymphknoten (29,6%) und Leber (18,2%) [4]. Bei etwa der Hälfte der Patienten handelt es sich um eine hoch-Risiko Erkrankung [5].

1.2 Epidemiologie

Mit einem Anteil von 8-10% ist das Neuroblastom nach den Leukämien und ZNS-Tumoren die dritthäufigste maligne Erkrankung im Kindesalter [6]. Jungen sind mit einem Verhältnis von 1,2:1 etwas häufiger betroffen als Mädchen [7]. In Deutschland lag die altersstandardisierte Inzidenzrate (ASR) in den Jahren von 1980-2015 bei 13,2 pro eine Million Kinder [8]. Etwa 30% der Fälle werden bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert. [9]

Das Neuroblastom wird nach dem International Neuroblastoma Staging System (INSS), welches in Kapitel 1.5 genauer erklärt wird, in die Stadien 1-4 unterteilt [10]. Das mediane Diagnosealter der Stadien 1-3 beträgt 10 Monate, im Stadium 4 sind es 32 Monate. [8].

Das 5-Jahresüberleben von Patienten mit Neuroblastomen im Stadium 1-3 liegt bei ca. 90%, wohingegen es im Stadium 4 bei unter 50% liegt [6]. Während eines neu eingeführten Neuroblastomscreenings kam es in den Jahren

1995 bis 2000 zu einem Anstieg der Inzidenz. Jedoch ist diese Zunahme hauptsächlich auf die Diagnose von Neuroblastomen des Stadiums 1-3 zurückzuführen. Es ist davon auszugehen, dass viele dieser Fälle klinisch nie in Erscheinung getreten, sondern einer spontanen Regression unterlegen wären. Aufgrund der Tatsache, dass durch das Screening weder die Dissemination noch die Mortalität der Tumorerkrankung gesenkt werden konnte, wurde es nach kurzer Zeit wieder eingestellt [11].

1.3 Pathogenese und Ätiologie

Im Gegensatz zu monogenetischen Erkrankungen, wie z.B. der chronisch myeloischen Leukämie, liegen in Neuroblastomen zahlreiche verschiedene Mutationen vor, sodass die Entstehung und Entwicklung bislang nicht auf eine einzige Ursache zurückzuführen sind. Wie bei anderen embryonalen Tumoren gilt eine entwicklungsbiologische Pathogenese aktuell als wahrscheinlichste Ursache:

Zellen der Neuralleisten, welche in der Embryonalentwicklung an der dorsalen Aorta aggregieren, wandern in die sich entwickelnde Nebenniere. Hier differenzieren die sympathoadrenalen Zellen (Neuroblasten) entweder zu Chromaffinzellen oder zu sympathischen Neuronen. Im Endstadium der Differenzierung geht ein Großteil der Neuroblasten, aufgrund des Entzugs von NGF (Nerv growth Factor) zugrunde. Das Neuroblastom entsteht aus jenen Neuroblasten, welche trotz Entzugs des Wachstumsfaktors nicht in Apoptose gehen [12].

Die Ätiologie des Neuroblastoms ist weitestgehend unklar. Eine in allen Neuroblastomen typische Genveränderung konnte bislang nicht nachgewiesen werden [7].

Eine familiäre Prädisposition ist in ca. 1,2% nachweisbar [13]. Missense-Mutationen von Genen, wie *PHOX2B* (Chromosom 4p) oder aktivierende Mutationen im *ALK*-Onkogen (anaplastische Lymphomkinase, Chromosom 2q23), gehören bei Fällen mit einer zu Grunde liegenden Tumorprädisposition zu den häufigeren Keimbahnmutationen.

Den Keimbahnmutationen stehen die somatischen Mutationen gegenüber. Eine Vielzahl von ihnen wird inzwischen zur Risikostratifizierung genutzt, wenngleich keine dieser Mutationen allein für die Pathogenese verantwortlich ist.

Zu den am häufigsten betroffenen Genen gehört das *N-MYC*-Onkogen, sowie das *ALK*-Onkogen, auf welche im Folgenden genauer eingegangen wird [14, 15].

Das *N-MYC*-Onkogen war der erste genetische Faktor, der in die Risikostratifizierung von Krebserkrankungen mit einbezogen wurde. [16] Diese, durch Translokation auf Chromosom 2 entstandene Genamplifikation ist in etwa 20% aller Neuroblastome vorhanden [17]. Bei Kindern <18 Monaten mit Stadium 4 Neuroblastomen, sind es sogar 40% [8]. Die Mutation gilt als bedeutender negativer Prognosefaktor, welcher mit fortgeschrittenen Tumorstadien, sowie erhöhten Rezidivraten assoziiert ist [18]. Manche Tumoren weisen lediglich 4-5 Genkopien auf, während bei anderen mehrere hundert Kopien festgestellt werden, was mit einem geringeren ereignisfreien Überleben („event-free-survival“, EFS) verbunden ist [19].

Eine der Funktionen von *N-MYC* ist die Immortalisierung der Neuroblastomzellen. Wie auch eine Mutation im Gen „Telomerase Reverse Transkriptase“ (TERT), sorgt es für eine verstärkte Aktivität der Telomerase, was infolgedessen zu einem längeren Überleben der Tumorzellen führt. Beide Mutationen treten fast ausschließlich in Hochrisiko-Tumoren auf und gelten als negativer Prognosefaktor [20, 21].

Ein weiterer negativer Effekt auf die Progredienz und Prognose ist die Deletion eines Abschnitts auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (del1p36) und eine damit partiell einhergehende Monosomie („loss of heterozygosity“). Sie ist die häufigste zytogenetische Veränderung und tritt oft zusammen mit der *N-MYC*-Amplifikation auf [22]. Auch eine Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 11 (del11q23) führt zu einer schlechteren Prognose [23].

Gemeinsam und unabhängig einer *N-MYC*-Amplifikation treten Mutationen der anaplastischen Lymphomkinase (*ALK*) auf. Es handelt sich dabei um eine Rezeptor-Tyrosinkinase, welche sich in direkter Nachbarschaft zum *N-MYC*-Onkogen auf dem kurzen Arm von Chromosom 2 befindet [24]. Sie ist an der

Differenzierung und Proliferation des zentralen und peripheren Nervensystems beteiligt. Mutationen und Amplifikationen des Onkogens sind somit wesentlicher Bestandteil der Tumorgenese [25, 26]. Treten die ALK-Mutationen zusätzlich zu den telomererhaltenden Mutationen (TERT, N-MYC) auf, führt dies zu aggressiveren Tumoren. Jedoch konnte gezeigt werden, dass ohne die telomererhaltenden Mechanismen, eine alleinige ALK-Mutation das Patienten-Outcome nicht beeinflusst [21].

1.4 Histologie

Das Neuroblastom wird entsprechend der „International Neuroblastoma Pathology Classification“ (INPC) histologisch klassifiziert. Histologisch zeigt sich häufig eine heterogene Zusammensetzung. Die genaue Differenzierung und Klassifizierung ist jedoch von großer prognostischer und therapeutischer Bedeutung, weshalb i.d.R. immer eine referenzpathologische Mitbeurteilung erfolgen sollte. Neben dem Verhältnis von Neuroblasten und Schwannzellen, werden verschiedene morphologische Merkmale (Mitosis-Karyorrhexis-Index, Mitoserate, Kalzifikation) in die histologische Diagnose mit einbezogen. [27]

- Neuroblastom (wenige Schwannzellen)
 - undifferenziert
 - gering differenziert
 - differenzierend
- Ganglioneurom (Schwannzellen dominieren)
- Ganglioneuroblastom (reich an Schwannzellen)

Beim gering differenzierten Neuroblastom zeigen maximal 5% der Zellen eine Reifung zur Ganglienzelle. Bei differenzierenden Neuroblastomen sind es mehr als 5% [28]. Der für diese Arbeit wichtige Oberflächenmarker GD2 wird im Kapitel 1.10.1 ausführlich beschrieben.

1.5 Stadieneinteilung

Aktuell werden zwei Systeme zur Stadieneinteilung der Neuroblastome benutzt: Das „International Neuroblastoma Staging System“ (INSS) und das „International Neuroblastoma Risk Group Staging System“ (INRGSS). Das INSS basiert auf der chirurgischen Resektabilität, dem Lymphknotenstatus sowie der Metastasierung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose.

Da das INSS auf dem Ausmaß der Tumorresektion basiert, ist es vor allem bei lokalisierten Tumoren schwierig bei der Diagnose, sowie in der Rezidivsituation, eine exakte Stadieneinteilung vorzunehmen. Um diesem Problem gerecht zu werden, wurde 2009 das INRGSS eingeführt. Es basiert auf klinischen Kriterien und Bildgebungs-definierten Risikofaktoren („Image defined risk factors“, IDRFs), welche anhand von MRT, CT oder mIBG-Szintigraphie bestimmt werden. Hierzu gehört z.B. eine erkennbare Infiltration der Leberpforte, eine Ummauerung der Aorta oder Kompression der Trachea [10, 29-32]. Die folgenden Tabellen, zeigen die entsprechenden Stadieneinteilungen [10, 33, 34].

Stadium	Kriterien
1	Lokalisierte Tumoren mit makroskopisch kompletter Entfernung (mit oder ohne mikroskopischen Resttumor); repräsentative ipsi-und kontralaterale Lymphknoten sind histologisch ohne Tumorbefall; mit dem Tumor entfernte anhängende Lymphknoten dürfen befallen sein.
2A	Lokalisierter Tumor mit makroskopisch inkompletter Entfernung; repräsentative ipsilaterale (nicht am Tumor adhärente) Lymphknoten sind histologisch ohne Tumorbefall.
2B	Lokalisierter Tumor mit oder ohne makroskopisch kompletter Entfernung; ipsilaterale nicht adhärente Lymphknoten zeigen Tumorbefall, vergrößerte, kontralaterale Lymphknoten müssen histologisch negativ sein.
3	Nichtresektabler unilateraler Tumor mit Überschreiten der Mittellinie mit oder ohne Lymphknotenbefall oder unilateraler lokalisierter Tumor mit kontralateralem Lymphknotenbefall oder Mittellinientumor mit bilateraler Ausdehnung durch Infiltration (nicht resektabel) oder durch Lymphknotenbefall. (Das Überschreiten der Mittellinie ist definiert durch infiltratives Erreichen/Überschreiten der Wirbelkante der Gegenseite.)
4	Dissemination des Tumors in Fernlymphknoten, Knochen, Knochenmark, Leber, Haut und/oder andere Organe, ausgenommen Stadium 4S
4S	Lokalisierter Primärtumor bei Säuglingen < 18 Monate (definiert entsprechend dem Stadium 1, 2A oder 2B) mit Dissemination in Haut, Leber und/oder das Knochenmark. Der Knochenmarkbefall muss minimal sein, d. h. in der Knochenmarkbiopsie oder Aspiration sind weniger als 10 % aller kernhaltiger Zellen maligne, MIBG Szintigramm im Knochenmark negativ. Bei größerem Anteil an Tumorzellen erfolgt die Einordnung als Stadium 4.

Tabelle 1.1 International Neuroblastoma Staging System (INSS)

Stadium	Definition
L1	Lokoregionaler Tumor ohne Bildgebungs-definierte Risikofaktoren.
L2	Lokoregionaler Tumor mit einem oder mehreren Bildgebungs-definierten Risikofaktoren.
M	Neuroblastom mit Fernmetastasen.
MS	Neuroblastom mit Metastasen, beschränkt auf Haut, Leber und Knochenmark bei Kindern < 18 Monate.

Tabelle 1.2 International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)

1.6 Risikostratifizierung

Heutige Risikostratifizierungen, unter anderem der SIOPEN (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group) oder der COG (Children Oncology Group) basieren auf dem INRGSS, während die Patienten dieser Studie, zu ihrer Zeit, anhand des INSS klassifiziert wurden.

Die Risikostratifizierung erfolgte entsprechend der Studien NB90/NB97. Diese wurden von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) durchgeführt. Hierfür wurden die Probanden in drei Gruppen unterteilt: eine Beobachtungsgruppe (observation group), eine mittlere Risikogruppe (medium risk group) und eine Hochrisiko-Gruppe (high risk group). Die verwendeten Variablen waren INSS-Stadium, N-MYC, eine Deletion auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1 (del1p36), sowie das Alter.

In die Beobachtungsgruppe fallen all diejenigen Patienten mit dem Tumorstadium 1-3 u. 4S ohne N-MYC-Amplifikation. Zur mittleren Risikogruppe gehören das Stadium 4 mit normalem N-MYC und einem Alter von <12 Monaten.

In die Hochrisiko-Gruppe fallen alle Patienten mit N-MYC Amplifikation, unabhängig vom Stadium. Auch das Stadium 4 mit normalen N-MYC bei Kindern >12 Monate gilt als Hochrisiko-Neuroblastom [35, 36]. SIOPEN und COG

berücksichtigen neben den Faktoren der GPOH zusätzlich die Histopathologie, sowie den DNA-Ploidiegrad [33].

Um die verschiedenen Risikostratifizierungen miteinander zu vereinen, entstand die „INRG-Risikostratifizierung“, welche eine Unterteilung in die Risikogruppen „very low risk“ (EFS >85%) „low risk“ (EFS 75-85%), „intermediate risk“ (EFS 50-75%) und „high risk“ (EFS <50%) vornimmt. Dies geschieht anhand folgender prognostisch relevanter Merkmale: INRG-Stadium, Alter, Histologie, Differenzierungsgrad, N-MYC, Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 11 und Ploidiegrad. Eine N-MYC-Amplifikation, eine ungünstige histologische Differenzierung, sowie ein Diagnosealter >18 Monate gehen für gewöhnlich mit einer schlechteren Prognose einher [30, 37]. Die Klassifizierung entwickelt sich stetig weiter und es entstehen weitere Untergruppen. So definierte Morgenstern et al. eine so genannte „very high risk“ Untergruppe anhand von SIOPEN-Patienten aus der HR-NBL1-Studie. Sein Score basiert lediglich auf den drei zum Diagnosezeitpunkt bekannten Variablen Alter, Serum-LDH und Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Etwa 8% der Patienten fallen in diese „very high risk“-Gruppe und zeigen ein 5-Jahres-EFS von <10% [38].

1.7 Symptomatik

Nicht selten sind Neuroblastome Zufallsbefunde z.B. im Rahmen sonographischer Vorsorgeuntersuchungen. Die klinische Präsentation hängt häufig von der Primärlokalisation des Tumors ab [39, 40].

Abdominelle Tumoren präsentieren sich in den meisten Fällen mit einer unspezifischen Symptomatik wie Bauchumfangsvermehrung, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe oder Völlegefühl. Bei Beteiligung des Zuckermandl-Organ (ein Paar embryonaler Organe in der Nähe der Aortenbifurkation, die bis kurz nach der Geburt vorhanden sind), können Symptome wie Harnabflussstörungen bestehen.

Große abdominelle Tumore können den venösen oder lymphatischen Abfluss vermindern, was zu Ödemen der unteren Extremitäten, sowie Skrotalödemen führen kann [41].

Neuroblastome im oberen Thoraxbereich, bei denen es zu einer Affektion des Ganglion Stellatum kommen kann, können ein Horner-Syndrom mit der typischen Trias aus Ptosis, Myosis und Enopthalmus hervorrufen [41, 42]. Durch eine Kompression der V. cava superior kann es durch große Raumforderungen zu einer oberen Einflusstauung kommen [41]. Paravertebrale Primärtumore sind in der Lage, durch die Neuroforamina in den Wirbelkanal einzudringen und dort einen Sanduhr tumor zu bilden. Bei der sich daraus ergebenden Rückenmarkskompression handelt es sich um einen onkologischen Notfall, einhergehend mit Schmerzen, motorischen/sensorischen Defiziten (bis hin zur Paraplegie), oder Blasen-/Mastdarmstörungen [41]. Manche Tumore infiltrieren periorbital und können dadurch zu Symptomen, wie Proptosis und periorbitalen Ekchymosen führen. Diese so genannten Brillenhämatome treten nahezu ausschließlich bei metastasierten Neuroblastomen auf [41, 43].

Eine arterielle Hypertension kann durch erhöhte Katecholaminkonzentrationen im Serum, oder auch durch renovaskuläre Kompression entstehen [44]. Metastasen breiten sich hämatogen und lymphogen aus. Hämatogene Metastasen finden sich typischerweise in Knochen und Knochenmark. Weitere Organe sind Haut und Leber. Patienten mit metastasiertem Tumor zeigen häufig

zusätzlich Allgemeinsymptome wie Leistungsminderung, Fieber und Blässe. Knochenschmerzen können eine Folge der Metastasierung in Knochen und Knochenmark sein. Neuroblastome metastasieren auch in Lunge oder Hirnparenchym. Dies geschieht jedoch meist erst in der Rezidivsituation [41]. Paraneoplastische Symptome werden ebenfalls beschrieben. Hierzu gehört das Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom (OMAS). Es tritt in 2-3% der Fälle auf und ist durch Ataxie, schnelle unwillkürliche Augenbewegungen (Opsoklonus) und Muskelzuckungen (Myoklonus) gekennzeichnet [45]. Ein weiteres paraneoplastisches Syndrom ist das Vasoaktive-intestinale-Peptid-Syndrom (VIP-Syndrom). Es ist durch wässrige Diarrhöen gekennzeichnet und, wie auch das OMAS, mit einer besseren Prognose assoziiert [46].

1.8 Diagnostik und Screening

Die Diagnostik des Neuroblastoms umfasst neben der klinischen Untersuchung auch bildgebende, histopathologische und labortechnische Methoden, welche bei Verdacht zur Stadieneinteilung oder zur Verlaufskontrolle zum Einsatz kommen.

Generell gilt: Vor Therapiebeginn ist eine histopathologische, inklusive immunhistochemische Diagnosesicherung, wichtig [47].

1.8.1 Basisdiagnostik

Die grundlegende Diagnostik bei Verdacht auf ein Neuroblastom besteht aus einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, der initialen Bildgebung und dem Nachweis von Tumormarkern (NSE, Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure).

1.8.2 Labordiagnostik

Wichtige spezifische Tumormarker des Neuroblastoms sind die Katecholaminmetaboliten Homovanillinsäure (HVA) sowie Vanillinmandelsäure (VMA), welche bei über 90% der Tumorpatienten in erhöhter Konzentration ausgeschieden werden [48]. Sie sind im Urin nachweisbar und werden sowohl für die Diagnose als auch als Verlaufsparemeter bestimmt [49]. Standardmäßig

wird für die Messung ein 24-Stunden Sammelurin verwendet [49]. Da dies im pädiatrischen Setting nicht immer möglich ist, kann die Bestimmung der Metabolite auch im angesäuerten Spontanurin vorgenommen werden [50]. Neuronspezifische Enolase (NSE), Laktatdehydrogenase (LDH) sowie Ferritin stellen Tumormarker des Neuroblastoms dar. LDH und Ferritin gelten als unspezifisch. Erhöhte Werte dieser Marker korrelieren jedoch mit fortgeschrittenen Tumorstadien und einer schlechteren Prognose [9]. Die Serum NSE hingegen spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Neuroblastomen [51].

1.8.3 Bildgebende Verfahren

Die sonographische Untersuchung ist für gewöhnlich die primär durchgeführte bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf ein Neuroblastom, bzw. zur Abklärung von abdominellen Raumforderungen [52].

Die mIBG-Szintigraphie gilt als aktueller Goldstandard in der erweiterten bildgebenden Primär- und Verlaufs-Diagnostik, wenn auch das Ganzkörper MRT mit Diffusionsbildgebung in Studien eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität aufweist [53].

Da das Neuroblastom ein katecholaminproduzierender Tumor ist, besitzt es die Fähigkeit zur Aufnahme des Katecholaminanalogons Metajodbenzylguanidin (123-I-mIBG). Über 90% der Neuroblastome reichern 123-I-mIBG an [54, 55]. Das Radiopharmakon mIBG wird hierfür mit Iod-Radioisotopen markiert und kann als so genannter SPECT-Tracer mittels Gammakamera detektiert werden.

Ein mIBG-Scan kann das Vorhandensein, die Anzahl sowie die Lage des Primärtumors sowie metastasierter Läsionen aufzeigen und somit einen wichtigen Beitrag zum Staging des Neuroblastoms leisten [55]. Etwa 10% der Neuroblastome nehmen den Marker nicht oder nur in geringen Mengen auf. In diesen Fällen kann die Bildgebung mittels FDG-PET oder einer Technetium-Knochenszintigraphie erfolgen [56]. Außerdem ist es möglich das Ansprechen der Läsionen auf die durchgeführte Therapie durch die mIBG-Bildgebung im Verlauf zu beurteilen [55].

Das MRT ist eine weitere Methode für die Diagnostik des Primärtumors, der

Ermittlung des Resektionsstatus, sowie zur Beurteilung des Behandlungserfolgs [52, 57, 58]. Durch Ganzkörper-MRT mit Diffusions-Bildgebung ist es möglich, alle Tumorlokalisationen zu erfassen. Sie kommt zur Tumorsuche oder bei fortgeschrittenen Stadien zum Einsatz und weist eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Bewertung von Metastasen im Knochenmark auf [59, 60].

Zur besseren Auswertung der Bildgebung wurden verschiedene quantitative Scoring-Systeme entwickelt. Hier gehört z.B. der Curie-Score, welcher sich durch seine einfache Anwendbarkeit, sowie der geringen Ergebnisvariabilität zwischen den Anwendern auszeichnet. Hierfür wird der Körper in 10 Segmente eingeteilt (neun Skelett-Segmente, ein Weichteilsegment). Diese Segmente erhalten je nach aufgenommener Menge an mIBG 0 bis 3 Punkte. Der Curie-Score ergibt sich aus der Summe all dieser Segmente [56]. Ein weiterer etablierter Score ist der SIOPEN Score, welcher den Körper in 12 anatomische Regionen unterteilt und die mIBG-Aufnahme auf einer Skala von 0-6 einstuft. Somit ist ein Maximalwert von 72 Punkten erreichbar [61].

1.8.4 Histopathologische Diagnostik

Der Tumor wird, wie bereits beschrieben, nach der International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) histologisch eingeteilt [28]. Zudem werden im weiteren Verlauf anhand von Probenmaterial, die genannten zytogenetischen Veränderungen, wie eine N-MYC-Amplifikation, ein Verlust des kurzen Arms von Chromosom 1, ein Verlust des langen Arms von Chromosom 11 oder ein Gewinn auf Chromosom 17q erfasst [62]. Die Analyse molekularer Marker nimmt im Rahmen der zielgerichteten Therapie stetig an Bedeutung zu.

Im Rahmen neuerer Studien werden die Analysen anhand von weniger invasiven Flüssigbiopsien durchgeführt [63, 64].

1.8.5 Knochenmark

Die morphologische Untersuchung des Knochenmarks gehört zur Standarddiagnostik des Neuroblastoms. Anhand von Knochenmark-Aspiraten und Stanzbiopsien können bei 71% der Stadium 4 (M) Tumoren Metastasen detektiert werden [65]. Da es sich um fokale Geschehen handelt, ist es essenziell, sowohl Aspiarte als auch zwei Trepanationsbiopsien an verschiedenen Stellen

zu entnehmen. Die hinteren Beckenkämme werden hierfür primär empfohlen [66]. Die Beurteilung der Proben erfolgt sowohl mikroskopisch, als auch durch immunzytochemische Anfärbung mit Anti-GD2-Antikörpern, sowie der quantitativen-reversen-Transkriptase-PCR [67].

1.8.6 Screening

Eine generelle Screening Untersuchung von 1-jährigen Kindern wurde in Deutschland zwischen 1995 und 2000 praktiziert. Untersucht wurde die Katecholaminmetaboliten Homovanillinsäure (HVA) und Vanillinmandelsäure (VMA) im Urin. Jedoch zeigte sich im Laufe dieser Jahre, dass die Mortalität und die Inzidenz metastasierter Erkrankungen dadurch nicht gesunken ist. Dies liegt darin begründet, dass in erster Linie Neuroblastome mit niedrigem Risikoprofil detektiert wurden, welche eventuell nie klinisch auffällig geworden wären, oder sogar eine spontane Regression erfahren hätten. Aufgrund der Überdiagnostik wurde das Screening nach kurzer Zeit wieder eingestellt [11].

1.9 Therapie

1.9.1 Allgemeines

Entsprechend dem klinischen Stadium und/oder genetischer Risikofaktoren erfolgt eine risikoadaptierte Therapie. Während bei lokalisierten Stadien und differenzierten Tumoren eine watch-and-wait Strategie verfolgt werden kann, ist eine Heilung metastasierter und/oder N-MYC amplifizierter Tumoren nur durch intensive multimodale Therapieregime möglich. Die Therapie erfolgt nahezu ausschließlich im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien. Hierzu gehören die Neuroblastomstudien der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) NB90, NB97, sowie NB2004, welche seit dem 31.12.2016 geschlossen ist. Seit dem 01.01.2017 werden die Daten der deutschen Patienten mit neuroblastischen Tumoren im Neuroblastomregister NB2016 gesammelt. Die Therapie erfolgt entsprechend der aktuell gültigen Guidelines [36]. Die Patienten dieser Studie wurden ausschließlich im Rahmen der NB90- oder NB97-Studie therapiert. Da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf Hochrisiko-Neuroblastome bezieht, wird im Folgenden primär die Therapie des Hochrisikoarms genauer beschrieben.

Grundsätzlich erfolgt nach histologischer Diagnosesicherung eine intensive Induktionschemotherapie. Eine primäre Resektion des Tumors kommt nur dann infrage, wenn das Risiko vertretbar ist. Eine Resektion ist ansonsten erst im Rahmen der Induktionschemotherapie (s.u.) vorgesehen. Im weiteren Verlauf folgt eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT), sowie eine Postkonsolidierungstherapie [32]. Eine mIBG-Therapie kann gegebenenfalls mit der Hochdosischemotherapie kombiniert werden [68]. Im Folgenden wird auf die einzelnen Therapiebausteine genauer eingegangen.

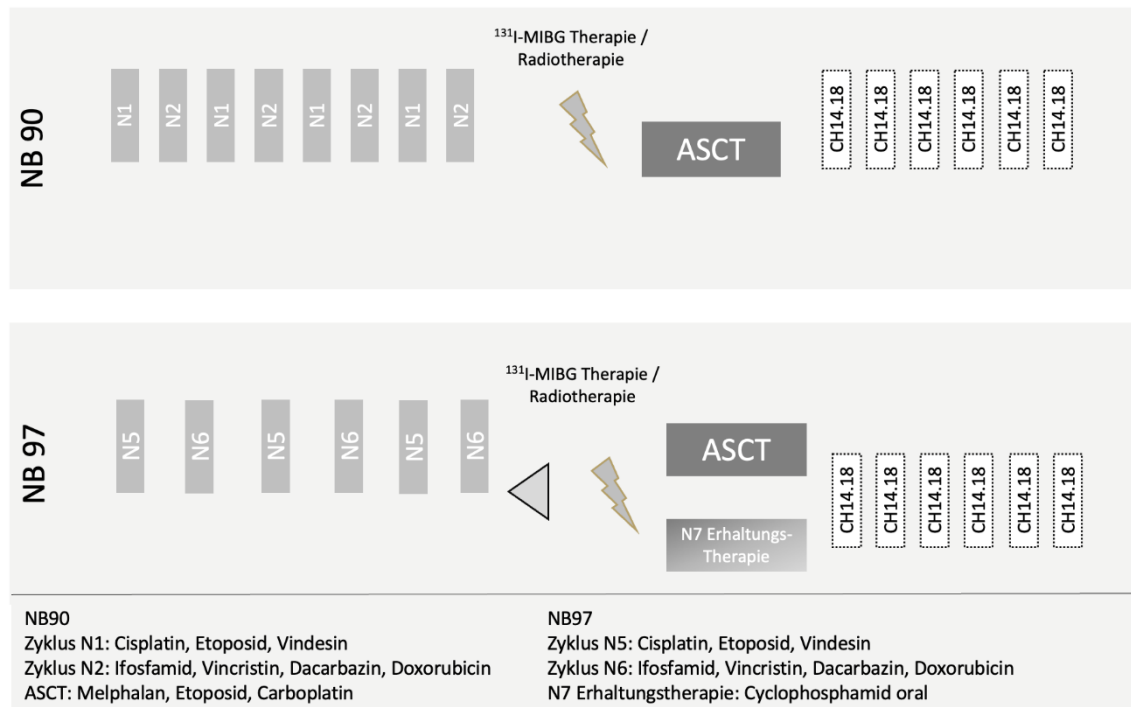


Abbildung 1.1 Schematische Darstellung der Hochrisiko-Therapie von Neuroblastomen aus den Studien NB90 u. NB97

1.9.2 Induktionschemotherapie

Im Hochrisikozweig der NB90 Studie erhielten die Patienten acht alternierende Blöcke N1 (Cisplatin (40mg/m²), Etoposid (125mg/m²) und Vindesin (3mg/m²)) und N2 (Ifosfamid (1,5g/m²), Vincristin (1,5mg/m²), Dacarbazin (200mg/m²), Doxorubicin (30mg/m²)) (Abb. 1.1). Der Zeitabstand ist mit 4 Wochen vorgegeben. Falls möglich, kann und sollte der Regelaabstand jedoch verkürzt werden [69].

Bei etwa 9% der Hochrisiko-Patienten der NB90 Studie konnte der Grund für den Tod auf die Chemotherapie zurückgeführt werden. Um die Chemotherapie bedingte Toxizität (Knochenmarktoxizität, neutropenisches Fieber) und Letalität zu verringern, wurde in der NB97-Studie die Gesamtzahl der Blöcke vermindert, sowie die Dosis von Etoposid um 25% reduziert.

In Rahmen der NB97 Studie erhielten die Patienten somit sechs abwechselnde Blöcke N5 (Cisplatin (40mg/m²), Etoposid (100mg/m²) und Vindesin (3mg/m²)) und N6 (Ifosfamid (1,5g/m²), Vincristin (1,5mg/m²), Dacarbazin (200mg/m²), Doxorubicin (30mg/m²)) mit einem vorgegebenen Zeitabstand von 3 Wochen

(Abb. 1.1) [35, 70]. Des Weiteren ist in NB97 die Gabe von G-CSF zwischen jedem Chemotherapie-Block vorgesehen, wohingegen in der NB90 Studie, aufgrund fehlender Erfahrungen darauf verzichtet wurde [35, 69]. Die Toxizität der Induktionschemotherapie konnte durch den koloniestimulierenden Faktor weiter verringert werden [71].

1.9.3 Operation

Das Ziel der ersten Operation ist in NB90 und NB97 ähnlich definiert. Neben der bioptischen Diagnosesicherung und Materialgewinnung für die Mikrobiologie, sowie zur Bestimmung von molekularen Markern wie N-MYC, ist eine Resektion des Primärtumors anzustreben, sofern dies nicht zu einem erhöhten intraoperativen Risiko für den Patienten führt. Ist eine totale Resektion nicht möglich, dient der primäre Eingriff der Gewinnung des Probenmaterials. Eine subtotale Resektion ist zu diesem Zeitpunkt nicht vorgesehen [35, 69]. Das wichtigste Ziel von NB97 war es, die therapiebedingte Letalität zu reduzieren und mehr Organe (v.a. die Nieren) zu erhalten. Eine Nephrektomie bei Erstoperation gilt als nicht akzeptabel, musste jedoch aufgrund von intraoperativen Komplikationen im Rahmen der NB90 Studie regelmäßig durchgeführt werden [35].

Bei radiologisch nachweisbarem Resttumor nach primärer OP, sowie begonnener Induktionschemotherapie, erfolgt ein zweiter Eingriff. Zusätzlich sollte mindestens eine subtotale, besser jedoch eine radikale Tumorentfernung stattfinden. Der Zeitpunkt der zweiten OP ist variabel. Sie findet jedoch in der Regel nach dem viertem Chemotherapie-Block, spätestens jedoch nach dem achten (NB90) bzw. sechsten (NB97) Block statt [35, 69].

1.9.4 Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Im Anschluss an die Operation, sollte bei allen Hochrisiko-patienten eine Hochdosischemotherapie durchgeführt werden. Dieses Vorgehen konnte im Rahmen von mehreren randomisierten Studien bestätigt werden [36]. Da es hierbei zu einer starken Myelosuppression kommt, erfolgt eine Rückgabe autologer Stammzellen, die während der Induktionschemotherapie gesammelt werden [70]. In der Neuroblastomstudie NB97 kam hierfür eine Kombination aus Melphalan (45mg/m^2), Etoposid (40mg/m^2) und Carboplatin (500mg/m^2) (MEC) in einem randomisierten Behandlungsarm zum Einsatz. Sie stand einer Erhaltungskemotherapie mit Cyclophosphamid, verteilt auf vier Blöcke, gegenüber [72]. Die Randomisierung wurde zum 01.11.2002 im Rahmen der NB97 Studie zugunsten der Hochdosischemotherapie mit ASCT geschlossen [35].

Auch in der Studie NB90 wurde die Kombination aus Melphalan (30mg/m^2), Etoposid (50mg/m^2) und Carboplatin (500mg/m^2) in ähnlicher Dosierung verwendet und der Erhaltungstherapie bzw. Dauertherapie mit 2 alternierenden Zyklen D1 (Melphalan, Etoposid) und D2 (Vincristin, Carboplatin) gegenübergestellt. Jedoch wurde auch die Dauertherapie von NB90 frühzeitig eingestellt, da es zu einer signifikanten Häufung von Sekundärmalignomen (u.a. akute myeloische Leukämien) kam. Die protrahierte Gabe von Etoposid wurde als mögliche Ursache vermutet [35, 69].

Die aktuelle Behandlungsempfehlung sieht eine Kombination aus Busulfan (altersabhängig zwischen $0,8\text{--}1,2\text{mg/kgKG}$) und Melphalan (140mg/m^2) vor. Sie gelten der Kombination aus Melphalan, Etoposid und Carboplatin (MEC) überlegen [36]. Schwere Infektionen, längere Fieberdauer, eine längere Gabe von Antibiotika, sowie akute Organtoxizität traten in der MEC-Kombination häufiger auf [73].

Die Gewinnung der Stammzellen zur Kryokonservierung unterscheidet sich in den Neuroblastomstudien. In der NB90 Studie wurde eine Entnahme durch Punktion der Beckenkämme empfohlen, da man bei einer Separation aus dem peripheren Blut nicht von Tumorzellfreiheit ausgehen konnte. Eine CD34-positive

Selektion erfolgte nicht [69]. Seit der Studie NB97 hingegen wird eine Sammlung der Stammzellen aus dem peripheren Blut empfohlen [35]. Um genug Stammzellen zur peripheren Entnahme aus dem Knochenmark auszuschwemmen, wurde zuvor G-CSF verabreicht. Die entnommenen Zellen wurden anschließend mittels CD34-positiver Selektion angereichert [35, 72]. Zur Reinfusion wurden mindestens 1×10^6 – 2×10^6 CD34-positiven Zellen pro kg Körpergewicht empfohlen [70]. Zum Entnahmezeitpunkt sollte das Knochenmark bereits frei von Tumorzellen sein. Dies bedeutet, dass keine oder nur minimale Reste in der zytologischen und immunologischen Analyse mittels Anti-GD2 zu finden sein sollten [69, 70]. Inwiefern die CD34-Selektion, die auch als Purging bezeichnet wird, einen Vorteil bringt, ist bis heute nicht abschließend geklärt. Eine randomisierte Phase-III Studie der Children Oncology Group (COG) konnte zuletzt keinen Vorteil gegenüber nicht selektierten Transplantaten zeigen. So waren sowohl das EFS, als auch das OS in beiden Gruppen vergleichbar [74].

1.9.5 mIBG-Therapie

Die mIBG-Therapie ist für Neuroblastompatienten mit mIBG-positiver Resterkrankung nach Induktionschemotherapie und Tumorresektion eine weitere Therapieoption. Sie sollte zwischen der Induktionschemotherapie und vor der myeloablativen Chemotherapie mit ASCT stattfinden, da die Knochenmarktoxizität von mIBG eine Rekonstitution des Knochenmarks erforderlich machen kann [35, 36, 69]. Für die Therapie wird das radioaktive Nuklid ^{131}I -mIBG (^{131}I -Iod-markiertes Metaiodbenzylguanidin) verwendet. Es ist ein Norepinephrinanalogon und kann mittels Norepinephrintransporter (NET), welcher von etwa 90% der Neuroblastompatienten auf der Tumorzelloberfläche exprimiert wird, aufgenommen werden. Umgebende Tumorzellen werden durch die abgegebene Strahlung selektiv geschädigt [36, 75]. Freies ^{131}I kann von der Schilddrüse aufgenommen werden und durch Bestrahlung zu einer Hypothyreose führen. Um dem entgegenzuwirken, wird die orale Gabe von Kaliumiodid empfohlen [76].

Aufgrund der Umstellung der Hochdosischemotherapeutika von MEC auf Busulfan/Melphalan, hat sich das Zeitintervall zwischen mIBG-Therapie und

Hochdosischemotherapie geändert. In den Neuroblastomstudien NB90/NB97, in welchen die Kombination aus Melphalan, Etoposid und Carboplatin verabreicht wurde, sollte ein Abstand von 7-10 Tagen zwischen der intravenösen Gabe von ^{131}I -mIBG und dem Beginn der Hochdosischemotherapie eingehalten werden [35, 69]. Da sowohl Busulfan, als auch ^{131}I -mIBG zur einer Lebervenenverschluss-Krankheit (VOD) führen können, ist heute ein Abstand von 6-8 Wochen zwischen den Therapien vorgegeben, um entsprechende Komplikationen zu verhindern [75].

1.9.6 Radiotherapie

Neben der internen Bestrahlung mit mIBG wird auch eine externe Bestrahlung der Primärtumorregion empfohlen. Diese sollte nach der GPOH als EBRT (External Beam Radiation Therapy) im Anschluss an die myeloablative Chemotherapie mit ASCT erfolgen. [36].

Zu einer vorherigen Hochdosischemotherapie sollte ein Abstand von 6 Wochen eingehalten werden [32]. Die Gründe hierfür sind dieselben, wie bereits bei der zuvor beschriebenen mIBG-Therapie.

Die gesamte Strahlendosis beträgt 36-40Gy und wird in tägliche Dosierungen von 1,5-2Gy fraktioniert. Abweichungen hiervon ergeben sich aus dem Alter der Patienten, dem bestrahlten Volumen, sowie der Toleranzdosis der umliegenden Organe [36].

Im Rahmen der NB90 Studie lag der Bestrahlungszeitpunkt bei den ASCT-Patienten (Megatherapiearm) 2,5-3 Wochen vor der chemotherapeutischen Konditionierung. Patienten des zweiten Behandlungsarms erhielten die Strahlenbehandlung mit Beginn der Dauertherapie [69].

In NB97 sollte die Strahlentherapie im Megatherapiearm kurz vor oder kurz nach der Hochdosischemotherapie mit ASCT durchgeführt werden, wobei der Zeitpunkt danach zuverlässiger Interaktionen zwischen den Therapien vermieden (z.B. VOD) [35].

Eine Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen oder osteomedullären Metastasen hat sich in bisherigen Studien nicht als vorteilsbringend erwiesen.

Um hierzu weitere Aussagen treffen zu können, müssen jedoch noch systematische prospektive Studien durchgeführt werden [32].

1.9.7 Postkonsolidierungstherapie

Ursprünglich galt die Applikation von 13-cis-Retinsäure als Standard in der Postkonsolidierungstherapie des Neuroblastoms. Die Kombination aus Dinutuximab, IL2, GM-CSF und 13-Cis-Retinsäure war der Monotherapie jedoch deutlich überlegen [77].

Aktueller Therapiestandard in Deutschland ist die immuntherapeutische Behandlung mit dem chimären monoklonalen Antikörper ch14.18/CHO (Dinutuximab beta) [36]. Eine detaillierte Ausführung zur Antikörpertherapie und deren Entwicklung findet sich im nachfolgenden Kapitel 1.10.

1.10 Antikörpertherapie

1.10.1 Oberflächenmarker GD2

GD2 ist ein Disialogangliosid, bestehend aus einem Glykosphingolipid und 2 N-Acetylneuraminsäure-Molekülen (NANA, Sialinsäure) [78]. Zur Synthese werden zunächst Monosaccharide an das Ceramid gebunden, wodurch Lactosylceramid entsteht. Hieran binden wiederum Sialinsäurereste (N-Acetylneuraminsäure; NANA). Das GD2-Molekül wird schließlich durch die Verknüpfung mit N-Acetylgalactosamin (Gal-NAc) vervollständigt [79].

Pränatal wird das Carbohydratantigen GD2 auf neuronalen Stammzellen, mesenchymalen Stammzellen, sowie sympathoadrenergen Progenitorzellen exprimiert. Postnatal beschränkt sich das physiologische Vorkommen auf die Oberflächen von Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems, sowie Melanozyten [79]. Auch wenn man davon ausgeht, dass GD2 eine wichtige Rolle in der Instandhaltung von Nervengewebe spielt, ist dessen Funktion bis heute noch nicht vollständig geklärt [80-82].

Neben der physiologischen Exprimierung des Oberflächenmarkers, kommt GD2 auch auf einer Vielzahl von embryonalen Tumoren vor. Hierzu gehören vor allem Neuroblastome, Hirn-Tumoren, Retinoblastome, Ewing-Sarkome, oder

Rhabdomyosarkome.

Über die aktivierende Phosphorylierung der „focal adhesion kinase“ (FAK) oder der „Lyn-kinase“ ist GD2 maßgeblich an der gesteigerten Zell-Migration, -Invasion und -Motilität im Neuroblastom beteiligt [79].

Aufgrund der deutlich höheren Dichte auf der Zelloberfläche von Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen, kann das Molekül hervorragend als Tumormarker, sowie als Target-Antigen zur spezifischen Immuntherapie genutzt werden [79]. Die Antigendichte liegt bei etwa 10^7 GD2-Moleküle/Zelle [83].

Anhand verschiedener Kriterien, wie der therapeutischen Funktion, Onkogenität, Immunogenität oder dem prozentualen Anteil der Marker-positiven Zellen, wurde GD2 durch das „National Cancer Institute“ (NCI) in einem Review von 2009 auf Rang 12 der wichtigsten Krebsantigene platziert [84].

1.10.2 ch14.18

Nachdem das Oberflächenmolekül GD2 als ideales Target für die Immuntherapie identifiziert worden war, versuchte man einen Antikörper zu entwickeln, welcher sich diese Überexpression des Antigens zunutze macht. Ein erfolgsversprechender Ansatz lieferte der murine monoklonale Antikörper 14G2a. Die Anwendung ging jedoch mit einigen Problemen einher. In den meisten Fällen kam es zu einer Abwehrreaktion des Körpers gegen den Antikörper und es bildeten sich so genannte HAMA's (Human-anti-mouse-antibodys). Dies wiederum führte zu einer schnelleren Eliminierung und somit zu einer kürzeren Halbwertszeit des Antikörpers.

Des Weiteren besitzt der F_c -Teil eines murinen Antikörpers eine geringere Potenz in der Aktivierung des Komplementsystem, sowie von menschlichen Effektorzellen (z.B. Granulozyten oder Natürliche Killerzellen), was in einer geringeren Tumorzelllyse resultiert [85, 86].

Aufgrund dieser Problematik galt es den Antikörper weiterzuentwickeln, damit er in der Lage war, eine Immunreaktion des Körpers zu verhindern.

Dinutuximab (ch14.18/SP2.0) ist ein Antikörper, der dieses Kriterium weitestgehend erfüllt.

Die Patienten dieser Studie wurden mit ch14.18/SP2.0 behandelt. Die F_{ab} -Region des Antikörpers stammt aus den Genen des murinen Antikörpers 14G2a. Sie

codieren für die V-Region. Die Reproduktion findet in murinen Myelomzellen statt [80, 85].

Die stabile F_c-Region des Antikörpers ch14.18/SP2.0 wird durch eine humanes Immunglobulin der Klasse IgG1 gebildet. Aufgrund der humanen Abstammung des F_c-Teils, wird ch14.18 nicht mehr als körperfremd erkannt und löst keine, bzw. lediglich eine geringe Immunreaktion aus. [87] Die mittlere Halbwertszeit konnte von 42h auf 7,5d gesteigert werden [88, 89].

Die Bindung des Antikörpers an GD2 erfolgt über die „Complementary Determining Region“ (CDR), welche über die positiven Aminosäuren Arginin, Lysin und Histidin eine Bindung eingeht mit den negativ geladenen Sialinsäuremolekülen des Antigens [90]. Der chimäre Antikörper bindet hochspezifisch an das Gangliosid GD2 und nicht etwa an Vorläufermoleküle oder Metabolite (z.B. GM₃, GD₃, GD_{1b}) [91].

Durch die Bindung des Antikörpers an das Antigen kommt es auf zwei Arten zur Tumorzelllyse.

Erstere ist die Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Dabei binden natürliche Killerzellen (NK-Zellen) mit einem FcγRIIIA- Rezeptor (CD16) an den konstanten F_c-Teil von ch14.18. Dadurch sendet die NK-Zelle proinflammatorische Zytokine aus, wie INFγ. Außerdem kommt es zur Freisetzung von Perforinen und Granzymen, welche zur direkten Zelllyse beitragen [92].

Bei der komplementabhängigen Zytolyse (Complement dependent cytotoxicity, CDC) sind hingegen keine Effektorzellen beteiligt. Über den klassischen Weg, mittels Bindung des C1 Komplexes an die Antikörper, kommt es zur Aktivierung der Komplementkaskade und schließlich zur Bildung eines Membranangriffskomplex, der für die Tumorzelllyse verantwortlich ist [93].

In Europa kommt heute der Antikörper ch14.18/CHO („Dinutuximab Beta“) zum Einsatz. Es handelt sich um einen chimären monoklonalen Antikörper, dessen F_{ab}-Region in chinesischen Hamstero-Var-Zellen (CHO) hergestellt wird [94].

1.10.3 Klinische Studien und Zulassung

Die erste Phase I Studie zum Antikörper ch14.18 wurde bereits 1995 veröffentlicht [87].

2001 führte die COG (Children's Oncology Group) die erste Phase III Studie durch [95]. Die Ergebnisse der Studie legten die Grundsteine für die Zulassung von Dinutuximab durch die FDA in den USA im Jahr 2015 [96].

In Deutschland wurde der Antikörper ch14.18 von der GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) erstmals in der Neuroblastomstudie NB90 in das Behandlungsprotokoll mit aufgenommen [69].

2015 erfolgte auch in Europa durch die EMA (European Medicines Agency) die Zulassung von ch14.18/SP2.0 (Dinutuximab) unter dem Medikamentennamen Unituxin.

Ein Antrag auf Widerruf vom Zulassungsinhaber sorgte im März 2017 dafür, dass Unituxin vom europäischen Markt genommen wurde. Grund dafür war, dass das Medikament nicht in ausreichender Menge hergestellt werden konnte, um den weltweiten Bedarf zu decken [97].

Daraufhin erhielt am 08.05.2017 der in Europa entwickelte Antikörper ch14.18/CHO (Dinutuximab beta/Qarziba) seine Zulassung [98]. Sie erfolgte „unter außergewöhnlichen Umständen“, da eine Verabreichung von Placebo an Hochrisiko-Patienten nicht ethisch vertretbar war und somit keine umfassende Beurteilung von Qarziba stattfinden konnte [98]. Derzeit wird Qarziba von Recordati vertrieben.

Beide Antikörper zeigten in klinischen Studien dieselbe Wirksamkeit in der Aktivierung der komplementvermittelten Zytolyse (CDC) sowie der Antikörper vermittelten zellulären Zytotoxizität (ADCC) und sind auch pharmakokinetisch nicht verschieden [99]. Ein durch Ladenstein beschriebener Unterschied zwischen den Antikörpern, besteht in der unterschiedlichen Häufung von anaphylaktischen Reaktionen nach der Antikörpergabe. Während bei ch14.18/CHO nur 3% eine anaphylaktische Reaktion zeigten [94], waren es bei ch14.18/SP2.0 in einer vorherigen Studie 25-26% [77]. Ein Grund hierfür könnte unter anderem der sein, dass es bei der Produktion von Dinutuximab beta in Hamsteroovarienzellen, im Gegensatz zur Produktion von Dinutuximab in murinen

Myelomzellen, zu keiner Glykosylierung mit Galaktose- α -1,3-Galaktose (α -Gal) kommt. α -Gal ist das häufigste Kohlenhydrat auf Zellen von nicht-Primaten Säugetieren, weshalb anti- α -Gal-Antikörper die häufigsten natürlich vorkommenden Antikörper des Menschen sind. Vermutlich kommt es dadurch zu einer gesteigerten allergischen Reaktion beim Einsatz von ch14.18/SP2.0 [94]. In den USA gilt die Behandlung aus einer Kombination mit Dinutuximab (ch14.18/SP2.0), Interleukin 2 (IL2), GM-CSF und Isotretionin als Therapiestandard [36].

Der Einsatz von Dinutuximab beta in Europa wird derzeit in SIOPEN-Neuroblastomstudien fortlaufend geprüft [100]. Ladenstein et al. legte 2018 in einer Studie dar, dass die Kombination des Antikörpers mit dem Zytokin IL2 zu keinem verlängerten Overall-Survival führe und mit einer höheren Toxizität verbunden sei [94]. Hierfür erhielt eine Gruppe die Kombination aus Dinutuximab, orales Isotretionin und subkutanes IL2, die andere eine Zweierkombination aus Dinutuximab und oralem Isotretionin [94].

Da ch14.18 mit der F_{ab}-Region weiterhin einen nicht humanen Bestandteil hat, kommt es hier, wenn auch deutlich geringer ausgeprägt, ebenfalls zur Bildung von „human anti-chimeric antibody“ (HACA) mit entsprechender Immunreaktion und Verkürzung der Halbwertszeit [101]. Daher wurde in den USA 2020 der humanisierte Antikörper Naxitamab (hu3F8) zugelassen. Bei diesem Antikörper sind beide Regionen humanen Ursprungs, was die Immunreaktion vermindern soll [102]. Eine entsprechende Genehmigung in Europa liegt zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch nicht vor.

1.11 Nebenwirkungen der Therapie

1.11.1 Chemotherapeutika

Aufgrund des jungen Alters der Patienten sowie der aggressiven multimodalen Therapien, kann nach der Chemotherapie ein breites Spektrum an ungewollten Arzneimittelwirkungen (UAWs) auftreten. Am häufigsten ist die Hämatotoxizität. Davon abzugrenzen sind nicht hämatotoxische Nebenwirkungen wie z.B. Mukositiden oder Hördefizite [103].

Reversibler Haarverlust, periphere Neuropathien, lokale Hautreaktionen wie Thrombophlebitis, oder Übelkeit und Erbrechen können bei fast allen Chemotherapeutika des Hochrisiko-Therapiearms auftreten [104]. Im Folgenden findet sich eine Darstellung weiterer typischer Nebenwirkungen der, bei unseren Probanden eingesetzten Chemotherapeutika.

Platinderivate:

Zu den Platinverbindungen gehören unter anderem Carboplatin, sowie Cisplatin. Sie greifen in die DNA-Synthese ein, indem sie im Zellkern an die DNA binden. Eine der entscheidenden Nebenwirkungen der Therapie mittels Cisplatin ist die Nephrotoxizität. Durch sie wird die maximale Dosierung des Therapeutikums limitiert [33]. Auch neurologische UAWs können auftreten. Hierzu gehören reversible sensorische periphere Neuropathien mit Hyp- und Parästhesien. Außerdem kann Cisplatin eine, häufig beidseitige, irreversible Hochtonschwerhörigkeit durch Zerstörung von Haarzellen des Innenohrs auslösen. Bereits Dosierungen von $>100\text{mg/m}^2$ können zu einer Hörstörung im mittleren Frequenzbereich führen. Bei Dosierungen von $>400\text{mg/m}^2$ tritt bei $>50\%$ ein permanenter Hörverlust auf, weshalb viele Patienten auf Hörgeräte angewiesen sind [105, 106]. 3-4 Wochen nach der Gabe von Carboplatin kommt es häufig zum verzögerten Abfall der Thrombozyten- und Granulozytenkonzentrationen. Daher sind die Mindestpausen zwischen den Chemotherapieblöcken einzuhalten [33, 107].

Oxazaphosphorine:

Cyclophosphamid und Ifosfamid gehören zur Gruppe der Oxazaphosphorine. Hohe Dosierungen von Cyclophosphamid wirken kardiotoxisch und führen zu einer Kardiomyopathie, was jedoch eher selten der Fall ist [108]. Eine häufigere Nebenwirkung ist die hämorrhagische Zystitis, da ein Metabolit des Therapeutikums stark schleimhautschädigend wirkt [109]. Außerdem können sowohl Spermatogenese als auch die Funktion der Ovarien gestört werden. Diese gonadotoxische UAW kann zu einer temporären Unfruchtbarkeit führen [33].

Es konnte gezeigt werden, dass Cyclophosphamid zu einem gesteigerten Risiko für sekundäre Krebserkrankungen führt. Hiervon betroffen ist unter anderem die Harnblase, die Haut, sowie das hämatopoetische System. Es zeigte sich ein 1,6-2,4-fach gesteigertes Gesamtrisiko für eine maligne Erkrankung, abhängig von Dosierung und Nachbeobachtungszeit [110].

Das Nebenwirkungsspektrum von Ifosfamid ist vergleichbar mit dem von Cyclophosphamid. Zusätzlich kommt es jedoch in einigen Fällen zu einem renalen Fanconi-Syndrom mit Glucosurie, Proteinurie, sowie Bicarbonat- und Phosphatverlust. Die Kombination mit anderen nephrotoxischen Substanzen steigert das Risiko für diese UAW [111].

Auch eine Enzephalopathie mit Krampfanfällen, Bewusstseinsstörungen und Koma kann als akute Folge der Therapie auftreten [33].

Vinkaalkaloide:

Zu den in der Therapie eingesetzten Vinkaalkaloiden gehören Vincristin und Vindesin. Sie binden intrazellulär an Tubulin und hemmen hierdurch die Mitose. Die dosislimitierende UAW von Vincristin ist die Neurotoxizität. Sie wird vermittelt durch eine Axonschädigung und führt zu Symptomen wie einer peripheren Polyneuropathie, Schwächung von Muskeleigenreflexen, Hirnnervenausfällen, sowie ggf. Obstipationen aufgrund von Störungen des autonomen Nervensystems. Diese Symptome sind häufig, aber nicht immer reversibel. Zudem führt Vincristin lediglich zu einer schwachen Myelosuppression [33, 112]. Vindesin ist häufig mit einer Myelosuppression sowie Neurotoxizität verbunden. Eine Leukopenie ist dabei die häufigste dosislimitierende Nebenwirkung und tritt

bei bis zu 50% der Patienten auf. Die neurologischen Ausfallerscheinungen ähneln denen von Vincristin [113].

Dacarbazin:

Typische Nebenwirkungen von Dacarbazin sind grippeähnliche Symptome mit Durchfall und Fieber. Des Weiteren kommt es ebenfalls zu einer Myelosuppression mit Anämie und Neutropenie, was auch als Kontrollgröße für die maximale Dosierung dient [114].

Doxorubicin:

Doxorubicin, auch Adriamycin genannt, gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Die Wirkung wird unter anderem über eine DNA-Interkalierung, sowie einer Hemmung der Topoisomerase II vermittelt. Die typischen UAW's von Chemotherapeutika, wie Alopezie, Übelkeit, sowie Myelosuppression finden sich auch hier. Dosislimitierend in der Benutzung von Doxorubicin ist jedoch die Kardiotoxizität [33, 115].

Des Weiteren besitzt Doxorubicin eine gonadotoxische Wirkung, welche unter anderem zu Osteoporose und Infertilität führen kann. Auch wenn sich die Gonadenfunktion bei vielen Patienten nach einiger Zeit erholt, ist die fruchtbare Zeitspannen in vielen Fällen verkürzt. Bei ausbleibender Regeneration ist Unfruchtbarkeit die Folge [116, 117].

Es ist zudem bekannt, dass Anthrazykline eine mögliche Ursache von sekundären malignen Neoplasien (SMN) sind. Akute Myeloische Leukämie (AML), Sarkome und Brustkrebs sind die am häufigsten beschriebenen SMN's in der Literatur [116].

Etoposid:

Etoposid ist ein Epipodophyllotoxin und wirkt ebenfalls über die Hemmung der Topoisomerase II. Die maximale Dosis wird durch die myelosuppressiven Eigenschaften des Therapeutikums definiert.

Neben den oben genannten typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie, kann Etoposid auch eine Ursache für sekundäre maligne Erkrankungen sein. Hierzu gehört vor allem die, mit einer relativ kurzen Latenzzeit auftretende AML. Vor allem Patienten, welche das Medikament über mehrere Zyklen hinweg erhalten, sind besonders gefährdet [118].

Melphalan:

Melphalan ist ein Phenylalanin-Derivat und gehört zur Gruppe der Alkylanzien. Typische Nebenwirkungen sind eine Myelosuppression mit Neutropenie und gegebenenfalls folgender Sepsis, sowie Thrombozytopenie. Weitere Folgen sind orale Mukositis, volumenrelevante gastrointestinale Blutungen, VOD, Niereninsuffizienz, Geschlechtshormonmangel, Übelkeit und Erbrechen sowie Durchfälle [119].

Bisher konnte kein direkter Zusammenhang zwischen einer hochdosierten Melphalantherapie und einer sekundären malignen Erkrankungen (SMD) festgestellt werden [120]. In einer bevölkerungsbasierten Studie aus Schweden wurde zudem gezeigt, dass das Risiko nach Einführung der Hochdosistherapie im Vergleich zu niedriger dosiertem Melphalan nicht erhöht war [121].

1.11.2 Operation

Im Rahmen der Operation kann es zu verschiedenen intra- oder postoperativen Komplikationen kommen. Das Resektionsausmaß scheint hierbei nicht mit deren Auftreten zu korrelieren [122]. Die häufigsten OP-Komplikationen der Stadium 4 Neuroblastome in der NB97 Studie waren Blutungen (6,93%), Nephrektomien (3,93%), Fieber (3,7%), pulmonale Komplikationen (3,7%), renale Komplikationen (2,54%), intestinale Obstruktionen (2,31%), Hypertension (1,85%) und Horner-Syndrom (1,39%) [104]. Diarrhoen treten laut einer Studie nach operativer Entfernung von abdominalen Tumoren in 30% der Fälle auf [123].

1.11.3 Radiotherapie

Akute Nebenwirkungen der externen Strahlentherapie wie Übelkeit, Diarrhoe oder Blutbildveränderungen, welche in ihrer Ausprägung stark von dem bestrahlten Volumen abhängen, können durch geeignete unterstützende Behandlungen oft vermieden werden [104].

Die häufigsten Langzeitfolgen der externen Strahlentherapie betreffen das muskuloskelettale System. Es handelt sich dabei vor allem um Skoliosen, Hyperkyphosen, Hyperlordosen, Knochenhypoplasien und oft damit einhergehendem Kleinwuchs [124, 125]. Sie treten vor allem ab einer Dosisschwelle von >31Gy auf [126].

Weitere Spätfolgen umfassen endokrine Störungen (Hypothyreose, Hypogonadismus), sowie sekundäre Malignome [125].

1.11.4 mIBG-Therapie

Die mIBG-Therapie, im Sinne einer internen Bestrahlung hat ebenfalls eine Reihe ungewollter Wirkungen auf den Körper zur Folge.

Die Aufnahme von ¹³¹I-mIBG in die Tumorzellen kann sowohl zeitgleich mit der Infusion, sowie später während der Isolierung zu einer Ausschüttung von Katecholaminen führen, was zu Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen führen kann [127].

Fieber unbekannter Ursache (FUO), Sepsis oder hepatotoxische Nebenwirkungen sind ebenfalls beschrieben [127].

Auch wenn die interne Strahlentherapie eine Schilddrüsenblockade erfordert, kann diese versagen und zu Schilddrüsendysfunktionen führen. Zu den weiteren Nebenwirkungen zählen Thoraxschmerzen, interstitielle Pneumonie, orale Mukositis und Knochenmarktoxizität [127-129].

Langzeitfolgen können neben einer substitutionspflichtigen Schilddrüsendysfunktion auch sekundäre maligne Neoplasien sein. Fälle von Leukämien, oder anderen sekundären soliden Tumoren, wie Schilddrüsenkarzinome wurden beschrieben [130].

1.11.5 Nebenwirkungen in der Postkonsolidierungsphase

Retinsäure:

Die häufigsten Nebenwirkungen der Retinsäure-Therapie betreffen die Haut. Cheilitis, Mukokutane Xerosis, Konjunktivitis oder Haarverlust können Folgen der Behandlung sein. Schwere Hyperkalzämien, welche mit Muskel- und Gelenkschmerzen einhergehen können, sowie hämatopoetische Nebenwirkungen, wie Thrombozytopenie oder Anämie werden ebenfalls beschrieben [131].

ch14.18:

Handgretinger et al. beschreibt in einer Phase 1 Studie, dass Schmerzen die häufigsten akuten Nebenwirkungen der Antikörpertherapie seien. Weitere Symptome, wie Fieber, allergische Reaktionen (Pruritus, Exantheme, Urtikaria), Optikusatrophie und vorübergehende Pupillotonie, traten ebenfalls auf [87]. Ladenstein et al. veröffentlichte 2018 eine Auflistung der Nebenwirkungen der Immuntherapie mittels Dinutuximab beta (ch14.18/CHO), wie sie in der SIOPEN Phase 3 Studie HR-NBL1 auftraten. Zu den nichthämatologischen Nebenwirkungen gehören unter anderem Fieber, Infektionen, allergische Reaktionen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoen, sowie Obstipation. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die aufgetretenen Nebenwirkungen [94]:

Nebenwirkungen	Auftreten in Prozent
Hämatotoxizität	
Hämoglobinämie	88%
Thrombozytopenie	65%
Granulozytopenie	76%
Leukozytopenie	81%
nicht-hämatotoxische Nebenwirkungen	
Fieber	78%
Infektionen	56%
Allergische Reaktionen	53%
Urtikaria	65%
Kapillar Leck Syndrom	23%
Zytokin-Freisetzungssyndrom	19%
Schmerzen	66%
Übelkeit und Erbrechen	53%
Diarrhoe	50%
Obstipation	41%
Stomatitis	16%
arterielle Hypertonie	11%
arterielle Hypotonie	24%
Kreatinurie	10%
Proteinurie	8%
Hämaturie	9%
zentrale Neurotoxizität	11%
periphere Neurotoxizität	7%
GOT/GPT ↑	63%

Tabelle 1.3 Nebenwirkungen der Immuntherapie mittels ch14.18, SIOPEX Phase 3 Studie HR-NBL1

Eine Kombinationstherapie mit IL-2 geht laut Ergebnissen dieser Studie zudem mit einem vermehrten Auftreten von schwereren Nebenwirkungen einher, als die Gabe von Dinutuximab allein [94].

Auch wenn der Nutzen von ch14.18 bereits in vielen Studien nachgewiesen werden konnte und dieser die akuten Nebenwirkungen überwiegt [95, 132], fehlen bis heute Studien, um mögliche Langzeitfolgen der Therapie ermitteln zu können. Ein Grund hierfür liegt in der Neuheit der Immuntherapie begründet, welche bei der Behandlung von Neuroblastomen eingesetzt wird. Folglich existieren zu wenig aussagekräftige Patientendaten, auf welche zurückgegriffen werden könnte.

1.11.6 Übersicht der Spätfolgen

Neben den akuten Nebenwirkungen werden aktuell in zahlreichen Studien Spätfolgen der Therapien untersucht. Sie wurden in den vorherigen Kapiteln zum Teil erwähnt, sollen in diesem aber nochmals gesondert beleuchtet werden [133, 134].

Eine häufige Spätfolge der Tumorthherapie ist ein Hörverlust, welcher fast ausnahmslos auf den chemotherapeutischen Einsatz von Platinverbindungen wie Cisplatin oder Carboplatin zurückzuführen ist. Bis zu 73% der behandelten Neuroblastompatienten erfahren dabei einen Hochtonhörverlust [6]. Patienten mit einer solchen Hörbehinderung sind oft in ihrer Sprachentwicklung sowie kognitiven Leistung im Vergleich zu Gleichaltrigen beeinträchtigt. Auch die Lebensqualität der Patienten kann dadurch eingeschränkt sein [135]. Weitere Nebenwirkungen von Platinverbindungen sind renale Defizite, wie tubuläre Dysfunktionen, Hypertension, Proteinurie/Hämaturie oder chronisches Nierenversagen [6].

Eine andere große Gruppe an Spätfolgend bilden die endokrinen Erkrankungen. Sie äußern sich vor allem in einer Hypothyreose, Wachstumshormondefizite und somit Minderwuchs, oder Hypogonadismus [134]. Der Hypogonadismus kann sich unter anderem durch einen verzögerten oder fehlenden Eintritt in die Pubertät äußern [136].

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über diese, sowie eine Auswahl weiterer

bisher diagnostizierter Spätfolgen der Hochrisiko-Neuroblastomtherapie und deren zugrundeliegenden Ursachen [134, 136, 137].

Spätfolgen	Mögliche therapeutische Ursache
Hörminderung/Verlust	Einsatz von Platinverbindung wie Cisplatin oder Carboplatin im Rahmen der Chemotherapie. Ototoxische Antibiotika erhöhen das Risiko ebenfalls.
Renale Dysfunktion	Therapie mittels Platinverbindungen (Cisplatin, Carboplatin), Nephrektomie oder Bestrahlung der Niere.
Hypothyreose	MIBG-Szintigraphie, MIBG-Therapie, Ganzkörperbestrahlung.
Wachstumshormondefizit	Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, Ganzkörperbestrahlung.
Hypogonadismus	Alkylanzien, Cisplatin, Bestrahlung der Gonaden.
Pulmonale Erkrankungen	Thorakale Resektionen und Strahlentherapie im Rahmen der Initialbehandlung eines mediastinalen HRNB, sowie Platinverbindungen und Busulfan.
Kardiale Erkrankungen	Bestrahlung von Brustkorb oder oberem Abdomen (Anthrazykline aufgrund niedriger Dosierung eher selten).
Zähne	Bestrahlung des Schädels, Chemotherapie.
Skelettdysplasie	Retinsäure, Bestrahlung von Wirbelsäule oder langen Knochen.
Diabetes Mellitus	Bestrahlung des Abdomens.
Augenerkrankungen (z.B. Katarakt)	Bestrahlung von orbitalen Metastasen.
Leber (z.B. Cholezystolithiasis)	Abdominelle Bestrahlung, Cyclophosphamid.

Tabelle 1.4 Spätfolgen der Immuntherapie

Etwa 2-7% aller überlebenden Hochrisiko-Patienten entwickeln zudem eine sekundäre maligne Neoplasie (SMN) aufgrund der Hochrisiko-Therapie. Hauptverantwortlich hierfür gelten Alkylantien, Topoisomerase-II-Inhibitoren, Platinverbindungen sowie die Strahlen-/mIBG-Therapie. Die häufigsten SMNs bei NB Patienten sind Nierenzellkarzinome, Schilddrüsenkarzinome,

myelodysplastisches Syndrom (MDS), Sarkome und Lymphome [6]. Für gewöhnlich treten hämatologische neoplastische Erkrankungen mit einer geringeren Latenzzeit auf als solide Tumoren [138]. Auch benigne Neoplasien, wie beispielsweise Osteochondrome oder follikuläre noduläre Hyperplasien der Leber kommen bei Überlebenden eines Hochrisiko-Neuroblastoms häufiger vor [137].

1.12 Lebensqualität

1.12.1 Begriffserklärung

Bis heute gibt es keine allgemeingültige Definition des Begriffs „Lebensqualität“. Eine solche einheitliche Definition wird es vermutlich auch nie geben, da es sich um ein sowohl subjektiv als auch objektiv multidimensionales Konstrukt handelt. Dennoch unternehmen Wissenschaftler immer wieder Versuche eine möglichst weitgefasste Begriffserklärung zu formulieren [139].

1993 beschrieb die WHO „Lebensqualität“ als subjektive Beurteilung der eigenen Position im Leben (in Anbetracht des kulturellen Hintergrundes und des vorherrschenden Wertesystems) in Relation zu den eigenen Zielen, Erwartungen und Sorgen. Es ist ein multidimensionales Konzept, welches durch die individuelle physische Gesundheit, psychologisches Befinden, Unabhängigkeit, Sozialleben und Glauben beeinflusst werden kann [140]. Bisher wurden verschiedene Kerndimensionen beschrieben, welche zum gesamtheitlichen Konstrukt „Lebensqualität“ beitragen. Hierzu gehören emotionales Wohlbefinden, soziale Beziehungen, materielles Wohlbefinden, persönliche Entwicklung, physisches Wohlbefinden, Selbstbestimmung, sowie soziale Inklusion und die eigenen Rechte [141]. Um die Lebensqualität messbar zu machen, muss jeder dieser Bereiche durch entsprechende Indikatoren operationalisiert werden [139]. Eine solche operationale Definition gilt anderen Ansätzen als überlegen [142].

1.12.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin

Die Lebensqualität spielte in der Medizin lange Zeit keine Rolle. Erst in den 1970er Jahren wurde der Begriff erstmals in der Medizin verwendet [142]. Heute liegt der Fokus nur noch auf einem Teilbereich der „allgemeinen Lebensqualität“, der so genannten gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Health related quality of life“; HRQoL), welche ihrerseits auch wieder durch ein Konstrukt aus vielen Faktoren gebildet wird und sich damit ebenfalls einer festen Definition entzieht. Sie baut auf die Gesundheitsdefinition der WHO von 1946 auf, welche Gesundheit als einen Zustand physischer, mentaler und sozialer Zufriedenheit und nicht als einfache Abwesenheit von Krankheit postuliert [143, 144]. Die Mehrdimensionalität der HRQoL beinhaltet daher unter anderem physische, psychische und soziale Funktionalität, sowie Rollenzugehörigkeit, generelle Lebenszufriedenheit und die subjektive Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustandes [145].

Eine besonders anschauliche Sichtweise der Dimensionen stammt von Testa und Simonson. Jede Gesundheitsdimension könne sowohl objektiv als auch subjektiv gemessen werden. Die objektive Komponente gibt zwar den tatsächlichen Krankheitszustand an, die subjektive Komponente beschreibt hingegen, wie dieser Krankheitszustand tatsächlich vom jeweiligen Individuum empfunden wird [146].

1.12.3 EORTC-QLQ-C30

Da der Begriff Lebensqualität für jedes Individuum, wie soeben beschrieben, eine eigene Bedeutung hat und sich selbst diese individuelle Bedeutung stetig verändern kann, besteht die große Herausforderung in der Messbarkeit. Ein gängiges Messinstrument hierfür sind Fragebögen, welche vom Patienten selbstständig ausgefüllt werden. In den meisten Fällen versuchen diese anhand einer Likert-Skala die verschiedenen Dimension der Lebensqualität durch so genannte Items abzufragen, um diese später zu einem abschließenden Wert zusammenzufassen, welcher möglichst mit anderen vergleichbar sein sollte. Diese Studie bedient sich hierfür an einem Lebensqualitätsfragebogen, der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) [147].

Der QLQ-C30-Fragebogen hat ein multidimensionales Grundkonzept, ist spezifisch für Krebspatienten, vom Patienten selbstständig auszufüllen und erhebt den Anspruch interkulturell vergleichbar zu sein [148]. Für diese Vergleichbarkeit erfasste Nolte et al. die Lebensqualität von über 1000 Probanden aus Deutschland, um entsprechende Normwerte zu erhalten [149]. Die genaue Beschreibung des Fragebogens, inklusive Aufbau und Auswertung erfolgt im Kapitel 2.3.

1.13 Fragestellung

Wie in der Einleitung beschrieben handelt es sich bei der Immuntherapie mit dem monoklonalen chimären Antikörper ch.14.18 um eine vergleichsweise neue Behandlung. Aufgrund der damit einhergehenden geringeren Anzahl an Patienten, welche die Therapie erhalten haben, gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit der Frage nach möglichen Spätkomplikationen des Antikörpers auseinandersetzen.

Das erste Ziel dieser Arbeit ist demnach die Erfassung physischer Langzeitfolgen von Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom, sowie deren kritischer Beurteilung im Kontext der aktuellen Forschung.

Da es sich bei dieser Arbeit um keine kontrollierte randomisierte Studie handelt, sondern um die deskriptive Aufarbeitung von Patientendaten, ist es schwierig spezifische, durch den Antikörper ausgelöste Langzeitfolgen zu ermitteln. Dennoch soll die Studie dazu dienen, erste Anhaltspunkte für solche Spätfolgen identifizieren zu können. Die erste Fragestellung der Dissertation lässt sich daher folgendermaßen formulieren:

Welche physischen bzw. somatischen Spätfolgen zeigen die Probanden unserer Studie und inwiefern unterscheiden sich diese von Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom aus bisherigen Langzeitnachbeobachtungsstudien?

Neben den physischen Folgen für die ehemaligen Neuroblastompatienten, spielt, wie zuvor beschrieben, auch die psychische Komponente in der heutigen Medizin eine entscheidende Rolle.

Die zweite Frage dieser Arbeit lautet demnach:

Lässt sich ein Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HrQoL) unserer Probanden im Vergleich zur Normbevölkerung feststellen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesgin

In dieser Studie wurden Informationen zu Erkrankung, Diagnostik, Therapie und Verlauf von ehemaligen Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastomen gesammelt und systematisch aufgearbeitet. Außerdem sollen Langzeitsymptomatik und Lebensqualität der Neuroblastompatienten, welche mit dem Antikörper ch14.18/SP2.0 (Dinutuximab) behandelt wurden mittels eines Fragebogens, im Sinne einer prospektiv klinischen Studie, ermittelt werden.

Im ersten Teil des Fragebogens wurde die Lebensqualität mit Hilfe des standardisierten Tests „EORTC-QLQ-C30“ erfragt [147].

Der zweite Teil stellt, nach Organsystemen unterteilt, Fragen zu verschiedenen somatischen Symptomen. Dafür werden neben quantitativen Fragen auch offene Fragen verwendet, um genannte Symptome genauer zu spezifizieren. Neben diesen neu ermittelten Daten wurden bereits vorliegende Daten der Patienten auf unten genannte Charakteristika untersucht.

Ziel der Studie war es die Lebensqualität der Patienten viele Jahre nach deren Behandlung zu ermitteln und mit Referenzwerten aus der Normalbevölkerung zu vergleichen. Des Weiteren wurden die angegebenen Symptome, sowie Charakteristika der Patienten zusammengetragen und deskriptiv ausgewertet. Dem Fragebogen wurde ein Informationsschreiben, sowie eine Einverständniserklärung beigelegt. Ohne die unterschriebene Einverständniserklärung wurden die Fragebögen nicht mit in die Auswertung einbezogen.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 65 Patienten, von denen 33 am Leben sind.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an dieser Studie waren:

1. Erkrankung an einem Neuroblastom Stadium IV oder Stadium III mit N-MYC Amplifikation
2. Therapiealter zwischen 0-18 Jahren
3. Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper ch14.18/SP2.0 im Zeitraum zwischen 1991 bis 2004

Die Ausschlusskriterien waren folgende:

1. Neuroblastomstadium I-III
2. Behandlung außerhalb des genannten Zeitraums
3. Erstmalige Behandlung mit ch14.18/SP2.0 in der Rezidivsituation
4. Behandlung mit einem anderen GD2-Antikörper

Den Patienten wurde im Februar 2021 o.g. Fragebogen per Post zugesendet. Im Vorfeld wurden anhand von archivierten Patientenakten Informationen über die Studienteilnehmer gesammelt und durch kritische Durchsicht verifiziert. Hierzu wurden im ISH der Uniklinik Tübingen die Patientenakten eingesehen, sowie archivierte Akten aus dem Außenarchiv angefordert. Folgende Informationen zu den Probanden und deren Krankheitsverlauf wurden erfasst:

Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnosedatum, Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose, Rezidive und andere „Events“, N-MYC Amplifikation, Knochenmarkmetastasen zum Diagnosezeitpunkt, Lokalisation des Primärtumors, Chemotherapiekonzept, Operation, Bestrahlung, mIBG-Therapie, CD34⁺- Selektion, autologe Stammzelltransplantation, Antikörper-Therapie Beginn/Ende, Antikörper-Dosis, Last-Follow-Up/Tod und Todesursache. Bei fehlenden Angaben wurden die Patienten im Zuge der Fragebogenzusendung darum gebeten, diese zu vervollständigen. Da die Behandlung der Patienten mindestens 16 Jahre zurückliegt, war es schwierig aktuelle Adressdaten zu ermitteln. Schlussendlich konnten wir 25 der

33 Probanden erreichen.

Zur weiteren Vervollständigung von relevanten Informationen zum Krankheitsverlauf, sowie der aktuellen Kontaktdaten, erhielten wir freundliche Unterstützung durch das Kinderkrebsregister in Mainz [150]. Anhand der Daten wurden Kaplan-Meyer-Kurven zu Gesamtüberleben (OS, „Overall-Survival“), sowie zum ereignisfreien Überleben (EFS, „Eventfree-Survival“) erstellt.

2.3 Fragebogen

Der Fragebogen ist in Kapitel 6 im Anhang dargestellt. Zu Anfang werden persönliche Angaben der Patienten erfragt. Auf dieser Seite befindet sich auch nochmals die Datenschutzerklärung die u.a. darüber Auskunft gibt, dass die erste Seite getrennt vom restlichen Fragebogen aufbewahrt wird. Jedem Patienten wird an dieser Stelle zufällig eine Patientennummer zugeteilt, welche auf jeder der folgenden Seiten eingetragen wird, sodass für externe Personen kein Rückschluss auf die Identität der Probanden möglich ist. Nach allgemeinen Fragen zu Alter, Körpergewicht und Größe erfolgt eine kurze Sozialanamnese.

Unter dem Punkt 4. beginnt der eigentliche Fragebogen mit der Ermittlung der Lebensqualität (QoL). Dafür wurde der oben genannte standardisierte Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* verwendet. Nach einer Registrierung stand uns der entsprechende Fragebogen für den akademischen Gebrauch zur Verfügung (EORTC-QLQ-C30; s. Kapitel 2.3.1).

Im letzten und längsten Abschnitt der Befragung werden nach Organsystemen und Krankheitsentitäten gegliederte Symptome abgefragt (2.3.2).

2.3.1 Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein seit 1993 weltweit häufig genutzter Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität von onkologischen Patienten [147]. Er ist in so genannte Items und Skalen unterteilt. Eine Skala fasst hierbei mehrere Items zusammen und wird deshalb auch Multi-Item-Skala genannt. Daneben gibt es die Items die allein stehen und keiner Skala zugeordnet werden. Man nennt sie Single-Items.

Insgesamt besteht der Test aus 5 funktionellen Skalen, 3 symptomatischen Skalen, einer Skala aus globalem Gesundheitszustand und QoL, sowie 6 einzelnen Items.

Ein Item steht im Fragebogen für eine Frage. Der Test umfasst insgesamt 30 Fragen, somit also 30 Items. Ein Item kann maximal einer Multi-Item-Skala zugeordnet werden.

Frage 1-28 können mit einem Ranking von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) beantwortet werden.

Frage 29 und 30 haben ein Ranking von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet). Sie erfragen eine direkte subjektive Abschätzung des globalen Gesundheitszustandes und der Quality of life (QoL).

Die Tabelle 2.1 stellt die Zusammensetzung des Fragebogens dar [151]:

	Skala	Anzahl der Items	Range	Nummer der Items (Version 3.0)
Globaler Gesundheitszustand/QoL				
Globaler Gesundheitszustand/QoL	QL2	2	6	29,30
Funktionale Skalen				
Physische Funktionen	PF2	5	3	1-5
Rollen Funktionen	RF2	2	3	6,7
Emotionale Funktionen	EF	4	3	21-24
Kognitive Funktionen	CF	2	3	20,25
Soziale Funktionen	SF	2	3	26,27
Symptom Skala / Single-Items				
Müdigkeit	FA	3	3	10,12,18
Übelkeit und Erbrechen	NV	2	3	14,15
Schmerzen	PA	2	3	9, 19
Dyspnoe	DY	1	3	8
Schlafstörungen	SL	1	3	11
Appetitverlust	AP	1	3	13
Obstipation	CO	1	3	16
Diarrhoe	DI	1	3	17
Finanzielle Probleme	FI	1	3	28

Tabelle 2.1 Auflistung der Skalen und Single-Items des EORTC QLQ-C30 Fragebogen

2.3.1.1 Auswertung

Für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 wird für jede Skala und jedes Single-Item ein Score zwischen 0-100 errechnet. Sie erfolgt anhand des offiziellen „Scoring Manuals“ des Fragebogens [148].

Ein hoher Score in den Skalen, welche Informationen über die Funktionalität angeben, bedeutet ein hohes Maß an Funktionalität und ist somit ein positiver Wert.

In der Skala des Globalen Gesundheitszustands/QoL steht ein hoher Score für eine hohe Lebensqualität.

In der Symptomskala ist es umgekehrt. Hier verweist ein hoher Wert auf einen ausgeprägten Umfang an Symptomen.

Um die einzelnen Skalen miteinander vergleichbar zu machen, müssen im Folgenden mehrere Rechnungen angestellt werden. Zunächst wird der so genannte Raw-Score ermittelt. Es handelt sich um den Mittelwert des Rankings der Skalen.

Den Raw-Score errechnet man anhand folgender Gleichung:

$$RS = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_n}{n}$$

Mit einer linearen Transformation wird der Raw-Score in den vergleichbaren Score von 0-100 umgerechnet. Dafür wird ein neuer Wert benötigt, die so genannte Range.

Die Range ergibt sich aus Zahl des höchstmöglichen Rankings – 1. Für die Fragen 1-28 bedeutet dies, bei einem Ranking von 1 bis 4:

$$R = 4 - 1 = 3$$

Für Frage 29 u. 30 gibt es ein Ranking von 1-7 und damit eine Range von:

$$R = 7 - 1 = 6$$

Für jede Multi-Item-Skala und jedes Single-Item wird der Score folgendermaßen berechnet:

Funktionale Skala:

$$- \text{ Score} = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$$

Symptomskala, Single-Items, Globaler Gesundheitszustand/QoL:

$$- \text{ Score} = \left\{ \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$$

Mithilfe von Normwerten der deutschen Bevölkerung, welche mit demselben Fragebogen ermittelt wurden, können unsere Werte verglichen werden. Unterschiede von 10 Punkten oder mehr, wurden in dieser Arbeit als klinisch relevant bewertet [152].

2.3.1.2 Reliabilität

Ein wichtiger Faktor bei der Anwendung von Fragebögen ist die Reliabilität. Einem Fragebogen wird dann eine hohe Reliabilität zugesprochen, wenn er bei wiederholten Messungen stets dieselben Ergebnisse liefert.

Die interne Konsistenz ist eine Möglichkeit die Reliabilität des EORTC-Fragebogens zu ermitteln. Hierfür wird das Cronbachs- α berechnet. Es beschreibt, wie sehr die einzelnen Items der Multi-Item-Skalen miteinander korrelieren, also jeweils dasselbe Konstrukt untersuchen. Für jede Multi-Item-Skala kann daher das Cronbachs- α ermittelt werden. Die Ergebnisse können dabei folgenderweise gewertet werden [153].

Cronbachs- α	Interne Konsistenz
$\alpha \geq 0,9$	exzellent
$0,9 > \alpha \geq 0,8$	gut
$0,8 > \alpha \geq 0,7$	akzeptabel
$0,7 > \alpha \geq 0,6$	fragwürdig
$0,6 > \alpha \geq 0,5$	schlecht
$0,5 > \alpha$	inakzeptabel

Tabelle 2.2 Interpretation des Cronbachs- α

Für die vorliegende Arbeit wurde das Cronbachs- α für alle Multi-Item-Skalen mit der Statistiksoftware SPSS berechnet:

Multi-Item-Skala	Cronbachs- α (n=25)
Globaler Gesundheitszustand/QoL	0,8
Physische Belastbarkeit	0,41
Belastbarkeit in Arbeit und Freizeit	0,81
Emotionale Belastbarkeit	0,81
Kognitive Funktionen	0,22
Soziale Belastbarkeit	0,77
Müdigkeit	0,77
Übelkeit und Erbrechen	0
Schmerzen	0,80

Tabelle 2.3 Cronbachs- α der Multi-Item-Skalen aus dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30

2.3.2 Somatische Beschwerden

Die Abfrage der somatischen Symptome erfolgt im Fragebogen geordnet nach Organsystemen und Krankheitsentitäten. Die Items wurden anhand von vorhandener Literatur zur Behandlung von Neuroblastomen ausgewählt. Häufige Nebenwirkungen wurden daraus extrahiert und in den Fragebogen übernommen [134, 136, 137, 154].

Im Verlauf erfolgte eine Beratung durch die Abteilung für Datenmanagement und Biometrie der Kinderklinik Tübingen. Die endgültige Version des somatischen Teils des Fragebogens besteht aus 13 Blöcken mit insgesamt 68 Items. Der Proband kann für jedes Item zwischen den Antwortmöglichkeiten „Ja“, „Nein“ oder „Unbekannt“ wählen.

Bei Ja-Antwort wird der Patient unter dem jeweiligen Fragenblock aufgefordert, auftretende Erkrankungen in Bezug zu Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw. genauer zu erläutern und zu spezifizieren.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Rahmen dieser Studie wurden 65 Patientenfälle aufgearbeitet, welche zwischen Januar 1989 und September 2002 eine Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper ch14.18/SP2.0 erhielten. Alle Patienten waren an einem Hochrisiko-Neuroblastom erkrankt. Davon 64 Patienten mit INSS-Stadium IV, sowie ein Patient im Stadium III mit N-MYC Amplifikation.

Die Induktionschemotherapie wurde bei allen Patienten entsprechend der Studienprotokolle NB90/NB97, wie in der Einleitung beschrieben durchgeführt. 51 (78,5%) Patienten erhielten eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. 14 Patienten wurden dem alternativen Behandlungsarm mit oralem Cyclophosphamid von NB90 und NB97 zugewiesen. Auch diese Therapieschemata wurden zuvor im Detail beschrieben.

Alle Patienten erhielten im Rahmen der Postkonsolidierungstherapie den Antikörper ch14.18/SP2.0. Im Median wurde die Therapie wie geplant über 5 Zyklen hinweg durchgeführt. Aufgrund von Unverträglichkeiten, Rezidiven und Progressionen, sowie zwischenzeitlichem Versterben der Patienten, kam es zu vereinzelt Therapieabbrüchen. Eine Erhöhung der Zykluszahl war für gewöhnlich Folge von weiterhin nachweisbaren Tumorresten. Durch diese Faktoren ergab sich im Studienkollektiv eine Spanne von 1-9 Zyklen. Tabelle 3.1 fasst die wichtigsten Informationen zu Erkrankung und Therapie des Studienkollektivs zusammen [155].

Patientencharakteristika	Häufigkeit (%)/Jahre (Range)
Gesamtzahl - lebend - verstorben	65 (100%) 33 (50,8%) 32 (49,2%)
Geschlecht - Männlich - Weiblich - Transsexuell	39 (60%) 25 (36,5%) 1 (1,5%)
medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose	3,2 Jahre (0,3-17,7)
INSS Stadium bei Diagnosestellung - 3 - 4	1 (1,5%) 64 (98,5%)
mittleres Alter (Jahre) zu Beginn der Antikörpertherapie (range)	4,5 Jahre (1,4-19,4)
Mediane Zeit seit AK-Therapie bei den noch Lebenden (range)	22,9 Jahre (0-28,9)
Medianes Follow-up aller Patienten Medianes Follow-up der Lebenden	7,9 Jahre (1-32,2) 24,6 Jahre
Chemotherapie Behandlungsprotokolle - NB90 - NB97	45 (66,2%) 20 (30,8%)
MYCN-Amplifikation - Positiv - Negativ - Unbekannt	9 (13,8%) 50 (76,9%) 6 (9,2%)
CD34-Anreicherung - Ja - Nein - Unbekannt	48 2 15
Lokalisation des Primärtumors - Nebenniere li. - Nebenniere re. - Abdominal - Mediastinal - Paravertebral - Unbekannt - Keine Angabe	16 (24,6%) 22 (33,8%) 10 (15,4%) 2 (3,1%) 10 (15,4%) 4 (6,2%) 1 (1,5%)
Knochenmarkmetastasen - Ja - Nein - Unbekannt	48 (73,8%) 10 (15,4%) 7 (10,8%)
Weitere Behandlungsmodalitäten - Operation - Bestrahlung - Stammzelltransplantation mit Hochdosischemotherapie - miBG-Therapie	51 (78,5%) 36 (55,4%) 51 (78,5%) 36 (55,4%)

Tabelle 3.1 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

3.2 Überlebensstatistik

33 (50,8%) der 65 Patienten sind am Leben, 32 (49,2%) sind verstorben. Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt beträgt 3,2 Jahre (0,3-17,7 Jahre). Von den 33 lebenden Patienten war es möglich 29 zu kontaktieren. Davon wiederum waren 25 Patienten bereit an der Fragebogenstudie teilzunehmen. Das mediane Follow-Up der lebenden Patienten beträgt 24,6 Jahre seit Diagnosestellung. Das mediane Follow-Up aller Probanden liegt bei 7,9 Jahren. Rezidive und Tumorprogressionen traten in 30 Fällen nach einer medianen Zeitspanne von 1,7 Jahren seit der Diagnose auf. Ein Patient erlitt sogar 2 Rezidive nach 11 bzw. 13 Jahren, zählt jedoch bis heute zu den Langzeitüberlebenden. 27 dieser 30 Patienten starben im weiteren Krankheitsverlauf.

Die folgenden Abbildungen 3.1 und 3.2 geben anhand von Kaplan-Meier-Kurven einen Überblick über das Eventfree-Survival (EFS), sowie das Overall-Survival (OS)[155].

Das OS ist hierbei definiert als Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und dem Todesdatum bzw. falls der Tod nicht eintrat, dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Das EFS ist definiert als Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und dem Auftreten eines so genannten „Events“. Dieses umfasst Tumorprogressionen, Tumorrezidive, sekundäre maligne Neoplasien (SMN), Eintreten des Todes oder, falls nichts von alldem zutrifft, der Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Das mediane OS beträgt 12,3 Jahre und das mediane EFS 12,7 Jahre. Das 10, 20 und 30 Jahre OS und EFS wird in folgender Übersicht dargestellt:

Jahre	EFS [95% Konfidenzintervall]	OS [95% Konfidenzintervall]
10	50,5% [37,3-62,1]	51,9% [38,9-63,5]
20	45,5% [32,7-57,4]	50,8% [35,7-60,3]
30	43% [30,1-55,3]	50,8% [35,7-60,3]

Tabelle 3.2 EFS und OS des Studienkollektivs nach 10, 20 und 30 Jahren

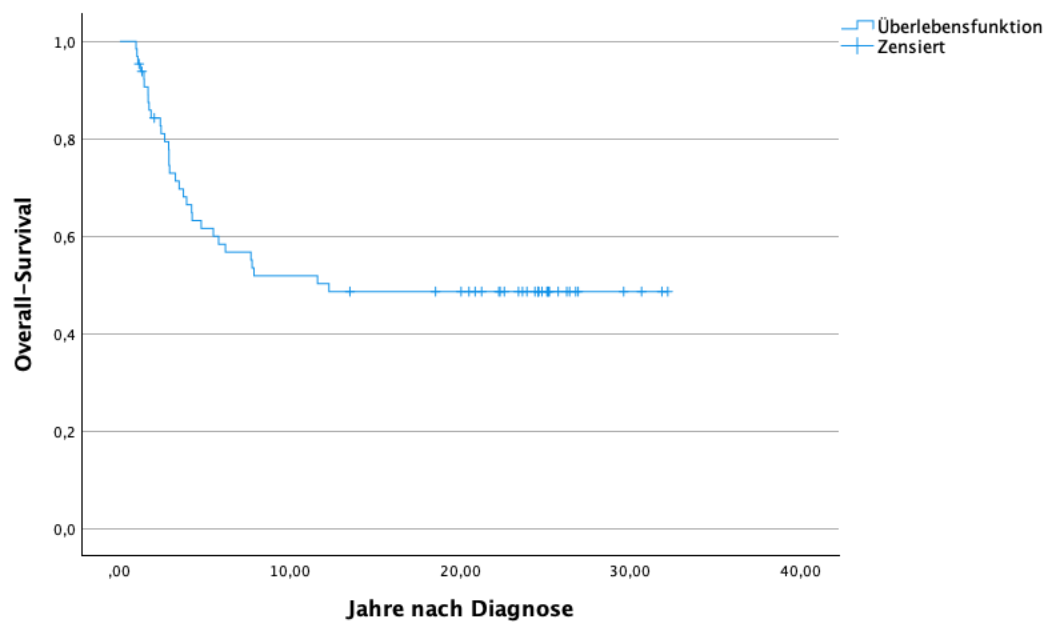


Abbildung 3.1: Overall-Survival (OS) des Studienkollektivs

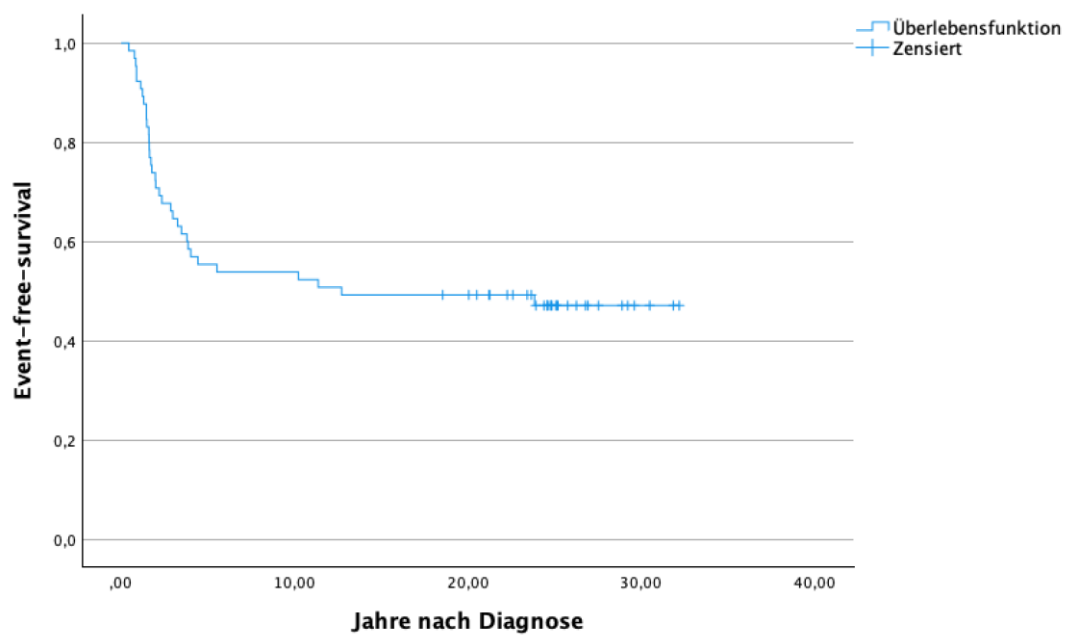


Abbildung 3.2: Event-free-Survival (EFS) des Studienkollektivs

3.3 Ergebnisse der Fragebögen

Insgesamt konnten im Rahmen dieser Arbeit im Zeitraum von 03/2021 bis 08/2021 25 vollständig ausgefüllte Fragebögen zur Ermittlung von somatischen Spätfolgen, sowie der Lebensqualität ausgewertet werden.

15 (60%) Fragebögen waren von weiblichen, 10 (40%) von männlichen Probanden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde ein transsexueller Patient dem weiblichen Geschlecht zugeordnet, da es sich dabei um das biologische Geschlecht zum Zeitpunkt der Neuroblastombehandlung handelte. Die Probanden lassen sich in folgende Altersgruppen unterteilen.

Altersgruppe	weiblich	männlich	gesamt
18-29 Jahre	10	6	16
30-39 Jahre	4	4	8
40-49 Jahre	1	0	1

Tabelle 3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs

3.3.1 Somatische Spätfolgen

Die erfassten Spätfolgen nach einer Neuroblastomerkrankung sind vielfältig und wurden mit dem zweiten Teil des Fragebogens ermittelt. Dieser Teil der Befragung befasste sich sowohl mit den somatischen als auch psychischen Erkrankungen der Patienten, welche nach der Behandlung bis zum heutigen Zeitpunkt aufgetreten sind.

Tabelle 3.4 gibt einen ersten Überblick über die aufgetretenen Erkrankungen und Symptome der Patienten (die Summe der einzelnen Erkrankungen, kann die Gesamtanzahl in der jeweiligen übergeordneten Kategorie übersteigen, da bei manchen Probanden mehrere Erkrankungen auftreten) [155].

Patienten	n=25
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	14 (56%)
Hypothyreoidismus	9 (36%)
Hashimoto-Thyreoidismus	1 (4%)
Wachstumshormon-Defizit	3 (12%)
Geschlechtshormonmangel	6 (24%)
Infertilität	4 (16%)
Diabetes Mellitus	1 (4%)
Pankreas Insuffizienz	1 (4%)
<i>Erkrankungen der Ohren</i>	19 (76%)
Hörminderung (jeglicher Art)	19 (76%)
<i>Erkrankungen der Augen</i>	16 (64%)
Myopie	4 (16%)
Horner-Syndrom	3 (12%)
Blindheit	2 (8%)
Astigmatismus	1 (4%)
nicht näher beschrieben	8 (32%)
<i>Neurologische/Psychiatrische Erkrankungen</i>	12 (48%)
Migräne	5 (20%)
Sprachentwicklungsstörung	3 (12%)
Lese-/Rechtschreibschwäche	3 (12%)
Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom	1 (4%)
Depression	1 (4%)

Borderline Persönlichkeitsstörung	1 (4%)
Angststörung	1 (4%)
<i>Kardiale Erkrankungen</i>	<i>7 (28%)</i>
Linksventrikuläre Dysfunktion	2 (8%)
Aortenklappeninsuffizienz	1 (4%)
Arterielle Hypertension	3 (12%)
Thrombose	1 (4%)
<i>Hämatologische Erkrankungen</i>	<i>2 (8%)</i>
Chronische Anämie	1 (4%)
Chronische Thrombozytopenie	1 (4%)
<i>Lunge- und Atemwegserkrankungen</i>	<i>5 (20%)</i>
Asthma	2 (8%)
Kurzatmigkeit	3 (12%)
<i>Erkrankungen der Verdauungsorgane</i>	<i>8 (32%)</i>
CED	3 (12%)
Ileus	1 (4%)
Reizdarmsyndrom	2 (8%)
chronische Gastritis	1 (4%)
chronische Refluxbeschwerden	1 (4%)
<i>Hauterkrankungen</i>	<i>12 (48%)</i>
Melanozytäre Nävi	12 (48%)
<i>Orthopädische Erkrankungen</i>	<i>2 (8%)</i>
Osteoporose	1 (4%)
Skoliose	1 (4%)
<i>Renale Erkrankungen</i>	<i>4 (16%)</i>
Chronisch renale Insuffizienz	3 (12%)
Polyzystische Nierenerkrankung	1 (4%)
Z.n. Nephrektomie	2 (6%)
<i>Zahnerkrankungen</i>	<i>19 (76%)</i>
Zahnentwicklungsstörungen	13 (52%)
Karies	10 (40%)
Paradontitis	5 (20%)
Kreuzbiss	1 (4%)
<i>Benigne Erkrankungen</i>	<i>4 (16%)</i>
Schilddrüsenknoten/-adenome	3 (12%)
Multiple Hämangiome	1 (4%)

Onkozytom der Niere	1 (4%)
Multiple Angiomyolipome der Niere	1 (4%)
FNH	1 (4%)
Ovarialfibrom	1 (4%)
Schwannom der Lunge	1 (4%)
Neurofibrom	1 (4%)
Maligne Erkrankungen	3 (12%)
Basaliom	1 (4%)
MPNST	1 (4%)
Kolonkarzinom	1 (4%)

Tabelle 3.4 Spätfolgen der Neuroblastompatienten

CED: chronisch entzündlichen Darmerkrankung; FNH: fokale noduläre Hyperplasie; MPNST: maligner peripherer Nervenscheidentumor

3.3.1.1 Endokrine Erkrankungen

14 Personen (56%) geben an, an einer endokrinen Erkrankung zu leiden. Schilddrüsenerkrankungen sind mit 10 Fällen (40%) am häufigsten. Neun Probanden (36%) leiden an einer Hypothyreose. Eine Person gibt sogar eine Hashimoto-Thyreoiditis an.

Ein Wachstumshormonmangel wurde in drei Fällen (12%) angegeben. Hier lag der Z-Score bei -1,7. Die durchschnittliche Größe der Frauen liegt bei 1,62m, bei den Männern 1,74m. Geschlechtshormonmangel tritt sechs Mal (24%) auf, wovon wiederum vier Probanden (16%) gleichzeitig unfruchtbar sind. Diabetes Mellitus, sowie eine Pankreasinsuffizienz werden je nur einmal angegeben.

3.3.1.2 Erkrankungen der Ohren

19 Probanden (76%) leiden an einer Erkrankung des Gehörs. 15 von ihnen gaben an, dass es sich dabei um eine Hochtonschwerhörigkeit handelt. Alle anderen Störungen des Gehörs wurden nicht genauer spezifiziert. Jedoch ist auch hier in den meisten Fällen von einer Hochtonschwerhörigkeit auszugehen. Aufgrund einer Hypakusis kam es bei einem Probanden außerdem zur beidseitigen Implantation eines Hörgerätes.

3.3.1.3 Erkrankungen der Augen

An einer Augenerkrankung leiden insgesamt 16 Probanden (64%). Nicht alle spezifizierten die Erkrankung weiter. Dennoch gaben vier Teilnehmer an unter Myopie zu leiden. Eine Person hat zudem einen Astigmatismus mit Myopie am einen und Hyperopie am anderen Auge.

Gleich drei Probanden haben sogar deutliche Einbußen ihrer Sehkraft erlitten, welche von 50%iger Visusminderung eines Auges, bis zur fast vollständigen Blindheit mit 5% Restsehvermögen reichen.

3.3.1.4 Neurologische/Psychiatrische Erkrankungen

Unter den Probanden treten verschiedene psychiatrische Krankheitsbilder auf. In je nur einem einzigen Fall wird von einer Angststörung, Depressionen, einer posttraumatischen Borderline-Persönlichkeitsstörung oder von einem in der Jugend diagnostizierten Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADS) gesprochen. Die Borderlinestörung ist nach mehreren psychiatrischen Aufenthalten im Jugend- und Erwachsenenalter medikamentös eingestellt worden. Bei der Probandin bzw. dem Probanden handelt es sich um den transsexuellen Studienteilnehmer. Eine Störung der Sprachentwicklung wird von drei Probanden (12%) angegeben. In einem dieser Fälle findet sich zusätzlich eine Lese-Rechtschreibstörung. Insgesamt tritt diese ebenfalls bei drei Studienteilnehmern (12%) auf. Neben diesen Erkrankungen, leiden vier (16%) Probanden an Migräne und zwei (6%) haben ein Horner-Syndrom.

3.3.1.5 Kardiale Erkrankungen

Insgesamt sieben Personen (28%) gaben an, an einer Herz-Kreislaufferkrankung zu leiden. Neben drei Fällen von arterieller Hypertonie, zeigt sich bei drei Probanden eine Erkrankung am Herzen selbst. Hiervon handelt es sich in zwei Fällen um eine linksventrikuläre Dysfunktion, sowie in einem Fall um eine Aortenklappeninsuffizienz.

Bei einer Probandin trat auch eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) auf.

3.3.1.6 Hämatologische Erkrankungen

Drei Studienteilnehmer (12%) berichten von einer Erkrankung des Blutes oder blutbildender Organe. Hierunter fällt eine chronische Anämie, sowie eine Patientin mit einer Thalassämie. Eine chronische Thrombozytopenie kommt ebenfalls bei einer Probandin vor

3.3.1.7 Lungen/-Atemwegserkrankungen

Fünf Probanden (20%) geben eine anhaltende Atemwegserkrankung an. In zwei Fällen handelt es sich dabei um ein diagnostiziertes allergisches, also extrinsisches Asthma.

In den anderen drei Fällen wird von Kurzatmigkeit berichtet.

3.3.1.8 Orthopädische Erkrankungen

Zwei Teilnehmerinnen (8%) zeigen eine Erkrankung des Bewegungsapparates. Dabei handelt es sich um eine Osteoporose, sowie um eine Skoliose. Andere Erkrankungen von Knochen, Gelenken und Weichteilen, konnten nicht ermittelt werden.

3.3.1.9 Renale Erkrankungen

Vier Studienteilnehmer (16%) haben oder hatten Probleme mit den Nieren. Eine chronisch renale Niereninsuffizienz trat bei drei Probanden auf (12%). Bei einem von Ihnen kam es zur Nephrektomie. Eine weitere Resektion war eine Teilresektion aufgrund eines Onkozytoms.

Eine polyzystische Nierenerkrankung wird von einem Studienteilnehmer angegeben.

3.3.1.10 Zahnerkrankungen

19 Personen (76%) geben eine Zahnerkrankung an. Am häufigsten handelt es sich dabei um Fehlentwicklungen des Zahnapparates. Von den insgesamt 13 (52%) Personen, gaben zwei eine Mineralisationsstörung an. Sechs weitere Teilnehmer berichten von der fehlenden Anlage bleibender Zähne oder Störungen in deren Entwicklung. 10 Testpersonen leiden unter Karies. Eine Paradontitis tritt insgesamt bei fünf Probanden auf.

3.3.1.11 Erkrankungen der Verdauungsorgane

Acht Probanden (32%) haben eine Erkrankung des Verdauungssystems. Zu den aufgetretenen Krankheitsbildern zählen u.a. chronische Refluxbeschwerden, Invagination mit Ileus, Gastritis sowie eine Magenausgangsstenose mit Bypass.

Entzündliche Darmerkrankungen kommen bei drei Probanden vor. Nur einer von ihnen spezifiziert es genauer als Morbus Crohn.

Zu den weiteren Erkrankungen zählen unter anderem Reizdarm, sowie eine Laktoseintoleranz.

3.3.1.12 Sekundäre Neoplasien

Fünf Probanden (20%) weisen eine oder mehrere sekundäre Neoplasien auf. Vier von ihnen geben insgesamt 10 verschiedene benigne Tumoren an. Im Folgenden findet sich eine Auflistung aller erfassten benignen Neoplasien:

- Ovarialfibrom
- 3x Schilddrüsenknoten/-adenome
- Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)
- Schwannom, rechte Lunge
- Hauttumor
- Neurofibrom
- Onkozytom, linke Niere
- Angiomyolipome beider Nieren

Besonders eine Patientin fällt mit einer Vielzahl von Neoplasien auf. Die FNH, das Ovarialfibrom, der Schilddrüsenknoten, sowie das Basalzellkarzinom sind alle auf sie zurückzuführen.

Drei der überlebenden Neuroblastompatienten entwickelten im Verlauf maligne Neoplasien. Eine Patientin, welche ihre Erstdiagnose (ED) im Alter von 3 Jahren erhielt, hatte 17 Jahre später ein Basalzellkarzinom.

Ein weiterer Patient (ED mit 4 Jahren) berichtet von einem Adenokarzinom des Kolon transversum, 26 Jahre später. Dieses konnte R0 reseziert und mit darauffolgender Chemotherapie kurativ behandelt werden.

Die dritte Patientin mit einer ED im Alter von 17 Jahren berichtet von einem malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) in der Nähe der 11. Rippe links, welcher 24 Jahre nach Diagnosestellung auftrat und ebenfalls R0-reseziert werden konnte.

Bei keinem dieser Patienten konnte eine Tumorprädisposition festgestellt werden.

Eine mIBG-Therapie hatten alle drei Patienten. Eine externe Bestrahlung des Neuroblastoms erhielt lediglich die Patientin mit dem MPNST. Sie wurde außerdem nach dem NB90 Protokoll therapiert, während der Therapie der beiden anderen, das NB97 Protokoll zugrunde lag.

Vier weitere Patienten verstarben an den Folgen einer malignen sekundären Neoplasie. Zwei von ihnen entwickelten ein myelodysplastisches Syndrom, 2 und 10 Jahren nach Diagnosestellung. Ein Patient verstarb an einem siegelzellhaltigen Adenokarzinom im Bereich des Pankreas 11,3 Jahre, ein anderer an einem Glioblastom 3,5 Jahre nach Erstdiagnose des Neuroblastoms.

3.3.2 Lebensqualität (EORTC QLQ C30)

3.3.2.1 Ergebnisdarstellung der Fragebogenauswertung

Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität erfolgte nach dem im Methodenteil dargestellten Schema.

Als Vergleichsreferenz dient die Studie „Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany“ [149]. Nolte et al. zeigen mit den Ergebnissen, wie auch schon andere vor ihr [156], dass es wichtig ist, die Scores sowohl alters- als auch geschlechterspezifisch auszuwerten. Eine altersgetrennte Darstellung der Studienergebnisse ist aufgrund der geringen Teilnehmerzahl wenig aussagekräftig, weshalb an dieser Stelle darauf verzichtet wurde.

In der folgenden Tabelle werden die gemittelten Differenzen der Scores zwischen Studienteilnehmern und Normbevölkerung dargestellt [155].

Wie bereits im Methodenteil dieser Arbeit erklärt, gilt, wie in anderen Studien mit demselben Fragebogen, eine Differenz von ≥ 10 Score-Punkten als klinisch relevant [152].

Skala	Männlich			Weiblich		
	NB (N = 10)		GP (N = 1119)	NB (N = 15)		GP (N = 2263)
	M ± SD	MD	M	M ± SD	MD	M
Physische Funktionen	99.3 ± 2.1	-15.0	84.3	93.8 ± 6.4	-12.4	81.4
Emotionale Funktionen	85.8 ± 15.2	-11.1	74.7	66.7 ± 21.1	6.4	73.1
Soziale Funktionen	95.0 ± 11.2	-11.1	83.9	84.4 ± 17.2	1.3	85.7
Rollenfunktion	100 ± 0	-18.0	82.0	90.0 ± 21.6	-10.3	79.7
Kognitive Funktionen	93.3 ± 8.6	-10.7	82.6	87.8 ± 14.7	-2.6	85.2
Globaler QoL-Score	89.2 ± 13.6	-21.0	68.2	76.1 ± 17.2	-10.3	65.8
Müdigkeit	11.1 ± 11.7	-18.0	29.1	23.0 ± 19.4	-10.8	33.8
Übelkeit und Erbrechen	0.0 ± 0	-6.6	6.6	2.22 ± 5.9	-3.3	5.5
Schmerzen	3.3 ± 7.0	-21.0	24.3	20.0 ± 25.3	-10.7	30.7
Dyspnoe	3.3 ± 10.5	-14.8	18.1	13.3 ± 27.6	-6.0	19.3
Schlafen	6.7 ± 14.0	-18.7	25.4	13.3 ± 27.6	-16.4	29.7
Appetitverlust	3.3 ± 10.5	-6.3	9.6	4.4 ± 11.7	-6.3	10.7
Obstipation	0.0 ± 0	-9.2	9.2	11.1 ± 20.6	1.2	9.9
Diarrhoe	6.7 ± 14.0	-4.7	11.4	20.0 ± 32.8	10.5	9.5
Finanzielle Probleme	13.3 ± 23.3	2.4	10.9	11.1 ± 20.6	-0.5	11.6

Tabelle 3.5 Lebensqualität-Scores des Studienkollektivs

M=Mittelwert, MD=Mittlere Differenz, NB=Neuroblastompatienten, GP=General Population. Eine negative MD ist als besseres Abschneiden des Studienkollektivs zu werten

3.3.2.2 Globaler Gesundheitszustand/QoL

Beim „Globalen Gesundheitszustand“ bzw. der „Quality of life“ erreichen die männlichen Probanden einen Mittelwert von 89,2 und die weiblichen von 76,1. Damit liegen beide Geschlechter mit einer Differenz von -21,0 (männlich) und -10,3 (weiblich) über den durchschnittlichen Mittelwerten der Vergleichsgruppe.

3.3.2.3 Funktionen

Mittels des Fragebogens werden insgesamt fünf verschiedene funktionelle Skalen erfasst. Hierzu gehören die körperliche Funktion, die emotionale Funktion, die soziale Funktion, die Rollenfunktion, sowie die kognitive Funktion.

Bei der körperlichen Funktionsfähigkeit erreichen die männlichen Probanden einen Mittelwert von 99,3 und damit 15,0 Punkte mehr als die Vergleichsgruppe. Die Frauen kommen auf einen Wert von 93,8, welcher ebenfalls 12,4 Punkte über dem Ergebnis der weiblichen Normbevölkerung liegt.

Innerhalb der emotionalen Funktion haben die männlichen Patienten einen Score von 85,8 Punkten erreicht. Dieser liegt fast 20 Punkte über dem Wert der weiblichen Studiengruppe, sowie 11,1 Punkte über der männlichen Vergleichsgruppe. Die Frauen schneiden in der emotionalen Funktionsskala schlechter ab als die Normbevölkerung. Die Differenz beträgt jedoch nur 6,4 Punkte und ist damit, wie zuvor beschrieben, als klinisch nicht relevant zu bewerten.

In den sozialen Funktionen erreichen die Männer der Studie einen Punktwert von 95,0, die Frauen von 84,4. Die männliche Norm erreicht in dieser Kategorie >10 Punkte weniger als unsere Probanden. Bei den Frauen zeigt sich im Mittel kein signifikanter Unterschied zur weiblichen Kontrollgruppe.

Bei der Rollenfunktion erreichen beide Geschlechter hohe Punktwerte. Bei den Herren wurde ein Mittelwert von 100 erreicht, was dem höchstmöglichen Score entspricht. Die männliche Normbevölkerung erreicht lediglich einen Score von 82,0. Zwar liegen die Damen mit 90 Punkten 10 Punkte hinter den Männern, dennoch ist der entsprechende Vergleichswert der weiblichen Kontrollgruppe auch hier 10,3 Punkte geringer.

In der kognitiven Funktionalität erreichen die Männer einen Score von 93,3, die Frauen von 87,8 Punkten. Die männliche Vergleichsgruppe liegt bei lediglich 82,6, die weibliche bei 85,2 Punkten. Bei den Frauen fällt damit die Differenz zur Kontrollgruppe mit -2,6 Punkten geringer aus als bei den Männern mit -10,7 Punkten.

3.3.2.4 Symptome

Bei der Beurteilung der Single-Items weisen im Gegensatz zu den Funktions-Skalen möglichst niedrige Werte zwischen 0 und 100 auf eine geringe Ausprägung der Symptome hin.

Zu Anfang lässt sich festhalten, dass im Gesamten alle erreichten Scores unter 25 liegen, was im Allgemeinen für eine geringe Ausprägung aller Symptome spricht.

In der Kategorie Müdigkeit erreichen die Frauen der Studiengruppe 23,0 Punkte. Damit haben sie zwar einen mehr als doppelt so hohen Score wie die männlichen Probanden mit 11,1, jedoch liegen beide Geschlechter >10 Punkte unter den entsprechenden Vergleichswerten.

Übelkeit und Erbrechen wurde von keinem der männlichen Teilnehmer angegeben, weshalb der Score in diesem Fall bei 0 liegt. Bei den Frauen liegt er bei 2,2. Es ist daher auch bei ihnen ein kaum auftretendes Symptom. Auch in der Normbevölkerung zeigt sich sowohl bei den Herren mit 6,6 als auch bei den Damen mit 5,5 Punkten eine geringe Symptomausprägung.

Schmerz ließ sich als Symptom bei den Männern der Studie ebenfalls kaum ermitteln, was der Score von 3,3 Punkten darlegt. Die Differenz zur männlichen Kontrollgruppe beträgt -21,0. Auch bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen liegt der Mittelwert, mit einer Differenz von -10,7 Punkten, unter der Vergleichsgruppe.

In der Kategorie Schlaf fallen bei beiden Geschlechtern ebenfalls niedrige Scores auf. Die Männer kommen im Schnitt auf 6,7 Punkte, die Frauen auf 13,3 Punkte. Damit liegen sie mit deutlichen Abständen von jeweils >15 Punkten unter der jeweiligen Vergleichsgruppe, geben also insgesamt weniger Schlafprobleme an.

Auch ein verminderter Appetit ist ein Phänomen, welches bei beiden Geschlechtern nur in sehr geringem Maße auftritt. Mit Werten von 3,3 bei den Männern und 4,4 bei den Frauen zeigt sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen wurde je ein um 6,3 Punkte besseres Ergebnis erzielt.

Obstipationen wurde von keinem männlichen Probanden angegeben, der Punktwert liegt somit bei 0. Die Differenz zur Vergleichsgruppe beträgt -9,2. Auch unter den weiblichen Studienteilnehmerinnen findet sich eine eher geringe Symptomausprägung bei einem Score von 11,1 Punkten. Der Vergleichswert liegt mit 9,9 Punkten etwas darunter. Die Normgruppe gibt also etwas seltener an unter Obstipationen zu leiden, wenn auch nicht in klinisch relevantem Ausmaß.

Mit lediglich 6,7 Punkten geben die männlichen Probanden Durchfälle seltener an als die Damen, welche mit einem Punktwert von 20 offenbar häufiger unter der Symptomatik leiden. Die Männer liegen mit ihrem Wert 4,7 Punkte unter der Vergleichsgruppe. Bei den Frauen verhält sich dies umgekehrt. Sie erreichen 10,5 Punkte mehr als die entsprechende weibliche Normbevölkerung.

Auch wenn nicht direkt als Symptom zu beschreiben, gilt die finanzielle Situation als ein wichtiger Baustein im Gesamtkonstrukt der Lebensqualität. In diesem Punkt weisen beide Geschlechter die geringsten Unterschiede zu den jeweiligen Normgruppen auf. 13,3 Punkte bei den Männern und 11,1 Punkte bei den Damen sprechen jedoch generell für eine gering ausgeprägte finanzielle Problemsituation.

3.3.2.5 Gesamtbeurteilung der Lebensqualität

Es lässt sich festhalten, dass die männlichen Probanden in jeder Skala, sowie bei fast jedem Single-Item weitestgehend gleiche oder bessere Scores erzielt haben als in der entsprechenden männlichen Vergleichsgruppe. Lediglich bei den finanziellen Problemen scheint die Normbevölkerung mit einer Differenz von 2,4 nicht signifikant besser abzuschneiden.

Das weibliche Studienkollektiv erreicht ebenfalls überall sehr gute Scores. Bei den funktionellen Skalen schneiden sie nur in der emotionalen Belastbarkeit, sowie bei den Sozialen Funktionen etwas schlechter ab als die Vergleichsgruppe. Bei den Symptom-Items sind es die Obstipationen und Diarrhoen, welche subjektiv etwas häufiger aufzutreten scheinen, wobei auch dieser Unterschied als nicht signifikant zu werten ist. In allen anderen Skalen und Single-Items wurden durchweg, mitunter sogar signifikant bessere Werte als in der Normbevölkerung erzielt.

Aus den Ergebnissen der Lebensqualitätsstudie anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 lässt sich festhalten, dass es den ehemaligen Neuroblastompatienten nach einer medianen Dauer von 24,6 Jahren seit der Diagnosestellung im Allgemeinen gut geht. Neben einer hohen subjektiven Lebensqualität zeigen die Probanden nur geringe funktionelle Einschränkungen von nicht physischer Natur, sowie geringe Symptomausprägungen.

Des Weiteren gilt es zu erwähnen, dass alle Langzeitüberlebenden der Studie einen Abschluss an einer weiterführenden Schule erlangt haben. 11 Probanden haben Abitur gemacht, wovon aktuell wiederum 10 ein Studium absolvieren oder absolviert haben. Zwei Frauen und ein Mann aus der der Studiengruppe haben zudem erfreulicherweise bereits leibliche Kinder bekommen.

Nun hat es anhand dieser Ergebnisse den Anschein, dass es unseren Studienteilnehmern teils überdurchschnittlich gut zu gehen scheint. Eine solche Aussage zu treffen wäre jedoch gewagt. Was sich hingegen aus den Daten schließen lässt, ist, dass unsere ehemaligen Neuroblastompatienten, verglichen mit der Normbevölkerung, unter keiner Einschränkung ihrer Lebensqualität zu leiden haben.

Mögliche Ursachen für die dennoch vorliegenden, teils signifikanten Differenzen, werden in der folgenden Diskussion genauer beleuchtet.

4 Diskussion

Multimodale Therapieansätze zur Behandlung des Hochrisiko-Neuroblastoms sind Gegenstand vieler Studien. Neben der Forschung zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen, ist es vor allem die Langzeit-Nachbeobachtung der Patienten, welche für die Qualitätssicherung der Therapien von großer Bedeutung ist. Die anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO und ch14.18/SP2.0 gehören heute zur Standardtherapie in der Postkonsolidierungsphase bei der Behandlung von Hochrisiko-Neuroblastomen [32].

Der aktuell in den USA eingesetzte Antikörper ch14.18/SP2.0 („Unituxin“) hat seine Zulassung im Jahr 2015 erhalten.

Die heute gültige Zulassung von ch14.18/CHO (Dinutuximab beta) in Deutschland erfolgte im Jahr 2017.

Während es zahlreiche Daten zu den akuten Nebenwirkungen des monoklonalen Antikörpers ch14.18 gibt, ist das Wissen über potentielle Spätfolgen der vergleichsweise „jungen“ Therapie begrenzt [94]. In vielen Studien beträgt die Nachbeobachtungszeit nach Einsatz des Medikamentes nur wenige Jahre [95, 132]. In einer Single-Center-Studie von Elzembely et al. fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Spätfolgen zwischen den Patienten mit und ohne Antikörpertherapie [134]. Die mediane Nachverfolgungszeit ist mit 5,4 Jahren relativ kurz und deutlich unter der unseren, zudem wurden die Spätfolgen im Einzelnen nicht analysiert [155].

Mit dieser Arbeit ist es uns gelungen, ehemalige Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom, welche im Rahmen der Postkonsolidierungstherapie zwischen Januar 1989 und März 2004 eine Behandlung mit ch14.18/SP2.0 erhalten haben, nach einer medianen Zeitdauer von 24,6 Jahren, bezüglich aufgetretenen Erkrankungen nach der Therapie, sowie ihrer aktuellen Lebensqualität zu befragen. Nach unserem derzeitigen Wissensstand gibt es bisher keine Arbeiten mit einer vergleichbaren Nachverfolgungszeit für ch14.18 oder anderen GD2-Antikörpern.

Das 25-Jahre EFS und OS unserer Studienpopulation beträgt 50,8% und 43%. Zum Vergleich, die COG-Studie ANBL0032 gibt für das 5-Jahre EFS einen Wert von 56,6% und für das 15-Jahre EFS einen Wert von 50% an [95].

Späte Rezidive (>5 Jahre nach Therapieende) traten bei zwei Patienten auf. Einer der aktuell lebenden und in Remission befindlichen Patienten erlitt sogar ein Rezidiv 11 Jahre nach Therapieende. Diese Daten weisen auf die Relevanz der ausführlichen und andauernden Nachverfolgung von Neuroblastompatienten hin[155].

Die Nachsorge bei Tumorremission zur Erkennung von Rezidiven erfolgt in vielen Fällen bis zu 10 Jahre [157]. Dieser allgemeine Standard ist zwar adäquat, jedoch zeigen unsere Ergebnisse, dass auch im Zeitraum danach vereinzelt Rezidive sowie andere Spätfolgen auftreten können, weshalb eine regelmäßige ärztliche Vorstellung der Patienten über diesen Zeitraum hinaus wichtig ist. Eine Studie mit 63 überlebenden Hochrisiko-Neuroblastompatienten, die von 1970 bis 2001 eine vergleichbare multimodale Therapie wie die Patienten dieser Studie erhalten hatten, berichtet, dass in 95% der Fälle Langzeitkomplikationen aufgetreten sind. Die häufigsten sind Hörverlust (62%), primärer Hypothyreoidismus (24%), Ovarialinsuffizienz (41% der Frauen), muskuloskelettale Erkrankungen (19%) und pulmonale Erkrankungen (19%) [158]. Viele weitere Studien zeigen eine ähnliche Häufung von Erkrankungen, welche nach der Therapie auftreten [133, 134, 137]. In unserer Studienpopulation treten dieselben Spätfolgen, mit einer vergleichbaren Prävalenz wie in den o.g. Studien auf [155].

Die Immuntherapie konnte in unserer Arbeit nicht als eindeutiger Risikofaktor für diese Spätfolgen identifiziert werden. Vielmehr lassen sich die verschiedenen Erkrankungen und Symptome auf andere Therapiemodalitäten zurückführen, auf welche im Folgenden genauer eingegangen wird.

Eine Hörminderung bzw. ein Hörverlust ist die am häufigsten beobachtete Spätfolge unseres Kollektivs. 76% der Probanden geben an, unter einem Verlust bzw. unter einer Minderung der Hörfähigkeit zu leiden. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Hochtonschwerhörigkeit. Im Kindesalter kann dies, falls nicht erkannt und behandelt zu Problemen in der Sprachentwicklung, sowie späteren Lernstörungen führen [159]. Bei insgesamt 5 unserer Studienteilnehmer war das auch der Fall, wobei nur 3 von ihnen eine Hochtonschwerhörigkeit angegeben haben. Bei einem der anderen zwei Probanden besteht eine familiäre Vorbelastung bezüglich der Lernstörung. Die Ototoxizität der Therapie ist in der Literatur bekannt und ausführlich beschrieben. Es handelt sich dabei in der Regel um Nebenwirkungen der Chemotherapie mit platinhaltigen Verbindungen wie Carboplatin und vor allem Cisplatin [105, 106]. Das Ausmaß der toxischen Wirkung dieser Medikamente ist sehr variabel. Faktoren wie Alter, Dosierung, Infusionsdauer, Nierenfunktion und gleichzeitige Gabe anderer ototoxisch wirkender Substanzen scheinen einen Einfluss darauf zu haben [160].

Vor allem Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom haben aufgrund der Hochdosis-Chemotherapie ein erhöhtes Risiko einen schweren Hörschaden davonzutragen [161].

Gesondert zu erwähnen ist an dieser Stelle auch die zuvor beschriebene Nephrotoxizität der Platinverbindungen [33]. Immerhin drei unserer Probanden geben an, an einer chronisch renalen Insuffizienz (CRI) zu leiden.

Insgesamt neun Patienten (36%) leiden unter einer Hypothyreose. Auch diese Erkrankung ist eine häufig beschriebene Folge der HRNB-Therapie [155, 158, 161]. Verschiedene Risikofaktoren können zur Entstehung beitragen. Die ¹³¹I-MIBG Therapie gilt als Ursache für die Hypothyreose und das trotz Protektion mittels Kaliumiodid [128]. Es scheint zudem, dass die Rate an Patienten mit einer dauerhaften Schilddrüsenunterfunktion mit dem Zeitabstand zur Therapie zunimmt [128, 133, 161].

Eine Strahlentherapie im Halsbereich (v.a. bei Primärtumoren des Grenzstrangs) wird ebenfalls als Ursache für eine primäre Hypothyreose gehandelt. Eine Dosis

von >20Gy steigert das Risiko für entsprechende Schilddrüsenerkrankungen signifikant [162].

Sechs Patientinnen (24%) geben einen Geschlechtshormonmangel an. Vier (16%) von ihnen sind infolgedessen unfruchtbar. Von den Männern ist keiner betroffen. In einem der Fälle mit Hormonmangel und Unfruchtbarkeit handelt es sich um den transsexuellen Patienten. Hier werden die Hormontherapie und die geschlechtsangleichende Operation als Ursache für die Infertilität angenommen. Der Hormonmangel wird in der Literatur auf verschiedene Ursachen zurückgeführt.

Chemotherapeutika stehen auch hier an erster Stelle. Vor allem jene, welche im Rahmen einer myeloablativen Therapie zum Einsatz kommen. Hierzu zählen Busulfan und Melphalan [163-165].

Melphalan kam sowohl im Behandlungsregime von NB90, als auch NB97 zum Einsatz.

Die Funktion der Ovarien bleibt in vielen Fällen erhalten, oder erholt sich bereits nach kurzer Zeit wieder [155, 166]. Dennoch ließ sich in histologischen Untersuchungen von prä- und postpubertalen Mädchen feststellen, dass die Anzahl der Follikel, sowie das Follikelwachstum nach der Chemotherapie vermindert ist. Selbst wenn es nicht direkt zu einem Mangel an Geschlechtshormonen, oder gar zur Unfruchtbarkeit kommt, so haben die Frauen dennoch ein erhöhtes Risiko für ein verfrühtes Einsetzen der Menopause. Diese kann bereits zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auftreten [167, 168]. An dieser Stelle sei erwähnt, dass auch andere antineoplastische Medikamente gonadotoxisch wirksam sind. Hierzu zählen Cyclophosphamid, Cisplatin, Etoposid oder Vincristin [169].

Eine Bestrahlung von Bauch, Becken oder lumbaler Wirbelsäule kann ebenfalls zu einer ovariellen Dysfunktion und damit zu Hormonmangel und Infertilität führen. Bei Kindern sind hierfür höhere Strahlendosen (>10 Gy) notwendig als bei Erwachsenen [170].

Zwei unserer Patientinnen wurden in den angesprochenen Risikogebieten bestrahlt. Zum Einsatz kamen bei beiden Dosen >30 Gy. Eine von ihnen gilt heute als unfruchtbar.

Die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie führt zu einer Potenzierung der gonadotoxischen Wirkung. Daher können in diesen Fällen bereits bei geringerer Strahlenbelastung, sowie geringeren Medikamentendosierungen Schäden am Ovar entstehen [171]. Auch diese Therapiefolgen weisen auf die Bedeutung einer adäquaten Nachversorgung der Patienten hin.

Ein Defizit von Wachstumshormonen („Growth Hormon Deficiency“/„GHD“) tritt bei drei Patienten (12%) auf. Zwei Frauen und ein Mann sind davon betroffen. Bisher publizierte Studien berichten von einer Prävalenz zwischen 10-54% [136, 155]. Eine mögliche Ursache für den Mangel an Wachstumshormonen stellt die Chemotherapie dar. Aufgrund des oft multimodalen Einsatzes von Chemotherapeutika ist es schwierig einzelne Agenzien zu identifizieren, welche zu einer GHD führen können. Dennoch stehen unter anderem Alkylanzien wie Cyclophosphamid und Ifosphamid unter Verdacht [172-174]. Sie waren Bestandteil des Chemotherapie-Regimes unserer Patienten. Wachstumsminde rung aufgrund von Hormonmangel wird in einigen Fällen auch auf eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) zurückgeführt [175], welche jedoch keiner unserer Patienten erhalten hat.

Ein verringertes Wachstum, welches auf Chemotherapeutika zurückzuführen ist, ist für gewöhnlich nur temporär und wird in den Jahren nach der Therapie aufgeholt [173].

Dies und eine entsprechende Hormonsubstitution bei GHD erklären womöglich das weitestgehend normale Wachstum der Studienteilnehmer. Mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,62m bei den Frauen und 1,74m bei den Männern liegen unsere Studienteilnehmer nur geringfügig unter der deutschen Norm. Diese liegt für Frauen bei 1,63m und für Männer bei 1,77m [176].

Aufgrund der kardiotoxischen Wirkung von Chemotherapeutika wie Anthrazyklinen, oder alkylierenden Agenzien wie Cyclophosphamid und Ifosphamid, lassen sich Erkrankungen wie eine eingeschränkte Pumpfunktion, arterielle Hypertonie oder Klappenvitien ebenfalls auf die Therapie zurückführen [177].

Es ist bekannt, dass Hochrisiko-Neuroblastompatienten ein 2,8-10,4-fach erhöhtes Risiko haben an einer sekundären malignen Neoplasie (SMN) zu erkranken [137, 178]. Applebaum et al. berichten sogar von einem 17,5-fach erhöhten Risiko und einer 10-Jahresinzidenz für SMN von 1,8% (95% CI: 1,0-2,6%) [179].

Die malignen Erkrankungen, welche bei sieben unserer Probanden (10,8%) auftraten (MPNST, Adenokarzinome, MDS, Basalzellkarzinom, Glioblastom), sind daher wichtiger Bestandteil der Nachverfolgung.

Vier von ihnen sind im weiteren Verlauf an der Erkrankung verstorben. Das vermehrte Auftreten sekundärer Neoplasien könnte mitunter dadurch zustande kommen, dass viele unserer Patienten der intensiven Chemotherapie des NB90 Protokolls ausgesetzt waren, sowie eine ¹³¹I-MIBG Therapie erhalten haben. Fünf der sieben Patienten mit sekundär malignen Neoplasien haben eine solche MIBG-Therapie bekommen[155].

Vor allem das myelodysplastische Syndrom (MDS) ist als mögliche Folge der multimodalen Therapie bereits bekannt und gehört zu den häufigsten SMNs bei Neuroblastompatienten. Bei den zwei verstorbenen Patienten der Studie trat die Krankheit zwei und 10 Jahre nach Erstdiagnose auf. Bisher veröffentlichte Daten berichten von vergleichbaren Zeiträumen [155, 180].

In Studien konnte gezeigt werden, dass unter anderem die Behandlung mit Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cisplatin, Doxorubicin und Etoposid zu einem erhöhten Risiko führt an dem Syndrom zu erkranken. Vor allem das Etoposid ist schon lange dafür bekannt, eine der Hauptursachen für sekundäre akute myeloische Leukämien und MDS zu sein [110, 180]. Da die beiden Patienten keine Bestrahlung im Verlauf bekommen haben, ist dies als weitere Ursache obsolet.

Auch Schilddrüsentumore und Adenokarzinome von Bauchorganen sind bereits

beschrieben Tumorentitäten in der Nachverfolgung von Neuroblastompatienten [180].

Die ZNS- sowie PNS-Toxizität, bei der Gabe von ch14.18, reicht von einfacher Desorientierung bis zu Enzephalopathien und stellt eine regelmäßig auftretende akute Nebenwirkung der Therapie dar [94]. Im Rahmen der Langzeit-Nebenwirkungen hingegen hat kein Patient von ZNS oder PNS bezogenen Beschwerden berichtet.

In unserer Kohorte finden sich drei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und mindestens ein weiterer Proband mit einer Hashimoto Thyreoiditis.

Dass therapeutische Antikörper Auslöser für Autoimmunerkrankungen sein können, ist bekannt. So beschäftigt sich z.B. das BIOGEAS-Projekt der „Spanish Society of Internal Medicine“ seit fast 20 Jahren mit der Entstehung solcher Autoimmunerkrankungen im Rahmen von Antikörpertherapien [181]. Beispielsweise kann Alemtuzumab, welches bei Multipler Sklerose eingesetzt wird, eine Autoimmunthyreoiditis induzieren [182]. TNF-Antikörper, wie Infliximab, stehen mit autoimmunen Erkrankungen, wie beispielsweise einem systemischen Lupus erythematoses (SLE), oder einer leukozytoklastischen Vaskulitis in Verbindung [183]. Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie eine Colitis ulcerosa, sowie der Morbus Crohn können in einigen Fällen auf eine Antikörpertherapie mit Infliximab oder dem Immuncheckpoint-Inhibitor Ipilimumab zurückgeführt werden [181]. Die stetig weiter zunehmende Behandlung mit Antikörpern führte in den letzten Jahren zu einem starken Anstieg dieser Autoimmunerkrankungen, welche mittlerweile ein breites Spektrum umfassen. Neben den zuvor genannten Erkrankungen treten beispielsweise Sarkoidosen, Psoriasis, Autoimmun-Hepatitis/-Pankreatitis, interstitielle Lungenerkrankungen oder Glomerulonephritiden gehäuft auf [181].

Die Autoimmunerkrankungen der Patienten könnten somit möglicherweise ebenfalls auf die Antikörpertherapie mit ch14.18/SP2.0 zurückzuführen sein. Spezifische Studien, die sich mit der Gabe von anti-GD2-Antikörpern und der Entwicklung autoimmuner Erkrankungen auseinandersetzen gibt es jedoch

aktuell noch nicht. Ein potenzieller Erklärungsansatz könnte eine überschießende Immunreaktion nach Antikörperbindung an den Oberflächenrezeptor GD2 sein. Die in Kapitel 1.10.2 beschriebene Bindung von natürlichen Killerzellen (NK) an den F_c-Teil von ch14.18 führt zu einer Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, was über weitere Mechanismen zur Bekämpfung der Tumorzellen führt.

Aufgrund ihrer Fähigkeit Autoimmunität nicht nur unterdrücken, sondern auch verstärken zu können, stehen NK-Zellen unter Verdacht an der Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen wie SLE, Psoriasis oder Multipler Sklerose beteiligt zu sein [184]. Somit könnten sie im Rahmen ihrer immunmodulatorischen Wirkung möglicherweise auch zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen nach der Therapie mit ch14.18 beitragen.

Dies wäre sicherlich ein interessanter Ansatz für weitere Studien, um die Sicherheit der Antikörpertherapie in Zukunft weiter zu verbessern.

Der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 ist ein, über Jahrzehnte hinweg, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten. Für einige bestimmte Krebsformen, wie z.B. Brustkrebs, Lungenkrebs oder Ovarialtumore wurden zudem weitere Module entwickelt um spezifischer auf entsprechende Patientengruppen eingehen zu können [151]. Bis heute gibt es keinen spezifischen Fragebogen, zur Erfassung der Lebensqualität von Neuroblastompatienten. Da der EORTC-QLQ-C30 sich auch in anderen Studien zur Langzeitnachverfolgung von Krebspatienten als adäquates Messinstrument erwiesen hatte, schien es für uns die bestmögliche Option zu sein, um die Lebensqualität unserer Patienten zu erfassen [185, 186]. Die Beurteilung der Lebensqualität (QoL) bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), ist in den letzten Jahrzehnten ein wichtiger Bestandteil der Forschung geworden, welchem zunehmend größere Relevanz zugesprochen wird.

Überlebende Hochrisiko-Neuroblastompatienten zeigen in bisherigen Publikationen signifikante Einschränkungen in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität [137, 187]. Zudem treten gehäuft psychologische Beeinträchtigungen, wie Angststörungen und Depressionen, Aufmerksamkeitsdefizite, sowie anti-soziale Verhaltensweisen auf. Dabei konnte kein Zusammenhang zwischen Behandlungsintensität und Ausprägung der psychologischen Erkrankungen nachgewiesen werden. Die Patienten zeigen häufiger Lernstörungen mit einem daraus resultierenden niedrigeren Bildungsstand, sowie ein geringeres Haushalteinkommen, was zur weiteren Einschränkung der Lebensqualität beiträgt [188].

Die Probanden unserer Kohorte haben hingegen in beinahe allen Bereichen des QoL-Fragebogens gleich gute oder sogar bessere Werte, als die deutsche Normbevölkerung erzielt. Unter den weiblichen Studienteilnehmerinnen ist es vor allem die Diarrhoe, welche mit einem signifikant schlechteren Wert auffällt. Chronische Diarrhoen sind ein bekanntes Problem bei Neuroblastompatienten. Beispielsweise kommt es bei der Resektion von abdominellen Tumoren zur Unterbrechung der autonomen Nervenversorgung des Darms, was zu anhaltenden Durchfällen führen kann [123, 155].

Auch während der Therapie mit anti-GD2-Antikörpern zeigt sich eine Häufung von Diarrhoen [94]. Inwiefern dies zu den andauernden Durchfallbeschwerden beiträgt, ist jedoch nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung könnte die Bindung der GD2-Antikörper an autonome Nervenfasern sein. Die ungeklärte Persistenz der Symptomatik spricht für die weiterhin notwendige Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen.

Alle unsere Probanden haben einen Schulabschluss erlangt. Dreizehn von ihnen erreichten sogar die Hochschulreife. Im weiteren Verlauf haben alle eine Berufsausbildung absolviert oder befinden sich aktuell noch im Studium.

Interessant ist, dass unsere Probanden in vielen Kategorien des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens besser abschneiden als die Normbevölkerung. Hierfür liefert die Literatur verschiedene Erklärungsansätze. Sind bzw. waren Menschen einer potenziell lebensbedrohlichen Krankheit ausgesetzt, müssen sie sich oft an die entsprechende Krankheit oder deren Folgen anpassen. Ein Phänomen dieses Anpassungsprozesses nennt sich Response-Shift. In diesem Modell ist die Lebensqualität als so genanntes Zielkonstrukt definiert [189].

Beim Response-Shift handelt es sich um eine Reaktionsverschiebung, ausgelöst durch Veränderungen des Gesundheitszustandes, bei welcher es zu einer Änderung der internen Standards (Rekalibrierung einer intrinsischen, individuellen Skala), einer Änderung der Werte des Befragten (d.h. der Bedeutung der Komponenten aus welchen sich das Zielkonstrukt zusammensetzt) sowie einer Neudefinition des Zielkonstrukts kommt (Rekonzeptualisierung) [189, 190].

Unsere Patienten mussten, wenn auch im Kindesalter, durch jahrelange intensive Therapien hindurch, welche mit erheblichen Nebenwirkungen und Spätfolgen verbunden waren. Es scheint eine logische Schlussfolgerung zu sein, dass diese Erfahrungen als Auslöser für einen solchen Response-Shift infrage kommen.

Ein weiteres Erklärungsmodell bietet das sogenannte „Disability Paradox“. Dieses „Behinderungs-Paradoxon“ beschreibt die Tatsache, dass viele Menschen mit schweren anhaltenden Behinderungen oder Beeinträchtigungen

von einer guten oder gar ausgezeichneten Lebensqualität berichten, was im Widerspruch zur Einschätzung externer Beobachter steht [191]. Dies liegt daran, dass eine gute Lebensqualität für die Patienten von anderen Faktoren abhängig ist als der rein physischen Gesundheit. Für manche ist es die Möglichkeit selbstbestimmt und eigenständig leben zu können, für andere ist es wiederum der religiöse Glaube. Letztlich beinhalten alle Erklärungsansätze der Patienten Begrifflichkeiten der Beziehung zwischen Körper, Geist und Seele. Jeder dieser Bereiche stellt eine eigene, aber eng miteinander verbundene Dimension des Selbst dar. Sind diese Dimensionen im Gleichgewicht, berichten die Patienten häufig von einer guten Lebensqualität [191]. Die körperlichen Einschränkungen der Probanden dieser Studie umfassen insbesondere Hörstörungen, sowie in manchen Fällen auch Einschränkungen der Sehkraft, sowie des Bewegungsapparates.

In diesen und weiteren Fällen ist das „Disability Paradox“ ein möglicher Erklärungsansatz, welcher zusammen mit dem „Response-Shift“ zu einer guten und sogar teilweise überdurchschnittlichen Lebensqualität führen könnte. Die Dankbarkeit, welche die Patienten gegenüber den behandelnden Ärzten und der Pflege empfinden, sowie die Erleichterung, ihre Erkrankung überstanden zu haben, brachten einige zusätzlich mit einigen Worten am Ende des Fragebogens zum Ausdruck. Auch hierin wurde das aktuelle Wohlbefinden einiger Patienten nochmals verdeutlicht.

Zusammenfassend ist dies eine Arbeit mit einer der längsten Nachbeobachtungszeiten von Patienten nach Therapie eines Hochrisiko-Neuroblastoms. 24,6 Jahre (Median) nach der Therapie eines Hochrisiko-Neuroblastoms zeigen unsere Patienten eine Reihe von Erkrankungen, verschiedenster Entitäten[155]. Sie alle wurden auf diese oder ähnliche Weise bereits in vielen anderen Studien zur Langzeitnachverfolgung von Neuroblastompatienten beschrieben. Auch die Häufigkeit der Erkrankungen deckt sich in den meisten Fällen mit bisher publizierten Daten.

Die Ermittlung spezifischer Folgen der Antikörperbehandlung anhand dieser Arbeit ist schwierig. Für die meisten, bei unseren Patienten aufgetretenen

Erkrankungen, gibt es in der Literatur bereits zahlreiche Erklärungsansätze, welche zuvor beschrieben wurden. Es fällt jedoch auf, dass sich vor allem die Autoimmunerkrankungen im Verlauf häufen. Ein pathogenetischer Zusammenhang mit der Antikörpertherapie konnte hierfür bislang nicht nachgewiesen werden. Dies ist ein Ansatz, der weiterverfolgt werden muss, um genauere Aussagen treffen zu können.

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität scheint bei den Patienten nicht beeinträchtigt, sondern gut zu sein. Die vermeintlich überdurchschnittlichen Ergebnisse sind mit den beschriebenen Erklärungsansätzen in einem kritischen Kontext zu betrachten.

Die bei unseren Patienten durchgeführte Therapie ist der heutigen Behandlungsleitlinie und den Empfehlungen für Hochrisiko-Neuroblastome in Europa sehr ähnlich, sodass unsere Ergebnisse in einem gewissen Ausmaß auf heutige Neuroblastompatienten übertragbar sind [36].

Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass es sich bei unserer Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, bei welcher die Patienten über einen langen Zeitraum hinweg in einem einzigen kinderklinischen Zentrum behandelt wurden, was als zusätzliche Einschränkung der Studie zu werten ist.

5 Zusammenfassung

Neuroblastome sind der häufigste extrakranielle Tumor im Kindesalter. Der embryonale Tumor neuroektodermalen Ursprungs ist verantwortlich für eine hohe Anzahl tumorbedingter Todesfälle im Kindesalter. Diese Tatsache unterstreicht die große Relevanz der Erforschung des Krankheitsbildes. Der multimodale Therapieansatz der Erkrankung umfasst unter anderem den monoklonalen Antikörper ch14.18/SP2.0.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Ermittlung von physischen bzw. somatischen Spätfolgen von ehemaligen Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom, welche im Rahmen ihres Therapieregimes mit dem Antikörper behandelt wurden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) spielt zudem in der modernen Medizin eine zunehmend wichtigere Rolle. In diesen Aussagen liegt die Absicht der hier vorliegenden Arbeit und die damit einhergehende Fragestellung begründet:

Wie geht es den Patienten viele Jahre nach der Therapie und lässt sich ein Unterschied zur durchschnittlichen Lebensqualität der deutschen Bevölkerung feststellen?

Die Studie umfasst insgesamt 65 Patienten, von denen 33 am Leben sind. Daten zur Erkrankung und deren Verlauf wurden gesammelt und systematisch aufgearbeitet.

Zudem wurde ein zweiteiliger Fragebogen erstellt, durch welchen Informationen zu somatischen Spätfolgen, sowie zur Lebensqualität gesammelt werden konnten. Der somatische Teil orientierte sich hierbei an bisher publizierten Daten zu den Spätfolgen der Neuroblastom-Therapie. Werte für die Lebensqualität wurden anhand eines standardisierten Fragebogens der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) ermittelt und publizierten Normwerten der deutschen Bevölkerung gegenübergestellt.

Zu 29 der noch lebenden 33 Patienten konnte der Kontakt hergestellt werden. 25 von ihnen nahmen an der Fragebogen-Studie teil. Die mediane Dauer seit Diagnosestellung beträgt 24,6 Jahre. Das OS nach 10 Jahren liegt bei 51,9%, das EFS bei 50,5%.

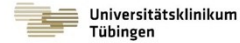
Zu den angegebenen Erkrankungen gehören unter anderem Hörminderung (79%) oder endokrine Erkrankungen, wie der Mangel von Geschlechtshormonen (24%) oder Wachstumshormonen (12%). Auch sekundär benigne (16%) oder maligne Erkrankungen (12%) konnten anhand der Befragung ermittelt werden. Die Ergebnisse der Lebensqualität weisen auf ein durchschnittlich hohes subjektives Wohlbefinden der Patienten hin. Sowohl in den meisten Funktions-Skalen als auch bei den Symptom-/Single-Items, konnten ähnliche oder bessere Werte, wie die der Normbevölkerung aus Deutschland erreicht werden. So zeigen sich u.a. beim globalen QoL-Score bei beiden Geschlechtern signifikant bessere Werte. Single-Items wie Diarrhoen bei den Frauen, oder finanzielle Probleme bei den Männern hingegen treten bei unseren Patienten etwas häufiger auf.

Aufgrund der verhältnismäßig „jungen“ Antikörpertherapie gibt es derzeit noch wenige Studien, welche sich mit möglichen Spätfolgen von ch14.18/SP2.0 beschäftigen. Häufig handelt es sich dabei um mediane Untersuchungszeiträume, die deutlich unter den 24,6 Jahren dieser Arbeit liegen. Die Immuntherapie ließ sich jedoch auch in dieser Arbeit nicht als eindeutiger Risikofaktor für eine bestimmte Erkrankung im Verlauf identifizieren. Für die meisten Spätfolgen konnten bereits andere Therapien als ursächlich identifiziert werden. So z.B. die ototoxische Wirkung von Platinverbindungen im Rahmen der Chemotherapie und eine damit einhergehende Hochtön-Schwerhörigkeit. Lediglich bei den aufgetretenen Autoimmunerkrankungen gibt es weiteren Klärungsbedarf, inwiefern diese möglicherweise auf die anti-GD2-Antikörper zurückzuführen sind. Für die überdurchschnittlichen Ergebnisse der Lebensqualitätsstudie gibt es in der Literatur bereits beschriebene Erklärungsansätze, wie das „Disability Paradox“ oder den „Response-Shift“.

6 Anhang

1. Fragebogen der Studie
2. Informationstext für die Studienteilnehmer
3. Einverständniserklärung der Studienteilnehmer

Fragebogen der Studie



Langzeit Nachbeobachtung von Patienten nach Therapie mit dem anti-GD2-Antikörper ch14.18

1. Persönliche Angaben

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Liebe Studienteilnehmerin, lieber Studienteilnehmer. Vielen Dank, dass Sie sich an unserer Studie beteiligen! Sie leisten einen großen Beitrag, dass die Therapie von Patientinnen und Patienten mit einem Neuroblastom weiter verbessert werden kann!

Auf den folgenden Seiten werden eine ganze Reihe teils sehr persönliche, teils sehr medizinische Fragen gestellt.

Wir möchten Sie an dieser Stelle nochmals darauf hinweisen, dass die Antworten selbstverständlich anonym bleiben und nicht an Dritte weitergegeben werden.

Wenn Sie dennoch eine Frage nicht beantworten möchten, lassen Sie die Antwort einfach aus, wir freuen uns über jede beantwortete Frage.

Im ersten Teil dieses Fragebogens werden standardisierte Fragen zur Lebensqualität gestellt, im zweiten Teil somatische (körperliche) Erkrankungen oder Probleme abgefragt. Die Bearbeitungszeit beträgt ca. 15-20 Minuten.

Sollten Sie inhaltliche Fragen haben, melden Sie sich gerne bei uns, am besten per E-Mail tim.flaadt@med.uni-tuebingen.de

Patienten-Nr.: _____

2. Allgemeines

Alter:

Körpergröße:

Gewicht:

3. Sozialanamnese

Schulabschluss:

Beruf:

Familienstand (ledig, verheiratet):

Kinder (ja/nein, Anzahl, Alter):

Patienten-Nr.: _____

4. Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4

Patienten-Nr.: _____

Langzeit Nachbeobachtung von Patienten nach Therapie mit dem anti-GD2-Antikörper ch14.18

3

15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder ihre gemeinsamen Unternehmen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Patienten-Nr.: _____

Langzeit Nachbeobachtung von Patienten nach Therapie mit dem anti-GD2-Antikörper ch14.18

4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			

Patienten-Nr.: _____

5. Somatische Beschwerden

	Ja	Nein	Unbekannt
Kam es zu weiteren Klinikaufenthalten nach Ihrer Neuroblastom-Erkrankung? Wenn Ja, weshalb?	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort:

Traten bei Ihnen vom Zeitpunkt der Behandlung bis zum heutigen Tag folgende Erkrankungen auf:

Sollten Erkrankungen aufgetreten sein, die inzwischen nicht mehr bestehen, bitten wir Sie das entsprechend zu vermerken.

(Falls ja, beschreiben Sie den Krankheitsverlauf, das Jahr des Auftretens und den Schweregrad unter dem jeweiligen Abschnitt bitte etwas genauer)

	Ja	Nein	Unbekannt
5.1 Endokrinologische (Hormonelle) Erkrankungen:			
1. Schilddrüsenerkrankung (z.B. Unter-/Überfunktion)	☐	☐	☐
2. Wachstumshormon-Mangel	☐	☐	☐
3. Kleinwuchs	☐	☐	☐
4. Unfruchtbarkeit	☐	☐	☐
5. Geschlechtshormonmangel	☐	☐	☐

Patienten-Nr.: _____

	Ja	Nein	Unbekannt
6. Vorzeitige Geschlechtsreife (Pubertas Praecox)	☐	☐	☐
7. Diabetes Mellitus	☐	☐	☐
8. Andere Erkrankungen endokriner Organe	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.2 Infektionserkrankungen:

9. Sepsis („Blutvergiftung“)	☐	☐	☐
10. Infektionen des Darms	☐	☐	☐
11. Erysipel („Wundrose“)	☐	☐	☐
12. HIV	☐	☐	☐
13. Hepatitis	☐	☐	☐
14. Pilzinfektionen	☐	☐	☐
15. Andere Infektionen oder parasitäre Erkrankungen	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

Patienten-Nr.: _____

Ja Nein Unbekannt

5.3 Erkrankungen des Blutes und blutbildender Organe:

16. Anämien (Blutarmut, Blutplättchen-Mangel usw.)	☐	☐	☐
17. Blutgerinnungsstörungen	☐	☐	☐
18. Andere Laborauffälligkeiten	☐	☐	☐

Sollten Unklarheiten bestehen, können Sie uns Laborbefunde mitsenden, wir helfen Ihnen gerne weiter

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.4 Neurologisch:

19. Erkrankungen des Gehörs (z.B. Schwerhörigkeit)	☐	☐	☐
20. Erkrankung der Augen (z.B. Kurzsichtigkeit, Katarakt)	☐	☐	☐
21. Horner Syndrom	☐	☐	☐
22. Epilepsie	☐	☐	☐
23. Migräne	☐	☐	☐

Patienten-Nr.: _____

	Ja	Nein	Unbekannt
24. Lähmungserscheinungen	☐	☐	☐
25. Andere Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.5 Lernpsychologisch:

26. Störung der Sprachentwicklung	☐	☐	☐
27. Lesestörung- Rechtschreib-Störung	☐	☐	☐
28. Rechenstörung (Dyskalkulie)	☐	☐	☐
29. Aufmerksamkeitsstörung	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

Patienten-Nr.: _____

	Ja	Nein	Unbekannt
5.6 Herz-Kreislauf-Erkrankungen:			
30. Bluthochdruck	☐	☐	☐
31. Pulmonale Hypertonie („Lungenhochdruck“)	☐	☐	☐
32. Erkrankungen des Herzens (Klappenfehlfunktion, Herzmuskelerkrankungen usw.)	☐	☐	☐
33. Gefäßerkrankungen (Arterien, Venen, Lymphbahnen)	☐	☐	☐
34. Verminderte Ejektionsfraktion („Herzschwäche“)	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.7 Lungen-/Atemwegserkrankungen:

35. Chronische obere Atemwegsinfektionen oder chronische Bronchitis	☐	☐	☐
36. Pneumonien (Lungenentzündungen)	☐	☐	☐
37. Asthma	☐	☐	☐
38. Akutes Lungenversagen (ARDS)	☐	☐	☐

Patienten-Nr.: _____

	Ja	Nein	Unbekannt
39. Kurzatmigkeit bei Anstrengung / Verminderte Lungenkapazität	☐	☐	☐
40. Andere Atemwegs-/Lungenerkrankungen	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.8 Erkrankungen der Haut:

41. Infektionen/Entzündungen der Haut und subkutanem Gewebe	☐	☐	☐
42. Störungen von Hautanhangsgebilden (Haare, Nägel, Schweißdrüsen)	☐	☐	☐
43. Zahlreiche Melanozytäre Naevi („Leberflecken“)	☐	☐	☐
44. Andere Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

Patienten-Nr.: _____

Ja Nein Unbekannt

5.9 Erkrankungen von Knochen, Gelenken und Weichteilen:

45. Arthritis und Rheuma	☐	☐	☐
46. Osteoporose	☐	☐	☐
47. Andere Erkrankungen von Knochen, Muskeln und Gelenken (z.B. Osteomyelitis)	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.10 Niere und Genitale:

48. Nierensteine	☐	☐	☐
49. Einseitige funktionslose Niere/Schrumpf-Niere	☐	☐	☐
50. Nierenfunktionsstörungen	☐	☐	☐
51. Z.n. Nephrektomie (operative Entfernung einer Niere)	☐	☐	☐
52. Andere Erkrankungen der Nieren, oder der ableitenden Harnwege	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

Patienten-Nr.: _____

	Ja	Nein	Unbekannt
5.11 Zahnerkrankungen:			
53. Kreuzbiss	☐	☐	☐
54. Fehlentwicklung	☐	☐	☐
55. Karies	☐	☐	☐
56. Zahnfleischentzündung (Parodontitis)	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.12 Erkrankungen der Verdauungsorgane:

57. Erkrankungen der Mundhöhle und der Speicheldrüsen	☐	☐	☐
58. Erkrankungen der Speiseröhre	☐	☐	☐
59. Erkrankungen von Magen und Dünndarm	☐	☐	☐
60. Blinddarmentzündung (Appendizitis)	☐	☐	☐
61. Hernien (Leistenbruch / Bauchwandhernien)	☐	☐	☐
62. Entzündliche Darmerkrankungen (z.B. M. Crohn / Colitis ulcerosa)	☐	☐	☐
63. Darmverschluss	☐	☐	☐

Patienten-Nr.: _____

	Ja	Nein	Unbekannt
64. Andere Erkrankungen des Verdauungssystems	☐	☐	☐
65. Erkrankungen der Leber	☐	☐	☐
66. Erkrankungen von Gallenblase und Gallengängen	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

5.13 Sekundäre Neoplasien (Tumoren / Krebserkrankungen):

67. Gutartig (Benigne)	☐	☐	☐
68. Bösartig (Maligne)	☐	☐	☐

Spezifische Angaben bei Ja-Antwort (Krankheitsverlauf, Jahr des Auftretens, Schweregrad usw.):

Hierbei handelt es sich um eine für die Untersuchung sehr wichtige Frage, wir bitten Sie, sollten Sie an einer Zweit-Krebserkrankung oder einem gutartigen Zweittumor erkrankt sein, möglichst genaue Angaben zum Verlauf zu machen.

Patienten-Nr.: _____

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Langzeit Nachbeobachtung von Patienten nach Therapie mit dem anti-GD2-Antikörper ch14.18

15

Informationstext für die Studienteilnehmer



Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. Christian Poets
Stephanie Rich, MBA
Dr. med. Oliver Heinzel
Susanne Fallscheer

**Abteilung Kinderheilkunde I
mit Poliklinik**
(Allgemeine Pädiatrie,
Hämatologie und Onkologie)
Prof. Dr. Rupert Handgretinger
Ärztlicher Direktor
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Dr. med. Tim Flaadt
Studienleiter

Tel. 07071/2962346
Fax 07071/294713
tim.flaadt@med.uni-tuebingen.de

Jonas Rehm
Doktorand

Tel. 01739087846
jonas.rehm@student.uni-tuebingen.de

Tim Flaadt • Klinik für Kinder- und Jugendmedizin • Postfach 2669 •
72016 Tübingen

Studie

Behandlung eines Neuroblastoms mittels des Antikörpers Dinutuximab
Erfassung der Langzeit-Symptomatik nach dem Einsatz des monoklonalen Antikörpers ch.14.18 zur
Neuroblastombehandlung im Kindesalter

Informationstext

Sehr geehrte Frau/Herr

Vielen Dank, dass Sie sich für unsere Studie interessieren!

Wir kontaktieren Sie, weil Sie im Rahmen Ihrer Neuroblastom-Erkrankung mit dem monoklonalen Antikörper Dinutuximab (ch.14.18) behandelt wurden.
Zur Zeit Ihrer Behandlung war der Antikörper noch kein zugelassenes Medikament, die Therapie erfolgte im Rahmen eines individuellen Heilversuchs.
Zwischenzeitlich ist diese Therapie, im Rahmen der GPOH zu einem festen Bestandteil der Behandlung von Kindern mit Hochrisiko und rezidierten Neuroblastomen geworden.

Seite 1 von 3

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Tübingen
Steuer-Nr. 86156/09402
USt.-ID: DE 146 889 674
Geissweg 3
72076 Tübingen
Tel. +49 7071 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de

Aufsichtsrat
Ulrich Steinbach (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Bernd Pichler
Klaus Tischler

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart:
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 6005 0101 7477 5037 93
BIC (SWIFT-Code): SOLADEST600
Kreissparkasse Tübingen:
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44
BIC (SWIFT-Code): SOLADES1TUB

Der ch14.18-Antikörper hat im Mai 2017 eine offizielle Zulassung durch die EMA erhalten und ist auf dem europäischen Markt frei erhältlich. Die Indikation umfasst die Behandlung des primären metastasierten Neuroblastoms sowie des rezidierten Neuroblastoms.

Bislang gibt es wenige Informationen über mögliche Langzeitfolgen der Therapie. Wir beschäftigen uns aus diesem Grund derzeit mit dem Aufbau einer Studie, welche sich mit diesen möglichen Langzeitsymptomen der Antikörpertherapie auseinandersetzt, Ziel ist es Patienten und Eltern hinsichtlich dieser Therapie noch besser beraten zu können.

Hierzu möchten wir Ihnen im beiliegenden Fragebogen einige Fragen zu möglichen Langzeitnebenwirkungen stellen. Die Bearbeitungszeit beträgt 15-20 Minuten. Wir freuen uns, wenn Sie sämtliche Fragen beantworten, sollten Sie aber eine oder mehrere Fragen nicht beantworten können oder wollen, lassen Sie die entsprechende Frage einfach aus.

Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig. Sie leisten jedoch einen entscheidenden Beitrag zur besseren Nachverfolgung und Risikoabwägung der Behandlung von Neuroblastomen mittels der o.g. Antikörpertherapie. Da Sie zu den wenigen Patienten in Europa gehören, die vor so langer Zeit diese Therapie erhalten haben, würden wir uns sehr über Ihre Rückmeldung freuen, da diese für die weitere Forschung sehr wichtig ist!

Es ist wichtig Langzeitsymptome zu erkennen oder ausschließen zu können, um die Therapieform kontinuierlich zu reevaluieren. Sie tragen mit Ihrer Teilnahme dazu bei, dass die Therapie von künftig erkrankten Kindern stetig optimiert werden kann und somit eine bessere Versorgung gewährleistet ist.

Hinweise zum Datenschutz

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass meine Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und verwendet werden, sodass in jeglicher Veröffentlichung kein Rückschluss auf meine Identität möglich ist. Hierzu werden sämtliche angegebenen persönlichen Daten umgehend nach Eingang durch einen Code verschlüsselt, wodurch es nicht möglich ist Rückschlüsse zu meiner Identität zu ziehen. Anschließend werden alle Folgeseiten des Fragebogens nur noch mit diesem Code versehen und das Deckblatt getrennt von den übrigen Daten aufbewahrt. Auf diese Weise ist zu einem späteren Zeitpunkt eine Reidentifikation lediglich durch den Studienleiter möglich. Nur medizinische Mitarbeiter werden Zugang zu meinem verschlüsselten Bogen haben, der bis zur abschließenden Auswertung auf einem geschützten Rechner in der Klinik gespeichert wird. Sämtliche Mitarbeiter, welche Einsicht in die Unterlagen erhalten unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht. Die Teilnahme an der Studie ist mit keinerlei Risiken verbunden.

Wenn Sie der Datenerhebung, -auswertung und -veröffentlichung zustimmen, so würden wir uns freuen, wenn Sie uns die unten angefügte Einverständniserklärung und den Fragebogen ausgefüllt zurücksenden würden.

Vielen Dank,

Prof. Dr. med. R. Handgretinger
Ärztlicher Direktor

Dr. med. T. Flaadt
Assistenzarzt

Cand. med. J. Rehm
Doktorand

Wie erreichen Sie uns?

Dr. med. T. Flaadt, Cand. med. J. Rehm
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung I
Hoppe-Seyler-Straße 1
72076 Tübingen

Tel.: 07071/2962346

Fax: 07071/294713

Mail: jonas.rehm@student.uni-tuebingen.de

Einverständniserklärung der Studienteilnehmer



Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. Christian Poets
Stephanie Rich, MBA
Dr. med. Oliver Heinzel
Susanne Fallscheer

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Allgemeine Pädiatrie,
Hämatologie und Onkologie)

Prof. Dr. Rupert Handgretinger

Ärztlicher Direktor
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Dr. med. Tim Flaadt Studienleiter

Tel. 07071/2962346
Fax 07071/294713
tim.flaadt@med.uni-tuebingen.de

Jonas Rehm Doktorand

Tel. 01739087846
jonas.rehm@student.uni-tuebingen.de

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin · Postfach 2669 · 72016 Tübingen

Langzeit Nachbeobachtung von Patienten nach Therapie
mit dem anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

Einverständniserklärung

Ich habe das Informationsschreiben von Herrn Prof. Dr. med. Handgretinger, Herrn Dr. med. Flaadt und Herrn Cand. med. Rehm gelesen und gebe mit dieser Unterschrift mein Einverständnis zur Teilnahme an der o. g. Studie. Ich habe keine weiteren Fragen und stimme zusätzlich folgenden Punkten zu (zutreffendes bitte ankreuzen):

	Ja	Nein
☐ ich bin einverstanden mit einem persönlichen (telefonischen) Gespräch für evtl. Rückfragen unter folgender Telefonnummer: Tel.:	☐	☐
☐ Über die Ergebnisse der Studie möchte ich nach Abschluss informiert werden.	☐	☐
☐ Für eventuelle zukünftige Studien zu meiner Erkrankung stimme ich hiermit einer erneuten Kontaktaufnahme zu.	☐	☐

Seite 1 von 2

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Tübingen
Steuer-Nr. 86156/09402
USt.-ID: DE 146 889 674
Geissweg 3
72076 Tübingen
Tel. +49 7071 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de

Aufsichtsrat
Ulrich Steinbach (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Bernd Pichler
Klaus Tischler

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart:
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 6005 0101 7477 5037 93
BIC (SWIFT-Code): SOLADEST600
Kreissparkasse Tübingen:
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44
BIC (SWIFT-Code): SOLADES1TUB

Ich nehme freiwillig an der Studie teil und kann meine Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne weitere Angabe von Gründen abbrechen, daraus können mir keine Nachteile entstehen. Alle Angaben und Ergebnisse unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Informationen zum Datenschutz:

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass meine Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und verwendet werden, sodass in jeglicher Veröffentlichung kein Rückschluss auf meine Identität möglich ist. Hierzu werden sämtliche angegebenen persönlichen Daten umgehend nach Eingang durch einen Code verschlüsselt, wodurch es nicht möglich ist Rückschlüsse zu meiner Identität zu ziehen. Anschließend werden alle Folgeseiten des Fragebogens nur noch mit diesem Code versehen und das Deckblatt getrennt von den übrigen Daten aufbewahrt. Auf diese Weise ist zu einem späteren Zeitpunkt eine Re-Identifikation lediglich durch den Studienleiter möglich. Nur medizinische Mitarbeiter werden Zugang zu meinem verschlüsselten Bogen haben, der bis zur abschließenden Auswertung auf einem geschützten Rechner in der Klinik gespeichert wird. Sämtliche Mitarbeiter, welche Einsicht in die Unterlagen erhalten unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht. Die Teilnahme an der Studie ist mit keinerlei Risiken verbunden.

(Ort, Datum)

(Vorname, Nachname)

(Unterschrift)

7 Literaturverzeichnis

1. Smith, V. and J. Foster, *High-Risk Neuroblastoma Treatment Review*. Children, 2018. **5**(9): p. 114.
2. LEWIS, D. and C.F. GESCHICKTER, *TUMORS OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM: NEUROBLASTOMA, PARAGANGLIOMA, GANGLIONEUROMA*. Archives of Surgery, 1934. **28**(1): p. 16-58.
3. Vo, K.T., et al., *Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014. **32**(28): p. 3169-3176.
4. DuBois, S.G., et al., *Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival*. J Pediatr Hematol Oncol, 1999. **21**(3): p. 181-9.
5. Valteau-Couanet, D., et al., *[High-risk neuroblastoma treatment strategy: The experience of the SIOPEX group]*. Bulletin du cancer, 2018. **105**(10): p. 918-924.
6. Whittle, S.B., et al., *Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma*. Expert Rev Anticancer Ther, 2017. **17**(4): p. 369-386.
7. Hero, B. and H. Christiansen, *Neuroblastom*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1481-1495.
8. Berthold, F., et al., *Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015*. Pediatric Drugs, 2017. **19**(6): p. 577-593.
9. Ishola, T.A. and D.H. Chung, *Neuroblastoma*. Surg Oncol, 2007. **16**(3): p. 149-56.
10. Brodeur, G.M., et al., *Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment*. Journal of Clinical Oncology, 1993. **11**(8): p. 1466-1477.
11. Schilling, F.H., et al., *Neuroblastoma Screening at One Year of Age*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(14): p. 1047-1053.
12. Kholodenko, I.V., et al., *Neuroblastoma Origin and Therapeutic Targets for Immunotherapy*. J Immunol Res, 2018. **2018**: p. 7394268.
13. Shojaei-Brosseau, T., et al., *Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France*. Pediatr Blood Cancer, 2004. **42**(1): p. 99-105.
14. Schleiermacher, G., I. Janoueix-Lerosey, and O. Delattre, *Recent insights into the biology of neuroblastoma*. Int J Cancer, 2014. **135**(10): p. 2249-61.
15. Carpenter, E.L. and Y.P. Mossé, *Targeting ALK in neuroblastoma—preclinical and clinical advancements*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2012. **9**(7): p. 391-399.
16. Tonini, G.P., A. Nakagawara, and F. Berthold, *Towards a turning point of neuroblastoma therapy*. Cancer Letters, 2012. **326**(2): p. 128-134.

17. Maris, J.M., *Recent advances in neuroblastoma*. N Engl J Med, 2010. **362**(23): p. 2202-11.
18. Trigg, R.M. and S.D. Turner, *ALK in Neuroblastoma: Biological and Therapeutic Implications*. Cancers, 2018. **10**(4): p. 113.
19. Rubie, H., et al., *N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study*. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(3): p. 1171-1182.
20. Peifer, M., et al., *Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma*. Nature, 2015. **526**(7575): p. 700-704.
21. Ackermann, S., et al., *A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma*. Science, 2018. **362**(6419): p. 1165-1170.
22. Brodeur, G.M., et al., *Neuroblastoma. Effect of genetic factors on prognosis and treatment*. Cancer, 1992. **70**(6 Suppl): p. 1685-94.
23. Attiyeh, E.F., et al., *Chromosome 1p and 11q Deletions and Outcome in Neuroblastoma*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(21): p. 2243-2253.
24. Brenner, A.K. and M.W. Gunnes, *Therapeutic Targeting of the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) in Neuroblastoma—A Comprehensive Update*. Pharmaceutics, 2021. **13**(9): p. 1427.
25. Umapathy, G., et al., *Targeting anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma*. APMIS, 2019. **127**(5): p. 288-302.
26. Schulte, J.H., et al., *Targeted Therapy for Neuroblastoma: ALK Inhibitors*. Klin Padiatr, 2013. **225**(06): p. 303-308.
27. Shimada, H., et al., *The International Neuroblastoma Pathology classification (the Shimada system)*. Cancer, 1999. **86**(2): p. 364-372.
28. Shimada, H., et al., *Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee*. Cancer, 1999. **86**(2): p. 349-63.
29. Mueller, S. and K.K. Matthay, *Neuroblastoma: biology and staging*. Current oncology reports, 2009. **11**(6): p. 431.
30. Cohn, S.L., et al., *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report*. J Clin Oncol, 2009. **27**(2): p. 289-97.
31. Chen, A.M., A.T. Trout, and A.J. Towbin, *A review of neuroblastoma image-defined risk factors on magnetic resonance imaging*. Pediatric Radiology, 2018. **48**(9): p. 1337-1347.
32. Simon, T., et al., *Neuroblastom*. Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie, 2021: p. 1-14.
33. Niemeyer, C. and A. Eggert, *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 2018: Springer.
34. Monclair, T., et al., *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report*. J Clin Oncol, 2009. **27**(2): p. 298-303.
35. Berthold, F., *Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB97)*. 2002, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

36. Simon, T., et al., *2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors*. Klin Padiatr, 2017. **229**(3): p. 147-167.
37. Sokol, E. and A.V. Desai, *The Evolution of Risk Classification for Neuroblastoma*. Children, 2019. **6**(2): p. 27.
38. Morgenstern, D.A., et al., *Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOOPEN study*. Pediatric Blood & Cancer, 2018. **65**(11): p. e27363.
39. Papaioannou, G. and K. McHugh, *Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings*. Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society, 2005. **5**(1): p. 116-127.
40. Nuchtern, J.G., *Perinatal neuroblastoma*. Seminars in Pediatric Surgery, 2006. **15**(1): p. 10-16.
41. Shohet, J.M., J.G. Nuchtern, and J.H. Foster, *Clinical presentation, diagnosis, and staging evaluation of neuroblastoma*. UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on September 12, 2014), 2018.
42. Pollard, Z.F., et al., *Atypical Acquired Pediatric Horner Syndrome*. Archives of Ophthalmology, 2010. **128**(7): p. 937-940.
43. Musarella, M.A., et al., *Ocular Involvement in Neuroblastoma: Prognostic Implications*. Ophthalmology, 1984. **91**(8): p. 936-940.
44. SEEFELDER, C., et al., *Perioperative management of a child with severe hypertension from a catecholamine secreting neuroblastoma*. Pediatric Anesthesia, 2005. **15**(7): p. 606-610.
45. Sun, Q., et al., *Long-term neurological outcomes of children with neuroblastoma with opsoclonus-myoclonus syndrome*. Translational pediatrics, 2022. **11**(3): p. 368-374.
46. Gesundheit, B., et al., *Ataxia and Secretory Diarrhea: Two Unusual Paraneoplastic Syndromes Occurring Concurrently in the Same Patient With Ganglioneuroblastoma*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2004. **26**(9): p. 549-552.
47. Park, J.R., A. Eggert, and H. Caron, *Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment*. Pediatric Clinics of North America, 2008. **55**(1): p. 97-120.
48. Strenger, V., et al., *Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients*. Pediatric Blood & Cancer, 2007. **48**(5): p. 504-509.
49. Barco, S., et al., *Urinary homovanillic and vanillylmandelic acid in the diagnosis of neuroblastoma: Report from the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma*. Clinical Biochemistry, 2014. **47**(9): p. 848-852.
50. Cangemi, G., et al., *Interchangeability between 24-hour collection and single spot urines for vanillylmandelic and homovanillic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma*. Pediatric Blood & Cancer, 2013. **60**(12): p. E170-E172.
51. Li, J., et al., *Clinical value of NSE in the diagnosis of neuroblastoma in children*. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2020: p. 2749-2752.
52. Dumba, M., N. Jawad, and K. McHugh, *Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review*. Cancer Imaging, 2015. **15**: p. 5.

53. Olianti, C., et al., *Whole-Body MRI and Whole Body 123I-MIBG scintigraphy: comparison in Lines and High Risk Neuroblastoma. A pilot study.* 2021.
54. Vik, T.A., et al., *(123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial.* *Pediatr Blood Cancer*, 2009. **52**(7): p. 784-90.
55. Bar-Sever, Z., et al., *Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma.* *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. **45**(11): p. 2009-2024.
56. Olecki, E. and C.N. Grant, *MIBG in neuroblastoma diagnosis and treatment.* *Seminars in Pediatric Surgery*, 2019. **28**(6): p. 150859.
57. Sarioglu, F.C., et al., *Radiological staging in neuroblastoma: computed tomography or magnetic resonance imaging?* *Polish journal of radiology*, 2019. **84**: p. e46-e53.
58. Nour-Eldin, N.-E.A., et al., *Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: Pictorial review.* *Magnetic Resonance Imaging*, 2012. **30**(7): p. 893-906.
59. Körber, F. and J.F. Schäfer, *Radiologische Bildgebung des Neuroblastoms.* *Der Radiologe*, 2021. **61**(7): p. 639-648.
60. Kembhavi, S.A., et al., *Prospective observational study on diagnostic accuracy of whole-body MRI in solid small round cell tumours.* *Clinical Radiology*, 2014. **69**(9): p. 900-908.
61. Ladenstein, R., et al., *Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials.* *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. **45**(2): p. 292-305.
62. Van Arendonk, K.J. and D.H. Chung, *Neuroblastoma: Tumor Biology and Its Implications for Staging and Treatment.* *Children*, 2019. **6**(1): p. 12.
63. Lerone, M., et al., *Molecular Genetics in Neuroblastoma Prognosis.* *Children*, 2021. **8**(6): p. 456.
64. Sundby, R.T., A. Pan, and J.F. Shern, *Liquid biopsies in pediatric oncology: opportunities and obstacles.* *Current Opinion in Pediatrics*, 2022. **34**(1): p. 39-47.
65. Moss, T.J., et al., *Prognostic Value of Immunocytologic Detection of Bone Marrow Metastases in Neuroblastoma.* *New England Journal of Medicine*, 1991. **324**(4): p. 219-226.
66. Rastogi, P., et al., *Bone Marrow Involvement in Neuroblastoma: A Study of Hemato-morphological Features.* *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 2015. **31**(1): p. 57-60.
67. Burchill, S.A., et al., *Recommendations for the standardization of bone marrow disease assessment and reporting in children with neuroblastoma on behalf of the International Neuroblastoma Response Criteria Bone Marrow Working Group.* *Cancer*, 2017. **123**(7): p. 1095-1105.
68. Klingebiel, T., et al., *Treatment of neuroblastoma stage 4 with 131I-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy. A pilot study.* *European Journal of Cancer*, 1998. **34**(9): p. 1398-1402.

69. Berthold, F., *Multizentrische therapiebegleitende Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB90)*. 1990, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie
70. Berthold, F., et al., *Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial*. The Lancet Oncology, 2005. **6**(9): p. 649-658.
71. Ladenstein, R., et al., *Randomized trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(21): p. 3516-3524.
72. Berthold, F., et al., *Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation*. British Journal of Cancer, 2018. **119**(3): p. 282-290.
73. Ladenstein, R., et al., *Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(4): p. 500-514.
74. Kreissman, S.G., et al., *Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(10): p. 999-1008.
75. French, S., et al., *¹³¹I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma*. Pediatric Blood & Cancer, 2013. **60**(5): p. 879-884.
76. Kayano, D. and S. Kinuya, *Current Consensus on I-131 MIBG Therapy*. Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018. **52**(4): p. 254-265.
77. Yu, A.L., et al., *Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(14): p. 1324-34.
78. Lammie, G., et al., *Ganglioside gd(2) expression in the human nervous-system and in neuroblastomas - an immunohistochemical study*. Int J Oncol, 1993. **3**(5): p. 909-15.
79. Suzuki, M. and N.-K.V. Cheung, *Disialoganglioside GD2 as a therapeutic target for human diseases*. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2015. **19**(3): p. 349-362.
80. Navid, F., V. M. Santana, and R. C. Barfield, *Anti-GD2 Antibody Therapy for GD2-Expressing Tumors*. Current Cancer Drug Targets, 2010. **10**(2): p. 200-209.
81. Ohmi, Y., et al., *Essential Roles of Gangliosides in the Formation and Maintenance of Membrane Microdomains in Brain Tissues*. Neurochemical Research, 2012. **37**(6): p. 1185-1191.
82. Nazha, B., C. Inal, and T.K. Owonikoko, *Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy*. Frontiers in Oncology, 2020. **10**.

83. Wu, Z.-L., et al., *Expression of G_{D2} Ganglioside by Untreated Primary Human Neuroblastomas*. Cancer Research, 1986. **46**(1): p. 440-443.
84. Cheever, M.A., et al., *The Prioritization of Cancer Antigens: A National Cancer Institute Pilot Project for the Acceleration of Translational Research*. Clinical Cancer Research, 2009. **15**(17): p. 5323-5337.
85. Mueller, B.M., et al., *Enhancement of antibody-dependent cytotoxicity with a chimeric anti-GD2 antibody*. The Journal of Immunology, 1990. **144**(4): p. 1382-1386.
86. Barker, E. and R.A. Reisfeld, *A mechanism for neutrophil-mediated lysis of human neuroblastoma cells*. Cancer Res, 1993. **53**(2): p. 362-7.
87. Handgretinger, R., et al., *A phase I study of human/mouse chimeric antiganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma*. Eur J Cancer, 1995. **31a**(2): p. 261-7.
88. Desai, A.V., et al., *Pharmacokinetics of the chimeric anti-GD2 antibody, ch14.18, in children with high-risk neuroblastoma*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2014. **74**(5): p. 1047-1055.
89. Saleh, M.N., et al., *Phase I Trial of the Murine Monoclonal Anti-G_{D2} Antibody 14G2a in Metastatic Melanoma*. Cancer Research, 1992. **52**(16): p. 4342-4347.
90. Ahmed, M. and N.-K.V. Cheung, *Engineering anti-GD2 monoclonal antibodies for cancer immunotherapy*. FEBS Letters, 2014. **588**(2): p. 288-297.
91. Zeng, Y., et al., *Anti-neuroblastoma effect of ch14.18 antibody produced in CHO cells is mediated by NK-cells in mice*. Molecular Immunology, 2005. **42**(11): p. 1311-1319.
92. Wang, W., et al., *NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy*. Frontiers in Immunology, 2015. **6**(368).
93. Gerecke, C., *In vivo- und in vitro-Komplementaktivierung durch den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen*. 2006, Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité.
94. Ladenstein, R., et al., *Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2018. **19**(12): p. 1617-1629.
95. Yu, A.L., et al., *Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032*. Clinical Cancer Research, 2021. **27**(8): p. 2179-2189.
96. Dhillon, S., *Dinutuximab: First Global Approval*. Drugs, 2015. **75**(8): p. 923-927.
97. Schoot, R.A., et al., *Market access to new anticancer medicines for children and adolescents with cancer in Europe*. European Journal of Cancer, 2022. **165**: p. 146-153.
98. EuropeanMedicinesAgency. *EPAR summary for the public 2017*; Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/qarziba-epar-summary-public_en.pdf.

99. Ladenstein, R., et al., *Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEX Phase 1 study*. MAbs, 2013. **5**(5): p. 801-9.
100. Ladenstein, R., et al., *Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEX High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1)*. Cancers (Basel), 2020. **12**(2).
101. Slatnick, L.R., et al., *Naxitamab: a humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma*. Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998), 2021. **57**(11): p. 677-688.
102. Markham, A., *Naxitamab: first approval*. Drugs, 2021. **81**: p. 291-296.
103. Kushner, B.H., et al., *Reduction From Seven to Five Cycles of Intensive Induction Chemotherapy in Children With High-Risk Neuroblastoma*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(24): p. 4888-4892.
104. Berthold, F., *NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma*. 2007, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
105. Rybak, L.P., et al., *Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies*. The Tohoku journal of experimental medicine, 2009. **219**(3): p. 177-186.
106. Bokemeyer, C., et al., *Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer*. British Journal of Cancer, 1998. **77**(8): p. 1355-1362.
107. Vadhan-Raj, S. *Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents*. in *Seminars in hematology*. 2009. Elsevier.
108. Jishala, M., N. Venkateswaramurthy, and R. Sambathkumar, *Cardiotoxicity associated with Cancer Chemotherapy*. Research Journal of Pharmacy and Technology, 2020. **13**(5): p. 2480-2487.
109. Korkmaz, A., T. Topal, and S. Oter, *Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation*. Cell biology and toxicology, 2007. **23**: p. 303-312.
110. Haubitz, M., *Acute and long-term toxicity of cyclophosphamide*. Transplantationsmedizin, 2007. **19**(2): p. 26.
111. Leem, A.Y., et al., *Ifosfamide-induced Fanconi syndrome with diabetes insipidus*. The Korean Journal of Internal Medicine, 2014. **29**(2): p. 246.
112. Mora, E., et al., *Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients*. Am J Cancer Res, 2016. **6**(11): p. 2416-2430.
113. Arora, R.D. and R.G. Menezes, *Vinca Alkaloid Toxicity*. 2022: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
114. Khan, O.A., et al., *A phase I study of the safety and tolerability of olaparib (AZD2281, KU0059436) and dacarbazine in patients with advanced solid tumours*. British Journal of Cancer, 2011. **104**(5): p. 750-755.

115. Rawat, P.S., et al., *Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021. **139**: p. 111708.
116. van der Zanden, S.Y., X. Qiao, and J. Neefjes, *New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin*. The FEBS Journal, 2021. **288**(21): p. 6095-6111.
117. Byrne, J., et al., *Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **166**(3): p. 788-793.
118. Kushner, B.H., et al., *Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(12): p. 3880-3889.
119. Pritchard, J., et al., *High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group*. Pediatric blood & cancer, 2005. **44**(4): p. 348-357.
120. Thomas, A., et al., *Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s*. Blood, 2012. **119**(12): p. 2731-2737.
121. Mailankody, S., et al., *Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS)*. Blood, 2011. **118**(15): p. 4086-4092.
122. Kubota, M., *The role of surgery in the treatment of neuroblastoma*. Surgery Today, 2010. **40**(6): p. 526-532.
123. Rees, H., et al., *Diarrhea after resection of advanced abdominal neuroblastoma: A common management problem*. Surgery, 1998. **123**(5): p. 568-572.
124. Yu, J.I., et al., *The effects of radiation therapy on height and spine MRI characteristics in children with neuroblastoma*. Radiotherapy and Oncology, 2015. **114**(3): p. 384-388.
125. Ducassou, A., et al., *Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma*. Strahlentherapie und Onkologie, 2015. **191**(7): p. 604-612.
126. Zhao, Q., et al., *Role and toxicity of radiation therapy in neuroblastoma patients: A literature review*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2020. **149**: p. 102924.
127. Bleeker, G., et al., *Toxicity of upfront 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy in newly diagnosed neuroblastoma patients: a retrospective analysis*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. **40**(11): p. 1711-1717.
128. Garaventa, A., et al., *131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients*. British Journal of Cancer, 1999. **81**(8): p. 1378-1384.
129. Dahllöf, G., et al., *Severe oral mucositis after therapeutic administration of [131I]MIBG in a child with neuroblastoma*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2001. **92**(4): p. 420-423.

130. Garaventa, A., et al., *Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine*. Cancer, 2003. **97**(5): p. 1332-1338.
131. Villablanca, J.G., et al., *Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation*. Journal of Clinical Oncology, 1995. **13**(4): p. 894-901.
132. Simon, T., et al., *Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy*. BMC Cancer, 2011. **11**(1): p. 21.
133. Cohen, L.E., et al., *Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems*. Bone Marrow Transplantation, 2014. **49**(4): p. 502-508.
134. Elzembely, M.M., et al., *Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue*. Pediatr Blood Cancer, 2019. **66**(1): p. e27421.
135. Gurney, J.G., et al., *Hearing Loss, Quality of Life, and Academic Problems in Long-term Neuroblastoma Survivors: A Report From the Children's Oncology Group*. Pediatrics, 2007. **120**(5): p. e1229-e1236.
136. Perwein, T., et al., *Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **57**(4): p. 629-35.
137. Friedman, D.N. and T.O. Henderson, *Late Effects and Survivorship Issues in Patients with Neuroblastoma*. Children (Basel), 2018. **5**(8).
138. Applebaum, M.A., et al., *Second malignancies in patients with neuroblastoma: the effects of risk-based therapy*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(1): p. 128-33.
139. Neise, M. and S. Zank, *Lebensqualität*, in *Lebensqualität im Alter: Perspektiven für Menschen mit geistiger Behinderung und psychischen Erkrankungen*, S.V. Müller and C. Gärtner, Editors. 2016, Springer Fachmedien Wiesbaden: Wiesbaden. p. 3-22.
140. WHOQOL, *Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)*. Qual Life Res, 1993. **2**(2): p. 153-9.
141. Schalock, R.L., *Three Decades of Quality of Life*. Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 2000. **15**(2): p. 116-127.
142. Bullinger, M., *Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin – Entwicklung und heutiger Stellenwert*. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2014. **108**(2): p. 97-103.
143. Kramer, L., J. Füri, and P. Stute, *Die gesundheitsbezogene Lebensqualität*. Gynäkologische Endokrinologie, 2014. **12**(2): p. 119-123.
144. Organization, W.H., *Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference*. Official Records of the World Health Organization, 1946. **2**: p. 100.
145. Crosby, R.D., R.L. Kolotkin, and G.R. Williams, *Defining clinically meaningful change in health-related quality of life*. Journal of Clinical Epidemiology, 2003. **56**(5): p. 395-407.
146. Testa, M.A. and D.C. Simonson, *Assessment of Quality-of-Life Outcomes*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(13): p. 835-840.

147. NK, A., et al., *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute, 1993: p. 365-376.
148. Fayers, P., et al., *EORTC QLQ-C30 scoring manual* 1995: European Organisation for research and treatment of cancer.
149. Nolte, S., et al., *Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany.* European Journal of Cancer, 2020. **137**: p. 161-170.
150. Grabow, D., et al., *Strategy for long-term surveillance at the German Childhood Cancer Registry - an update.* Klin Padiatr, 2011. **223**(3): p. 159-64.
151. Fayers, P. and A. Bottomley, *Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30.* European Journal of Cancer, 2002. **38**: p. 125-133.
152. Cocks, K., et al., *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.* Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(1): p. 89-96.
153. Darren George, P.M., *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference/11.0 Update.* 2002: Routledge Member of the Taylor and Francis Group; 4. Edition. 400.
154. Norsker, F.N., et al., *Somatic late effects in 5-year survivors of neuroblastoma: a population-based cohort study within the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia study.* Int J Cancer, 2018. **143**(12): p. 3083-3096.
155. Flaadt, T., et al., *Long-Term Outcomes and Quality of Life of High-Risk Neuroblastoma Patients Treated with a Multimodal Treatment Including Anti-GD2 Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study.* Cancers (Basel), 2025. **17**(1).
156. Schwarz, R. and A. Hinz, *Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population.* European Journal of Cancer, 2001. **37**(11): p. 1345-1351.
157. Cotterill, S.J., et al., *Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: A report from the European Neuroblastoma Study Group "Survey".* Medical and Pediatric Oncology, 2001. **36**(1): p. 235-238.
158. Laverdière, C., et al., *Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma.* Pediatric Blood & Cancer, 2005. **45**(3): p. 324-332.
159. Brock, P.R., et al., *Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale.* J Clin Oncol, 2012. **30**(19): p. 2408-17.
160. Li, Y., R.B. Womer, and J.H. Silber, *Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose.* Eur J Cancer, 2004. **40**(16): p. 2445-51.
161. Haghiri, S., et al., *Long-term follow-up of high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell*

- transplantation rescue*. Bone Marrow Transplantation, 2021. **56**(8): p. 1984-1997.
162. Milano, M.T., et al., *Primary hypothyroidism in childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2021.
 163. Thibaud, E., et al., *Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood*. Bone Marrow Transplantation, 1998. **21**(3): p. 287-290.
 164. Michel, G., et al., *Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Société Française de Greffe de Moelle*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(6): p. 2238-2246.
 165. Bresters, D., et al., *Ovarian insufficiency and pubertal development after hematopoietic stem cell transplantation in childhood*. Pediatric Blood & Cancer, 2014. **61**(11): p. 2048-2053.
 166. Nasir, J., et al., *Spontaneous recovery of chemotherapy-induced primary ovarian failure: implications for management*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **46**(2): p. 217-9.
 167. Larsen, E.C., et al., *Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5307-14.
 168. Himelstein-Braw, R., H. Peters, and M. Faber, *Morphological study of the ovaries of leukaemic children*. Br J Cancer, 1978. **38**(1): p. 82-7.
 169. Beck, J.D., C. Bokemeyer, and T. Langer, *Late Treatment Effects and Cancer Survivor Care in the Young*. 2021: Springer.
 170. Thibaud, E., et al., *Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood*. The Journal of Pediatrics, 1992. **121**(6): p. 880-884.
 171. Sklar, C.A., et al., *Premature Menopause in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2006. **98**(13): p. 890-896.
 172. Román, J., et al., *Chemotherapy-induced growth hormone deficiency in children with cancer*. Medical and Pediatric Oncology, 1995. **25**(2): p. 90-95.
 173. Haddy, T.B., et al., *Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation*. Pediatric Blood & Cancer, 2006. **46**(2): p. 258-261.
 174. S.R. Rose, et al., *Hypothalamic Dysfunction After Chemotherapy*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2004. **17**(1): p. 55-66.
 175. Hobbie, W.L., et al., *Late effects in survivors of high-risk neuroblastoma following stem cell transplant with and without total body irradiation*. Pediatr Blood Cancer, 2022. **69**(3): p. e29537.
 176. Mensink, G., et al., *Übergewicht und adipositas in deutschland*. 2013.
 177. Yeh, E.T.H. and H.-M. Chang, *Oncocardiology—Past, Present, and Future: A Review*. JAMA Cardiology, 2016. **1**(9): p. 1066-1072.

178. Westerveld, A.S.R., et al., *Neuroblastoma survivors at risk for developing subsequent neoplasms: A systematic review*. Cancer Treatment Reviews, 2022. **104**: p. 102355.
179. Applebaum, M.A., et al., *Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project*. European Journal of Cancer, 2017. **72**: p. 177-185.
180. Martin, A., et al., *Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(8): p. 1350-6.
181. Pérez-De-Lis, M., et al., *Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry)*. Expert opinion on drug safety, 2017. **16**(11): p. 1255-1271.
182. Pariani, N., et al., *Alemtuzumab-Induced Thyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinical and Immunological Features*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. **103**(8): p. 3010-3018.
183. Ramos-Casals, M., et al., *Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases*. Medicine, 2007. **86**(4): p. 242-251.
184. Kucuksezer, U.C., et al., *The role of natural killer cells in autoimmune diseases*. Frontiers in immunology, 2021. **12**: p. 622306.
185. Pourel, N., et al., *Quality of life in long-term survivors of oropharynx carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2002. **54**(3): p. 742-751.
186. Ranta, P., et al., *Long-term quality of life after treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma*. The Laryngoscope, 2021. **131**(4): p. E1172-E1178.
187. Fakhry, H., et al., *Health-Related Quality of Life in Childhood Cancer*. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2013. **34**(6): p. 419-440.
188. Zheng, D.J., et al., *Long-term psychological and educational outcomes for survivors of neuroblastoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Cancer, 2018. **124**(15): p. 3220-3230.
189. Sprangers, M.A.G. and C.E. Schwartz, *Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model*. Social Science & Medicine, 1999. **48**(11): p. 1507-1515.
190. Schwartz, C.E. and M.A.G. Sprangers, *Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research*. Social Science & Medicine, 1999. **48**(11): p. 1531-1548.
191. Albrecht, G.L. and P.J. Devlieger, *The disability paradox: high quality of life against all odds*. Social Science & Medicine, 1999. **48**(8): p. 977-988.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Kinderklinik der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger, im Verlauf dann durch Prof. Dr. med. Peter Lang durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Tim Flaadt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger und Prof. Dr. med. Peter Lang.

Sämtliche Arbeitsschritte wurden von mir, nach Einarbeitung und in enger Zusammenarbeit mit Dr. med. Tim Flaadt, eigenständig durchgeführt. Dies umfasst die Erstellung der Fragebögen, das Kontaktieren der Probanden, sowie ausführliche Archivrecherchen zu deren Krankheits- und Therapieverläufen, die Auswertung der Ergebnisse und das Schreiben dieser Arbeit selbst. Im Januar 2025 wurden die Ergebnisse dieser Dissertation unter dem Titel „Long-Term Outcomes and Quality of Life of High-Risk Neuroblastoma Patients Treated with a Multimodal Treatment Including Anti-GD2 Immunotherapy: A Retrospective Cohort study“ im Journal „Cancers“ publiziert. Die Erstautorenschaft dieser Publikation obliegt hierbei Dr. med. Tim Flaadt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich persönlich nach Beratung durch PD. Dr. Sandra Nolte, Ph.D.

Ich versichere das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Dr. med. Tim Flaadt verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen, verwendet zu haben.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, welche zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderes Dankeschön geht hierbei an meinen ehemaligen Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger, sowie an Herr Prof. Dr. med. Peter Lang, welcher sich im Verlauf netterweise dazu bereit erklärte die Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen. Ihr Engagement im Bereich der Neuroblastom-Forschung legte die Grundsteine für diese Arbeit und ist überaus inspirierend für jeden jungen Kollegen.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. Tim Flaadt bedanken, der mir als primärer Ansprechpartner über die gesamte Zeit hinweg stets zur Seite stand und mich mit Rat und Tat unterstützt hat. Ohne sein Zutun wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank geht selbstverständlich auch an unsere Patienten und deren Familien, welche sich mit großem Interesse an dieser Studie beteiligt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei Fr. PD. Dr. Sandra Nolte bedanken, die uns mit ihrer Expertise im Bereich der Lebensqualitätsforschung eine große Hilfe war.

Für die finanzielle Unterstützung bedanke ich mich beim Förderverein für krebskranke Kinder Tübingen e.V..

Zuletzt geht ein ganz besonderer Dank an meine Familie und Freunde, welche mich während der gesamten Zeit der Promotion ermutigt und unterstützt haben.