

ALL-REZ BFM

Beobachtungsstudie und Biobank

für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie
im Kindes – und Jugendalter

Fassung vom 20.09.2012

Studienleiter: A. von Stackelberg

Dokumentation: A. Kretschmann

Adresse der Studienzentrale:

Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie

Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK

Augustenburger Platz 1, D - 13353 Berlin

Tel: +49-(0)-30-450-566 354

Fax: +49-(0)-30-450-566 901

email: allrez@charite.de

INHALTSVERZEICHNIS

1	SYNOPSIS	4
2	ALLGEMEINE HINWEISE	5
2.1	Abkürzungsverzeichnis	6
3	EINLEITUNG	7
3.1	ALL-Rezidive im Kindes- und Jugendalter	7
3.1.1	Extramedulläre Rezidive	7
3.2	BFM Studiengruppe	7
4	RATIONALE FÜR DIE BEOBACHTUNGSSTUDIE ALL-REZ BFM	9
5	HINTERGRUND	10
5.1	Ergebnisse der ALL-REZ BFM Studien	10
5.1.1	Ergebnisse und Studiendesign der Studien ALL-REZ BFM 83-90	10
5.1.1.1	Prognostische Faktoren aus den Studien ALL-REZ BFM 83-90	10
5.1.2	Ergebnisse und Studiendesign der Studie ALL-REZ BFM 95/96	11
5.1.3	Ergebnisse und Studiendesign der Studie ALL-REZ BFM 2002	12
5.2	Minimale Resterkrankung	12
5.3	Stammzelltransplantation	13
5.4	Folgerezidive	15
5.4.1	Ergebnisse bei zweitem ALL-Rezidiv	15
5.4.2	Neue Medikamente	15
6	SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DAS REGISTER ALL-REZ BFM	17
6.1	Risikostratifizierung	17
6.2	Chemotherapie	17
6.3	Therapie extramedullärer Rezidive	18
6.4	Wissenschaftliche Begleituntersuchungen	18
7	ORGANISATION DES REGISTERS	19
7.1	Ein- und Ausschlusskriterien	19
7.2	Dauer der Teilnahme am Register	19
7.3	Registrierung	19
8	FÜR DAS REGISTER ALL-REZ BFM RELEVANTE DIAGNOSTIK	20
8.1	Definitionen	20
8.1.1	Rezidivort	20
8.1.2	Ansprechen auf die Therapie, Verlauf	20
8.1.3	Folgerezidiv	21
8.2	Initialdiagnostik des ALL-Rezidivs	21
8.2.1	Knochenmark	21
8.2.2	ZNS	22
8.2.3	Testes	22
8.2.4	Sonstiges	22
8.3	Verlaufsdagnostik	24
8.3.1	Ansprechen auf die Therapie	24
8.3.2	Infektiologie	24
8.3.3	HLA-Typisierung	25
8.3.4	Diagnostik während der Dauertherapie	25
8.3.5	Diagnostik bei Therapieende	26
8.3.6	Nachsorgeuntersuchungen, Diagnostik der Spätfolgen	26
8.4	Minimale Resterkrankung (MRD)	26
8.5	Zeitpunkte für Materialgewinnung	26
8.6	Materialversand	26
8.7	Referenz-Institutionen	27
8.8	Laboradressen	27

8.8.1	Molekularbiologie und MRD-Diagnostik	27
8.8.2	MRD-Diagnostik nach SZT	27
8.8.3	Immunologie	28
8.9	Dokumentation	28
9	ETHISCHE GRUNDLAGEN	29
9.1	Deklaration von Helsinki	29
9.2	Ethikkommission	29
9.3	Aufklärung der Patienten und Einwilligung zur Studienteilnahme	29
9.4	Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten	29
9.5	Gesetzliche und administrative Regelungen	29
10	REFERENZEN	30

1 SYNOPSIS

Titel	Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes – und Jugendalter
Hauptprüfarzt	Dr. med. Arend von Stackelberg
Indikation	Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen
Patienten	Insgesamt ca. 85 Patienten pro Jahr in Deutschland: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ca. 60 Patienten mit ALL-Erstrezidiv ▪ Ca. 20 Patienten mit ALL-Zweitrezidiv, ▪ Ca. 5 Patienten mit weiteren Folgerezidiven ▪ Alter 0-18 Jahre ▪ Weibliche und männliche Patienten
Ziele des Registers	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst vollständige Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem ALL-Rezidiv • Weiterführung der etablierten Referenzdiagnostik und der Tumorbank • Gewährleistung einer langfristigen Nachbeobachtung der Patienten
Teilnehmende Zentren	siehe Anhang
Erläuterung der Bedeutung des Registers	<p>Durch die Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem ALL-Rezidiv in einer Beobachtungsstudie können epidemiologische Aussagen über die Inzidenz, Verlauf und Prognose von Kindern mit ALL-Rezidiv gemacht werden. Diese Gruppe trägt wie keine andere zur Sterblichkeit von Kindern mit bösartigen Erkrankungen bei. Patienten können systematisch nachbeobachtet werden. Spätfolgen können erfasst und mit vorangegangenen Therapien und klinischen Faktoren korreliert werden. Entsprechende Risiken können in zukünftigen Therapiestrategien berücksichtigt werden. Als Kompetenzzentrum für rezidierte/refraktäre ALL kann die Studienzentrale teilnehmende Zentren in speziellen Fragestellungen hinsichtlich individuellen Therapiestrategien sowie Bestrahlungs- und Transplantationsindikationen beraten. Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer ALL können hinsichtlich der Behandlung in einer offenen AMG-Studie beraten und entsprechend zugewiesen werden.</p> <p>Damit wird die Qualität der Versorgung dieser klinisch problematischen Patientengruppe aufrechterhalten bzw. verbessert. Patienten können nach dem neuesten Wissensstand behandelt werden und bekommen Zugang zu innovativen Studien mit dem Potential einer kurativen Weiterbehandlung in einer sonst aussichtslosen Situation.</p>
Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines ALL-Rezidivs (Immunphänotyp B-Vorläufer oder T, isoliert oder kombiniert medullär oder extramedullär) bei Patienten ≤ 18 Jahre <p>Beobachtungsstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis zur Datenweitergabe bei Möglichkeit der Langzeitnachbeobachtung <p>Tumorbank:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis zum Tumorbanking und zu biologischen Begleituntersuchungen
Finanzierung der Studie	Eine Finanzierung der Beobachtungsstudie erfolgt durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung und durch die Referenzleistungsvergütung der Gesetzlichen Krankenkassen.

2 ALLGEMEINE HINWEISE

Die diesem Protokoll beiliegenden Therapieanweisungen stellen in der vorliegenden speziellen Form und Kombination keine Empfehlungen für eine allgemein anerkannte Behandlung dar, sondern sind vielmehr Richtlinien für eine Behandlung. Bei der Fertigstellung des Protokolls wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist deshalb besonders darauf hinzuweisen, daß der jeweils behandelnde Arzt allein für die Therapie verantwortlich ist. Die Studienleitung übernimmt keine juristische Verantwortung für mögliche Folgen, die sich aus der Anwendung der in diesem Protokoll gemachten Empfehlungen ergeben. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) wurden mit ® kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die an das Protokoll angefügten Dokumentationshilfsmittel wie Blockdokumentation und Infusionspläne sind selbstverständlich nur Empfehlungen. Es ist zum Beispiel nicht möglich, die gesamte Information, die zu einem Block gehört, auf einer einzigen Seite lesbar unterzubringen. Jeder Studienteilnehmer mag sich daher eigene Dokumentationshilfsmittel erstellen, die ihr/ihm geeigneter erscheinen. Die Studienzentrale akzeptiert jede Dokumentation aus der die gleiche Information zweifelsfrei hervorgeht, so daß insbesondere Diagnose, Therapie und Verlauf nachvollzogen werden können.

Die Studienzentrale bietet ein umfangreiches Spektrum von Serviceleistungen an. Hierzu zählen die Referenzbefundung von Knochenmark-, Blutbild-, Liquorzytozentrifugen- und Tumortupfpräparaten. Alle im Rahmen des Registers erfassten Patientendaten werden sorgfältig dokumentiert und in regelmäßigen Abständen ausgewertet. Am Register teilnehmende Kliniken werden auf Wunsch in allen diagnostischen und therapeutischen Fragen beraten. Im Regelfall werden Anfragen innerhalb von 24 Stunden beantwortet. Wenn es um schwere therapieassoziierte Nebenwirkungen geht, so ist die Studienleitung bemüht, unverzüglich mit der behandelnden Klinik Kontakt aufzunehmen.

Für Patienten mit Mehrfachrezidiv oder Nichtansprechen auf die konventionelle Rezidivtherapie wird die Rücksprache mit der ALL-REZ Studienzentrale empfohlen. Es wird dann versucht, anhand der aktuellen Erkenntnisse die am besten geeignete Therapie zu identifizieren bzw. die Patienten an entsprechende Phase I/II-Studien zu verweisen.

2.1 Abkürzungsverzeichnis

6-MP	6-Mercaptopurin
6-TG	6-Thioguanin
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
ARA-C	Cytosin Arabinosid
Asp	Asparaginase
BFM	Berlin Frankfurt Münster
CCG	Childrens Cancer Group
CML	Chronische myeloische Leukämie
CPM	Cyclophosphamid
C(C)R	complete (continuous) remission
DNR	Daunorubicin
Dexa	Dexamethason
EFS	event-free survival
HD	hochdosis
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
HLA	human leucocyte antigen
IDA	Idarubicin
IFO	Ifosfamid
i.th.	intrathekal
i.v.	intravenös
MFD	matched family donor
MRC	Medical Research Council
MRD	minimal residual disease
MSD	matched sibling donor
MTX	Methotrexat
MUD	matched unrelated donor
p	probability
PBC	peripheral blood cell count
PEG	Polyethylen-Glycol
POG	Pediatric Oncology Group
PPG	poor prognosis group
Pred	Prednison
REZ	Rezidiv
SCT	stem-cell transplantation
SRV	survival
SZT	Stammzelltransplantation
U	unit(s)
VCR	Vincristin
VDS	Vindesin
ZNS	zentrales Nervensystem

3 EINLEITUNG

3.1 ALL-Rezidive im Kindes- und Jugendalter

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste bösartige Erkrankung im Kindesalter mit einer Inzidenz von ca. 4/100.000 Kindern pro Jahr. Momentan werden mit der Polychemotherapie Raten ereignisfreien Überlebens (event-free survival) in 1. kompletter Remission (CR) von 70-80% erreicht. Etwa 15-20 % der Patientin erleiden ein Rezidiv. Die Ergebnisse der Ersterkrankungsstudien konnten in den letzten zwei Dekaden zunehmend verbessert werden.

Im Falle eines Rezidivs können etwa 40% der Kinder mit einer intensivierten Poly- und hochdosierten Chemotherapie und ggf. Stammzelltransplantation geheilt werden. Da aber ca. 15% der Kinder an ihrer Erkrankung versterben, stellt das ALL-Rezidiv immer noch die häufigste Todesursache bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen dar.(1)

In den letzten drei Dekaden sind verschiedene prospektive Phase III-Studien in Europa durchgeführt worden, die das Ziel hatten, die Heilungschancen von Kindern mit ALL(-Rezidiv) zu verbessern (z. B. AIEOP, ALL-REZ BFM, COPRALL, UKALLR).(2-7) Repräsentanten der nationalen Studiengruppen zur Behandlung des ALL-Rezidivs im Kindesalter haben sich zum Resistant Disease Committee im Rahmen der Internationalen BFM Studiengruppe (I-BFM SG) zusammen geschlossen.(8) Dieses Gremium von Experten hat eine homogene Definition diagnostischer Parameter, Methoden und Risikogruppen entwickelt, um Therapiestrategien und Ergebnisse zu vergleichen. Aufgrund der Verbesserung der Ergebnisse der Ersterkrankungsstudien sinken die Zahlen der Patienten mit ALL-Rezidiv. Außerdem werden zunehmend neue zielgerichtete Medikamente verfügbar, die in biologischen Subgruppen mit kleinen Patientenzahlen effektiv sind. Deshalb hat die Gruppe beschlossen eine internationale Studie zur Behandlung des 1. ALL-Rezidivs zu entwickeln, IntReALL2010. Diese Studie gewährleistet die Entwicklung einer Plattform um die Standardtherapie randomisiert zu optimieren und genug Patienten für eine kontrollierte Integration interessanter neuer Substanzen mit einem kurativen Therapieziel zu rekrutieren.

3.1.1 Extramedulläre Rezidive

Etwa 35-40% der Kinder mit ALL-Rezidiv zeigen eine Beteiligung extramedullärer Kompartimente. Aufgrund der erhöhten Effektivität der Ersterkrankungsprotokolle sind die Rezidivraten auch der extramedullären Rezidive insgesamt gesunken. Isoliert extramedulläre Rezidive treten in aller Regel im ZNS oder im Testis auf, also Organen, die eine funktionelle Schranke gegenüber dem Blutkreislauf und damit einen gewissen Schutz vor systemisch applizierten Zytostatika besitzen. In seltenen Fällen gibt es andere Lokalisationen wie Haut, Nieren, Ovarien oder Knochen. Da bei diesen Rezidivorten nicht von einer Schranke gegenüber einer systemischen Chemotherapie auszugehen ist, erfolgt i.d.R. keine spezifische Lokalthherapie.

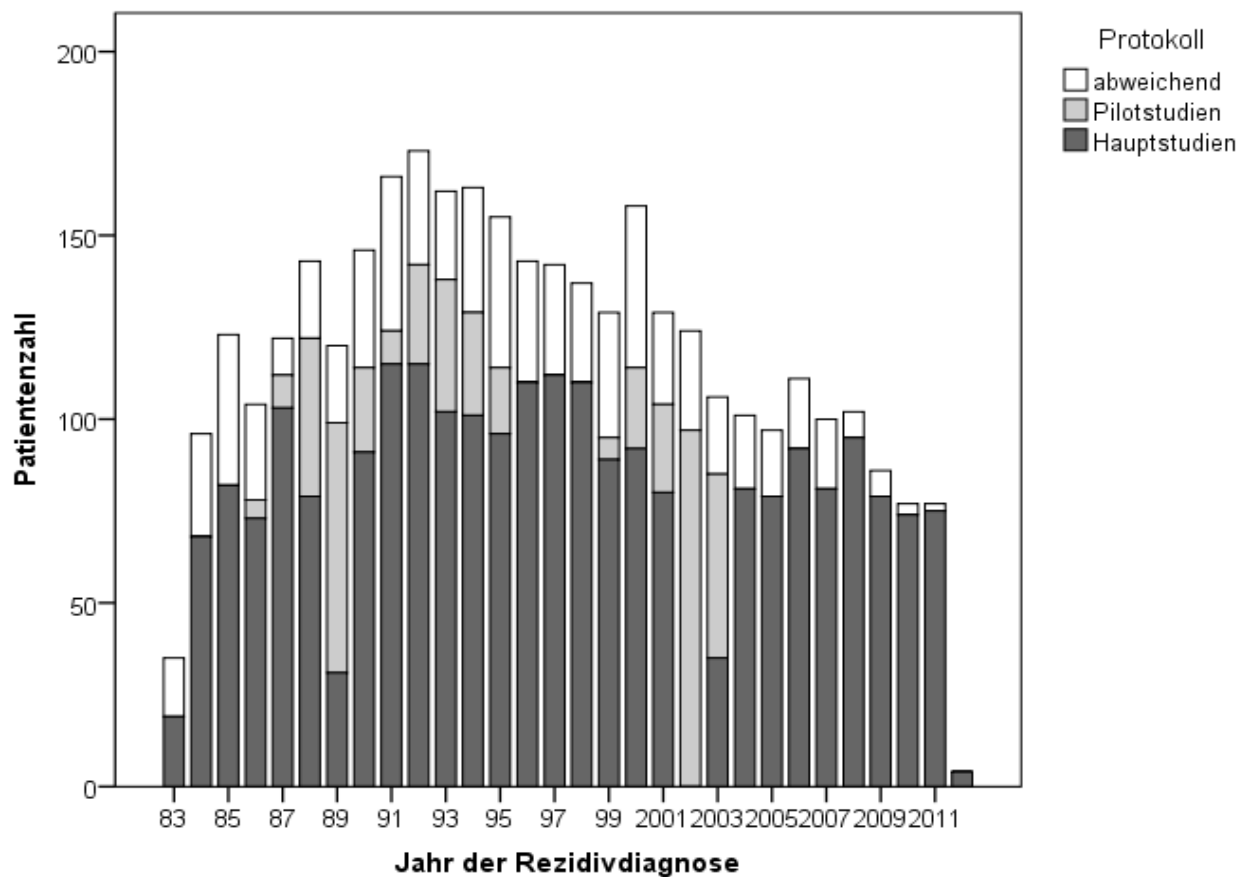
3.2 BFM Studiengruppe

Die Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) erprobt seit 1983 in multizentrischen Studien Therapieansätze für die Behandlung von Kindern mit Rezidiven (REZ) einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL). Daran sind über 100 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt, wobei davon auszugehen ist, dass aus dem deutschen und österreichischen Raum weitgehend alle Kinder mit Rezidiv einer ALL erfasst werden. Im Vergleich zur Ersterkrankung sind die Heilungsaussichten bei Kindern mit Rezidiven deutlich ungünstiger. Die Wahrscheinlichkeit aller Patienten, 5 Jahre zu überleben, liegt mittlerweile bei etwa 60% (unveröffentlichte Daten).

Das vorrangige Ziel der ALL-REZ BFM Studien ist es, die Heilungsaussichten dieser Kinder zu verbessern. Zu den empfohlenen Therapiemaßnahmen zählen Chemotherapie, Strahlentherapie und Stammzelltransplantation (SZT). Darüber hinaus wird durch intensive therapiebegleitende Forschung das Wissen über die Erkrankung vertieft. Die Therapieergebnisse der ALL-REZ BFM Studien sind unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ALL-Erstbehandlungsstudien zu betrachten. Da in den

ALL-BFM Studien kontinuierlich Verbesserungen der Ergebnisse erzielt werden konnten, verbunden mit einer Reduktion der Rezidivrate, ist zum einen mit sinkenden Patientenzahlen in der Rezidivstudie zu rechnen, zum anderen mit resistenteren Leukämien bedingt durch die risikoadaptierte, z.T. intensivere Vorbehandlung(9). In Abbildung 1 ist die Anzahl der protokollgerecht nach Pilot- und Hauptstudien sowie der protokollabweichend behandelten Kinder im Verlauf der Jahre dargestellt.

Abbildung 1: Anzahl der Erstrezidivmeldungen nach Jahr und Therapiestrategie



4 RATIONALE FÜR DIE BEOBACHTUNGSSTUDIE ALL-REZ BFM

Das Überleben von Kindern und Jugendlichen mit einer ALL wurde über die letzten Dekaden kontinuierlich verbessert. Jedoch stellt das ALL-Rezidiv weiterhin ein klinisches Problem dar und ist für die Mortalität von Kindern mit einer malignen Erkrankung verantwortlich. Da die Erkrankung selten ist (Inzidenz 0.7/ 100.000/ Jahr in Europa), werden die Patienten seit den 80er Jahren im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Die letzte dieser Studien, ALL-REZ BFM 2002, wird momentan geschlossen. Alle Patienten erhalten fortan eine Konsolidierungstherapie mit dem in der Zwischenanalyse vorteilhafter erscheinenden Arm Protokoll II-IDA. Bis zum Beginn und auch während der Folgestudie IntReALL 2010 sollen weiterhin Daten von Patienten mit ALL-Rezidiv im Rahmen einer Beobachtungsstudie erhoben werden. Auch Patienten, die aufgrund seltener Erkrankungsformen oder Ausschlusskriterien nicht in eine Therapieoptimierungsstudie eingeschlossen werden können, sollen erfasst werden und eine qualitätskontrollierte und dokumentierte Therapie erhalten. Es soll weiterhin die etablierte Referenzdiagnostik zur qualitätskontrollierten Diagnosesicherung angeboten werden. Darüber hinaus soll die Referenztumorbank weiter geführt werden als Grundlage für biologische Begleitforschungsprojekte. Die teilnehmenden Kliniken sollen weiterhin zu speziellen Fragestellungen beraten werden. Durch die Verbesserung der Therapie und des Überlebens gewinnen Fragen der Nachsorge der Patienten und Beurteilung der Lebensqualität nach einer Chemotherapie zunehmend an Bedeutung. Diese Punkte sollen durch das Register in Zusammenarbeit mit den entsprechenden Spätfolgen-Forschungsgruppen (z. B. Deutsches Kinderkrebsregister, LESS) systematisch verfolgt werden.

Ziel des Registers ist die Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem Erst- oder Folge-Rezidiv einer ALL, die Weiterführung der etablierten Referenzdiagnostik und der Tumorbank sowie die Gewährleistung einer langfristigen Nachbeobachtung der Patienten.

Durch die möglichst vollständige Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem ALL-Rezidiv in einem Register können epidemiologische Aussagen über die Inzidenz, Verlauf und Prognose von Kindern mit ALL-Rezidiv gemacht werden. Diese Gruppe trägt wie keine andere zur Sterblichkeit von Kindern mit bösartigen Erkrankungen bei. Patienten können systematisch nachbeobachtet werden. Spätfolgen können erfasst und mit vorangegangenen Therapien und klinischen Faktoren korreliert werden. Entsprechende Risiken können in zukünftigen Therapiestrategien berücksichtigt werden. Als Kompetenzzentrum für rezidierte/ refraktäre ALL kann die Studienzentrale teilnehmende Zentren in speziellen Fragestellungen hinsichtlich individuellen Therapiestrategien sowie Bestrahlungs- und Transplantationsindikationen beraten. Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer ALL können hinsichtlich der Behandlung in einer offenen AMG-Studie beraten und entsprechend zugewiesen werden.

Damit wird die Qualität der Versorgung dieser klinisch problematischen Patientengruppe aufrechterhalten bzw. verbessert, Patienten können nach dem neuesten Wissenstand behandelt werden und bekommen Zugang zu innovativen Studien mit dem Potential einer kurativen Weiterbehandlung in einer sonst aussichtslosen Situation.

5 HINTERGRUND

5.1 Ergebnisse der ALL-REZ BFM Studien

5.1.1 Ergebnisse und Studiendesign der Studien ALL-REZ BFM 83-90

Das risikoadaptierte Therapiekonzept der ersten vier ALL-Rezidiv-Studien, ALL - REZ BFM 83, 85, 87 und 90 basierte auf einer Einteilung der Patienten in drei strategische Gruppen, die die prognostischen Faktoren Zeitpunkt und Lokalisation des Rezidivs berücksichtigte und dem Erfahrungsstand zu Beginn der 80er Jahre entsprach. Je nach Strategieguppe erhielten die Patienten 9, 8, 4 (bzw. 6) Blöcke Chemotherapie, die aus alternierend zwei unterschiedliche Zytostatika-Kombinationen bestanden. In allen Blöcken war mittelhoch- oder hochdosiertes Methotrexat enthalten. Die kumulative Anthrazyklindosis lag bei 200 bzw. 150 mg/m² Daunorubicin(10, 11).

In der Studie 90 wurde im historischen Vergleich die Wirksamkeit eines neu konzipierten Blocks R3 mit den wesentlichen Elementen hochdosiertes Cytarabin und Etoposid alternierend zu den herkömmlichen Blöcken R1 und R2 geprüft, ohne dass sich eine Verbesserung der Ergebnisse erkennen ließ. Kinder mit besonders ungünstiger Prognose (poor prognosis group, PPG), das heißt mit sehr frühen Knochenmarkrezidiven und mit (auch extramedullären) Rezidiven einer T-ALL, wurden nicht mehr gemäß der Hauptstudie, sondern nach Pilotprotokollen behandelt.

In allen erwähnten Studien schloss sich an die intensive Blocktherapie eine Strahlentherapie an. Bestrahlt wurde das befallene Extrakompartiment bei Hoden- oder ZNS-Befall. Im Verlauf der Studien 85/87 erwies sich darüber hinaus eine präventive Schädelbestrahlung bei Knochenmarkrezidiv auch ohne ZNS-Beteiligung als relevant für die Verbesserung des rezidivfreien Überlebens(12). Seit der Studie 90 erhielten alle Patienten mit Knochenmarkrezidiv eine Schädelbestrahlung mit 12 Gy.

Nach Beendigung der intensiven Therapiephase erhielten Patienten der Gruppen A/B eine 24-monatige und Patienten der Gruppe C eine 12-monatige Dauertherapie mit 6-Thioguanin (6-TG, täglich p.o.) und Methotrexat (MTX, 14-tägig i.v.).

Im Verlauf seit 1983 wurden zunehmend Stammzelltransplantationen (SZT) zur Erhaltung der Remission durchgeführt. Die Verbesserung der Rezidiv-Freiheit durch die allogene SZT wurde allerdings durch eine erhöhte Morbidität und Mortalität erkaufte, so daß diese Maßnahme v.a. Kindern mit besonders ungünstiger Prognose vorbehalten war(13-15). Die Indikation für eine allogene SZT war insbesondere bei Kindern mit intermediärer Prognose unklar und wurde nicht einheitlich gehandhabt.

Die allgemeinen Ergebnisse der Studien 83-90 zeigten ein weitgehend konstantes ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS) von 30-40% ohne nennenswerte Verbesserungen im Studienverlauf.

5.1.1.1 Prognostische Faktoren aus den Studien ALL-REZ BFM 83-90

Im Verlauf der Studien 83 bis 90 konnten diverse prognostische Faktoren etabliert werden, die als Basis für eine risikoadaptierte Stratifizierung dienten. Der Zeitpunkt und die Lokalisation des Rezidivs bildeten die Grundlage für eine Stratifizierung in die Gruppen A, B und C. Es konnte gezeigt werden, daß Patienten mit kombinierten Knochenmarkrezidiven eine bessere Prognose als Patienten mit isolierten Knochenmarkrezidiven haben(16). Kinder mit Rezidiv einer T-ALL haben ein signifikant schlechteres EFS als Kinder mit einer B-Vorläufer-ALL (17). Für Kinder mit ZNS-Rezidiv konnten zusätzlich das männliche Geschlecht und ein höheres Alter bei ALL-Erstdiagnose als prognostisch ungünstige Parameter gefunden werden(18). Patienten mit BCR-ABL positiven Leukämien haben bei Rezidiv eine ungünstige Prognose. Trotz einer Assoziation mit etablierten ungünstigen Faktoren weist die Expression von BCR-ABL eine unabhängige prognostische Relevanz auf (19). Die kryptische Translokation t(12;21) bzw. ihr molekulargenetisches Äquivalent TEL-AML1 ist mit etwa 20% die häufigste chromosomale Aberration bei Kindern mit ALL-Rezidiv. Sie ist assoziiert mit prognostisch günstigen Faktoren wie langer erste Remission und niedriger Blastenzahl im Blutbild bei Rezidiv-Diagnose. Während TEL-AML1 in der univariaten Analyse ein prognostisch günstiger Parameter

ist(20), ergibt sich in der multivariaten Analyse bzw. einer matched-pair Analyse ein Trend, aber keine signifikant unabhängige prognostische Bedeutung(21).

5.1.2 Ergebnisse und Studiendesign der Studie ALL-REZ BFM 95/96

Aus den bekannten prognostischen Faktoren Zeitpunkt, Ort und Immunphänotyp des Rezidivs wurden neue Risikogruppen, die Strategiegruppen S1 bis S4 entwickelt (Tabelle 2, S.17), die in der Studie ALL-REZ BFM 95/96 erstmals zur Risikostratifizierung angewendet wurden. Retrospektiv auf vorangegangene Studien angewandt hatten Patienten der Gruppe S1 eine befriedigende Prognose nach alleiniger Chemotherapie, so daß eine weitere Intensivierung der Therapie nicht notwendig erschien. Demgegenüber hatten Patienten der Gruppen S3 und S4 ein EFS unter 5% nach alleiniger Chemotherapie, wobei sich die Gruppe S4 zusätzlich durch eine außerordentlich niedrige Remissionsrate auszeichnete. Für diese Gruppen war eine Intensivierung der Therapie nach Erreichen einer kompletten Remission unbedingt erforderlich. Dem wurde durch Einführung einer obligatorischen Stammzelltransplantation Rechnung getragen. Die größte und heterogene Gruppe S2 zeichnete sich durch eine intermediäre Prognose nach Chemotherapie aus. Für diese Gruppe galt es, durch weitere Risikofaktoren eine mögliche SZT-Indikation zu klären. Durch Eingliederung der Patienten mit frühen und sehr frühen isoliert extramedullären Rezidiven wurde insbesondere für diese Untergruppe die Behandlung gegenüber den Vorläuferstudien deutlich intensiviert.

Patienten der Gruppe S1 erhielten wie zuvor 6 R-Blöcke, zusätzlich eine Induktion mit Blöcken F1/2. Es schloß sich eine lokale Bestrahlung und eine 12-monatige Dauertherapie an. Ziel war es für diese Gruppe, das gute Ergebnis von über 70% EFS zu reproduzieren. Patienten der Gruppe S2 erhielten nach den Induktionsblöcken F1 und F2 8 alternierende Blöcke R1 und R2. Es schloß sich eine Schädelbestrahlung für alle Patienten mit ZNS- oder Knochenmarkbeteiligung an sowie eine 24-monatige Dauertherapie mit VP16 Reinduktionspulsen. Nach Erreichen einer kompletten Remission konnte alternativ eine Stammzelltransplantation erfolgen, je nach Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders und der Indikationen in den S2-Untergruppen. Patienten der Gruppe S3 erhielten ebenfalls eine Induktion mit F-Blöcken, anschließend alternierend R-Blöcke. Nach Erreichen einer kompletten Remission erfolgte obligatorisch eine SZT. Bei Patienten der Gruppen S2 und S3 wurde zusätzlich randomisiert geprüft, ob sich durch Einsatz von G-CSF zwischen den ersten 4 Blöcken eine Intensivierung der Induktionstherapie und in Folge eine Verbesserung der Remissionsrate und des Überlebens erzielen läßt. Patienten der Gruppe S4 erhielten einen alternativen Induktions-Block I und anschließend S-Blöcke. Bei dem Design dieser Blöcke wurde eine etwas reduzierte Intensität und eine gute Steuerbarkeit angestrebt, um die vergleichsweise hohe Rate an Induktions- und Therapietodesfällen der vorangegangenen Studien zu vermeiden. Es wurden Zytostatika integriert, die sich *in vitro* als noch wirksam gegenüber den erfahrungsgemäß hoch resistenten Leukämiezellen erwiesen, insbesondere Idarubicin, Etoposid und Thiotepa. Nach Erreichen einer vollständigen Remission wurde zügig eine SZT angestrebt, da mit raschen Folge Rezidiven zu rechnen war.

Bei einer Laufzeit der Studie 95/96 von 6 Jahren und 2 Monaten und einem medianen Follow-up von 2,7 Jahren (Studie 95: 5,5 Jahre, Studie 96: 2,0 Jahre) ergab sich ein signifikant besseres Ergebnis gegenüber den Vorläuferstudien mit einem pEFS von 47% ± 3%. Beim Vergleich der Ergebnisse der Strategiegruppen S1 - S4 mit nach gleichen Kriterien retrospektiv gruppierten Vorläuferstudien ließ sich das befriedigende Ergebnis der Gruppe S1 reproduzieren. In den Gruppen S3 und S4 konnten Plateaus ereignisfreien Überlebens von 25% und 19% erreicht werden, die jedoch bei Vergleich mit Vorläuferstudien unter Berücksichtigung der Transplantationsergebnisse keine signifikante Verbesserung des EFS darstellen. Die Remissionsrate der Gruppe S4 war im Trend - bei Vergleich mit den Studien 85 und 87 (Induktion mit Protokoll F1/2) sogar signifikant - schlechter. Die Rate an Induktionstodesfällen konnte nicht reduziert werden. Patienten der Gruppen S3 und S4, die in CR transplantiert wurden, hatten ein EFS von 40%. Alle Patienten, die trotz Erreichens einer CR nicht frühzeitig transplantiert wurden, hatten ein Folgeereignis.

Die Wahrscheinlichkeit ereignisfreien Überlebens der Gruppe S2 war signifikant höher als in den Vorläuferstudien.

5.1.3 Ergebnisse und Studiendesign der Studie ALL-REZ BFM 2002

Das Therapieprinzip für Patienten mit 1. ALL-Rezidiv bestand in der Studie ALL-REZ BFM 2002 aus einer intensiven Block-Polychemotherapie zur Induktions- und Konsolidierungsbehandlung gefolgt von einer konventionellen Dauertherapie, ggf. mit VP16-Reinduktionspulsen bei Patienten mit guter und intermediärer Prognose nach alleiniger Chemotherapie bzw. gefolgt von einer Stammzelltransplantation bei Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose.

Die in der Studie ALL-REZ BFM 95/96 eingeführten Strategiegruppen S1-4 ermöglichten eine sehr deutliche Diskriminierung der Überlebenschancen und erlaubte somit, Patientengruppen zu definieren, die keine (S1) oder auf jeden Fall eine (S3/4) Stammzelltransplantation zur Remissionserhaltung benötigten. Für die große und heterogene Strategiegruppe S2 konnten mit Hilfe weiterer prognostischer Faktoren Subgruppen (S2A-D) definiert werden, die hilfreich bei der Abwägung der Indikation zur allogenen SZT sind.

Für die Strategiegruppe S2 hatte sich der molekulargenetische Nachweis von minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) mit Hilfe von klonalen Markern nach dem 2. Therapieelement (F2) als signifikanter Parameter für die Prädiktion eines Folgerezidivs erwiesen. Eine Stratifizierung in einen Zweig mit obligater allogener SZT bei positivem MRD-Befund ($\text{MRD} \geq 10^{-3}$) und Weiterführung der Polychemo- und Dauertherapie bei negativem MRD-Befund ($\text{MRD} < 10^{-3}$) wurde in ALL-REZ BFM 2002 geprüft.

Ziel der Studie ALL-REZ BFM 2002 war die Verbesserung der Prognose für Kinder mit ALL-Rezidiven durch eine auf den Erfahrungen der vorangehenden BFM-Rezidivstudien basierende neu konzipierte Chemo- und Strahlentherapie sowie den gezielten Einsatz der Stammzelltransplantation. Dabei sollte im prospektiv randomisierten Vergleich geklärt werden, ob eine Blocktherapie (R-Blöcke) oder eine kontinuierliche Chemotherapie (Protokoll II-IDA) als Konsolidierungstherapie geeigneter zum Erhalt einer kompletten Remission sowie zur Reduktion von minimaler residueller Tumormasse ist und die Toxizität beider Strategien verglichen werden.

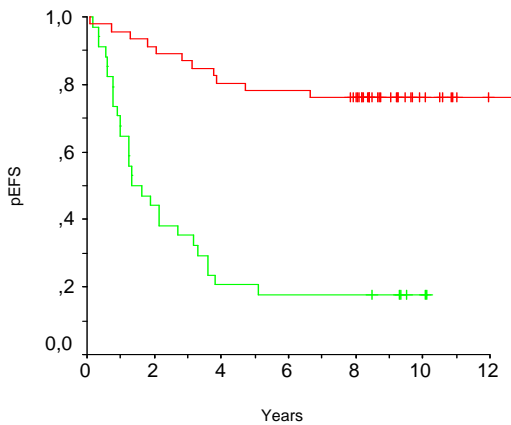
Insgesamt führte die Therapiestrategie der Studie ALL-REZ BFM 2002 zu einer deutlichen Verbesserung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zu allen Vorläuferstudien, so dass sich für die Gruppen S1 und S2 pEFS Raten von ca. 65% zeigten. In den Gruppen S3 und S4 lagen die pEFS Raten um 30%. Beim Vergleich der Konsolidierungsstrategien zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben und ereignisfreien Überleben, jedoch war die kumulative Inzidenz von Rezidiven in der mit R-Blöcken behandelten Gruppe tendenziell höher. Protokoll II-IDA zeigte höhere hämatologische Toxizität, die R-Blöcke eine höhere Rate an Mukositis. Es wurde der Beschluss gefasst, Protokoll II-IDA als weitere Konsolidierungstherapie zu empfehlen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Stratifizierung der Gruppe S2 gemäß des MRD-Befunds nach dem 2. Therapieelement (F2) in einen Zweig mit bzw. ohne allogene SZT von einem HLA-identischen unverwandten Spender das ereignisfreie Überleben der Gesamtgruppe bzw. der Untergruppen verbessern ließ (pEFS 60-70%).

5.2 Minimale Resterkrankung

Mit Hilfe klonenspezifischer DNA-Sequenzen können Leukämiezellen unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze bis zu einer Sensitivität von 10^{-4} - 10^{-5} nachgewiesen werden. Somit läßt sich die Dynamik des Therapie-Ansprechens um 2-3 Zehnerpotenzen unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze weiter verfolgen. MRD kann durch PCR-basierte Quantifizierung klonenspezifischer T-Zell Rezeptor Gamma/ Delta oder Immunglobulin-Schwerketten Rearrangements gemessen werden oder durch die Detektion aberranter Antigenkombinationen auf der Zelloberfläche der Blasten mit Durchflusszytometrie. Im Rahmen der ALL-Erstbehandlung konnte der prognostische Wert von MRD bereits belegt werden(22, 23). Beim Rezidiv hatten Patienten der mittleren Risikogruppe S2 mit Knochenmarkbefall und guter MRD Reduktion nach der Induktionschemotherapie ein erkrankungsfreies Überleben (DFS) von über 70%, wohingegen Patienten mit MRD poor response ($> 10^{-3}$ nach der ALL-REZ BFM F1/2 Induktion) DFS Raten von unter 20% hatten(24). Auf diesen Ergebnissen basiert die Zuteilung von Patienten mit intermediärem Risiko zur allogenen SZT nach der Konsolidierungstherapie(25). In der Studie ALL-REZ BFM 2002 konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MRD poor

response der S2 Gruppe durch korrekte Zuordnung zur SZT eine Rate erkrankungsfreien Überlebens von >60% haben (Abbildung 2).

a) ALL-REZ BFM 95/96

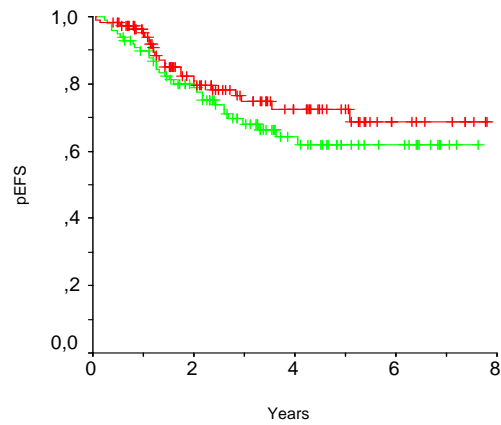


— MRD 10^{-3}; n = 46; cens = 35; pEFS = $.76 \pm .06$

— MRD $\geq 10^{-3}$; n = 34; cens = 6; pEFS = $.18 \pm .07$

P < .001

b) ALL-REZ BFM 2002



n = 109; cens = 86; pEFS = $.69 \pm .06$

n = 99; cens = 68; pEFS = $.62 \pm .06$

P = .277

Abbildung 2 Ereignisfreies Überleben bei Kindern mit intermediärem Risiko eines Knochenmarkrezidivs aufgeteilt nach MRD response nach der Induktionstherapie. Behandlung nach (a) ALL-REZ BFM 95/96 (MRD Ergebnisse geblendet) und (b) ALL-REZ BFM 2002 (MRD $\geq 10^{-3}$ Indikation für allogene SZT). Stackelberg, unpublizierte Daten.

Das MRD Niveau nach der Induktion kann als sensitiver Parameter für das Ansprechen auf die Therapie gewertet werden. Ein zu späteren Zeitpunkten quantifizierbares MRD zeigt eine refraktäre Erkrankung an. Es konnte gezeigt werden, dass MRD vor SZT der einzige unabhängige Prädiktor für ein Folgerezidiv nach SZT ist(26). Bei isoliert extramedullären Rezidiven wurde eine submikroskopische Knochenmarkbeteiligung zum Rezidivdiagnosezeitpunkt gefunden im Rahmen einer Initiative des I-BFM SG Resistant Disease Committee. Bei Patienten mit isoliertem ZNS-Rezidiv wurde eine submikroskopische Knochenmarkbeteiligung zum Rezidivdiagnosezeitpunkt mit einer höheren Rate an Folgerezidiven assoziiert(27).

Zusammenfassend ist die MRD-Quantifizierung bei Diagnosestellung und im Therapieverlauf eines ALL-Rezidivs ein essentieller Bestandteil geworden, um das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen und Patienten einer risikoadaptierten Behandlung zukommen zu lassen. Die Quantifizierung von MRD zu validierten Zeitpunkten in kontrollierten Therapiestrategien hat mittlerweile den Status eines standard of care erreicht und wird in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert.

5.3 Stammzelltransplantation

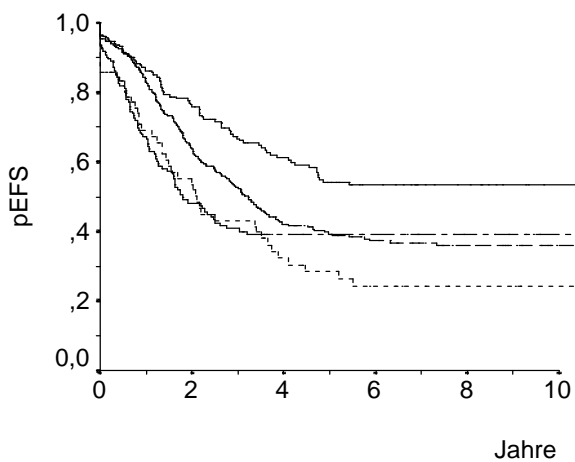
Die Stammzelltransplantation stellt eine alternative intensiviertere Therapie für Patienten mit ungünstiger Prognose nach Erreichen einer kompletten Remission dar. Die allogene SZT gewährt erfahrungsgemäß ein besseres Rezidiv-freies Überleben als die Chemo/Radiotherapie allein, ist aber mit einer höheren therapiebedingten Morbidität und Mortalität assoziiert. Seit Beginn der Studien ALL-REZ BFM wurde die SZT vom HLA-identischen Geschwister (*matched family donor*, MFD) in der Regel bei allen Patienten mit Knochenmarkrezidiv durchgeführt, soweit ein passendes Geschwister vorhanden war(15). Bei extramedullären Rezidiven wurde hingegen die Indikation deutlich zurückhaltender gestellt, da allem Anschein nach der für die Rezidiv-Freiheit verantwortliche *Graft-versus-leukemia*-(GvL)-Effekt im Extrakompartiment allenfalls eingeschränkt zur Wirkung kommt(13). Seit Beginn der 90er Jahre stand zunehmend die Möglichkeit einer SZT vom HLA-identischen unverwandten Spender

(*matched unrelated donor*, MUD) zur Verfügung. Mittlerweile kann für ca. 75% der Patienten innerhalb von 3 Monaten ein passender Spender gefunden werden.

Im Konzept der Studie ALL-REZ BFM 2002 war die Indikation der allogenen SZT durch die Risiko-Gruppen z.T. gut definiert, nämlich obligatorische SZT für die Gruppen S3 und S4 und keine Indikation für die Gruppe S1. Bei der großen und heterogenen Gruppe S2 bestand Unklarheit bei der Indikation der SZT vom unverwandten Spender. Die Transplantationsindikation nach MRD response nach der Induktionstherapie hat sich als prognostisch relevanter Parameter erwiesen, der eine korrekte Zuordnung der Patienten zu einer SZT ermöglichte. Das Gesamtüberleben der S2 Gruppe konnte dadurch erheblich verbessert werden.

Die Ergebnisse der SZT bei Patienten der Gruppe S2 sind in Abbildung 3 aufgeführt.

Abbildung 3: Ereignisfreies Überleben der S2 Subgruppen A-D, Studien 83-96, SZT zensiert; Stand 09/01



— S2A: n = 221; zens. = 140; pEFS = .53 ± .04
 - - S2B: n = 401; zens. = 218; pEFS = .36 ± .03
 . . . S2C: n = 153; zens. = 92; pEFS = .24 ± .06
 - . - S2D: n = 184; zens. = 93; pEFS = .39 ± .04
 p < 0.001

Tabelle 1: Definition der S2 Subgruppen A-D (ALL-REZ BFM 2002-Einteilung)

Ort	isol. KM	komb. KM		isol. Extramed.
Zeitpunkt	spät	spät	früh	früh/ sehr früh
< 1/μl PBC	A	A	B	D
1 - < 10.000/μl	B			
≥ 10.000/μl	C			
BCR/ABL +	C	C	C	

Inzwischen sind die SZT-Indikationen bei den Standard-Risiko-Patienten (S1/S2) aufgrund neuer Forschungsergebnisse weiter modifiziert worden. Nur die Patienten mit Knochenmarksbefall und schlechter MRD-Response nach der Induktion profitieren klar von einer SZT. Bei S2-Patienten mit KM-Befall, bei denen MRD nicht verfügbar ist, sollte nur bei Verfügbarkeit eines Matched Donor eine SZT erwogen werden.

Patienten mit spätem isoliert extramedullärem Rezidiv (S1) oder mit spätem Knochenmark-Rezidiv und guter MRD-Response (S2) kommen aufgrund eines zufriedenstellenden Ansprechens auf die Therapie nicht für eine SZT in Frage. Für Patienten mit frühem kombiniertem Knochenmark-Rezidiv und guter MRD-Response besteht nur die SZT-Indikation für einen Matched Donor (genaue SZT-Indikationen s.Tabelle 7: SZT-Indikationen für ALL-Rezidiv-Patienten

).

5.4 Folgerezidive

5.4.1 Ergebnisse bei zweitem ALL-Rezidiv

Bisher galten Patienten mit 2. ALL-Rezidiv als Palliativpatienten und wurden nicht einheitlich behandelt.

In einer Analyse von 258 Patienten mit 2. ALL-Rezidiv (gemeldet zwischen Juli 1995 und Oktober 2010), von denen 227 nach Chemo-/ Strahlentherapie und 31 nach allogener Stammzelltransplantation rezidiert waren, zeigte sich, dass Patienten mit Rezidiv nach Chemo-/ Strahlentherapie eine signifikant bessere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren ($pOS=.27\pm.03$) hatten als Patienten mit Rezidiv nach SZT ($pOS=.04\pm.04$, $p=.024$) (ASH-abstract 2012, unveröffentlichte Daten). Dabei waren der Zeitpunkt des Rezidivs und das Alter bei zweitem Rezidiv in der univariaten Analyse signifikant mit $pEFS$ assoziiert, in einer multivariaten Cox-Regression Analyse waren der Zeitpunkt des Rezidivs und SZT als zeitabhängige Kovariate die einzigen unabhängigen signifikanten prognostischen Faktoren.

Die ALL-REZ BFM Studienzentrale hatte für die Patienten Empfehlungen ausgesprochen, die modifizierte ALL-REZ BFM Elemente enthielten, wie den Ersatz von Anthrazyklinen durch liposomales Daunorubicin (DNX) in äquivalenter Dosierung. Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation wurde nach Erreichen einer dritten CR angestrebt. Bei Nonresponse wurden individuelle interventionelle und intensivierete Chemotherapieblöcke verabreicht. Beim Vergleich der Induktionstherapien von Patienten mit Rezidiv nach Chemotherapie zeigten die Patienten mit protokollgerechter Therapie (Protokoll II-DNX oder F1/F2 Blöcke, $n=120$, $pEFS=.33 \pm .04$) eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit intensiver nicht protokollgerechter Induktion (Clofarabin enthaltende Regimes, DNX-FLA, FLAMSA, HAM, andere; $n=67$, $pEFS=.02\pm.02$) oder nicht kurativer Induktionstherapie (Erhaltungstherapie, SZT ohne Vorbehandlung; $n=24$, $pEFS=.04\pm.04$; $p<.001$). Die besten Ergebnisse wurden bei 60 Patienten mit protokollgerechter Induktion, Konsolidierung und SZT in CR3 mit einem $pEFS$ von $.46\pm.07$ erzielt.

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass Kinder mit einem 2. ALL-Rezidiv nach SZT oder einem sehr frühen 2. Rezidiv nach Chemotherapie/ Bestrahlung eine ungünstige Prognose mit intensiver konventioneller antileukämischer Therapie haben und deshalb für Phase I/ II Studien mit neuen Substanzen in Betracht gezogen werden sollten. Patienten mit frühem oder spätem 2. ALL-Rezidiv haben eine kurative Perspektive mit konventioneller Induktion/ Konsolidierung, wenn eine anschließende SZT in CR3 möglich ist. Eine konventionelle "4-drug" Induktion mit Dexamethason, Vincristin, einem Anthrazyklin und Asparaginase (wie Protokoll II-DNX) oder mit Dexamethason, Vincristin, HD-MTX und HD-ARA-C (F1/F2) sind effektive Induktionselemente für Kinder mit 2. ALL-Rezidiv. Dieses Schema kann als Standard für Phase I/ II Studien betrachtet werden oder als Vergleichsarm für randomisierte Phase II/ III Studien mit neuen Medikamenten.

Im Falle eines zweiten oder weiteren Folgerezidivs wird die Rücksprache mit der Studienzentrale empfohlen, um auf der Basis dieser Ergebnisse und der persönlichen Krankengeschichte des Patienten eine Therapiempfehlung aussprechen zu können.

5.4.2 Neue Medikamente

Die meisten Medikamente zur Behandlung des ALL-Rezidivs im Kindesalter werden seit vielen Jahrzehnten verwendet. Mittlerweile sind jedoch aufgrund des zunehmenden molekulargenetischen und immunologischen Wissens und neuer Technologien neuartige Medikamente mit einem spezifischen antileukämischen Wirkmechanismus entdeckt worden, die sich in der (prä)klinischen Entwicklung befinden. Die wichtigsten Gruppen sind neue Nukleosidanaloga, Tyrosinkinase- NFkB-, mTOR-, und FLT3-Inhibitoren sowie unkonjugierte und konjugierte Antikörper. Die neue EU-Direktive zur Medikamentenentwicklung bei Kindern schreibt Firmen vor, einen Pädiatrischen Prüfplan (Pediatric Investigational Plan, PIP) vorzulegen, wenn ein neuer Wirkstoff in Europa zugelassen werden soll. Die adäquate Dosis, Tolerabilität und Effektivität dieser Medikamente als Einzelsubstanzen und in Kom-

bination mit konventioneller Chemotherapie werden in Phase I/II Studien bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ohne kurative Behandlungsoptionen getestet. Die vielversprechendsten Medikamente werden weiter untersucht und im kurativen Kontext angewendet. Patienten mit ALL-Mehrfachrezidiv im Kindesalter haben eine mittlere bis schlechte Prognose und haben einen höheren Bedarf für neue Wirkstoffe als Patienten mit ALL-Ersterkrankung. Besonders wichtig ist die Integration neuer Substanzen in kurative Therapiestrategien, geleitet von Experten im jeweiligen Gebiet und in Interaktion/ Kooperation mit den verantwortlichen Autoritäten und Pharmafirmen. Akademische Konsortien wie die I-BFM SG und die ITCC (Innovative Therapies in Children with Cancer) sind für die Vernetzung dieser Institutionen verantwortlich und wahren die Führung solcher Studien durch akademische Einrichtungen im Sinne des Interesses der pädiatrischen Patienten (8, 28, 29).

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DAS REGISTER ALL-REZ BFM

6.1 Risikostratifizierung

Die Risikogruppen S1 bis S4 werden gemäß der Definition der Studie ALL-REZ BFM 2002 eingeteilt (Tabelle 2). Die einzige Änderung dieser Einteilung liegt in der Einordnung der sehr frühen isoliert extramedullären Rezidive in die S4-Gruppe. Parameter für diese Gruppeneinteilung sind der Zeitpunkt (Tabelle 3), der Ort (Tabelle 4) und der Immunphänotyp des Rezidivs.

Tabelle 2: Definition der Strategiegruppen S1 bis S4

Lokalisation Zeitpunkt	Immunphänotyp: non - T			Immunphänotyp: (prä-) T		
	Extramedullär isoliert	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert	Extramedullär isoliert	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert
sehr früh	S4	S4	S4	S4	S4	S4
früh	S2	S2	S3	S2	S4	S4
spät	S1	S2	S2	S1	S4	S4

Tabelle 3: Definition der Zeitpunkte

Zeitpunkt	nach Erstdiagnose	nach Ende der Ersttherapie*
spät		≥ 6 Monate
früh	≥ 18 Monate	und < 6 Monate
sehr früh	< 18 Monate	und < 6 Monate

* Für den seltenen Fall, daß das Ende der Ersttherapie (i.d.R. Ende der vorangegangenen Dauertherapie) ≥ 6 Monate und die Erstdiagnose < 18 Monate her ist (z.B. nach Therapieabbruch oder nach B-NHL-Therapie), ist der Rezidiv-Zeitpunkt als spät zu definieren.

Tabelle 4: Definition des Rezidiv-Ortes

Knochenmarkbefund		< 5% Blasten	5% bis < 25% Blasten	≥ 25% Blasten
Extramedulläres Rezidiv	Nein	Kein Rezidiv	kontrollbedürftig	Isoliertes Knochenmark-Rezidiv
	Ja	Isoliert extramedulläres Rezidiv	Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv	

6.2 Chemotherapie

Aufgrund der guten Ergebnisse der Studie ALL-REZ BFM 2002 wird für Kinder und Jugendliche mit 1. ALL-Rezidiv weiterhin eine Behandlung gemäß des Protokolls ALL-REZ BFM 2002 empfohlen, bis zum Beginn der neuen internationalen ALL-Rezidiv-Studie. Die Konsolidierung wird mit Protokoll II-Ida durchgeführt (siehe Anhang).

Im Falle eines Folgerezidivs wird die Rücksprache mit der Studienzentrale empfohlen.

6.3 Therapie extramedullärer Rezidive

Die Beteiligung eines extramedullären Kompartiments bei Patienten mit Knochenmarkrezidiv scheint im Vergleich mit Rezidiven ohne extramedulläre Beteiligung ein günstiger prognostischer Faktor zu sein.(3) Diese Erkenntnis hat zu der Stratifizierung von Patienten mit frühem kombiniertem Knochenmarkrezidiv in die mittlere Risikogruppe S2 geführt, wohingegen Patienten mit frühem isoliertem KM-Rezidiv nicht mit Chemo-/ Radiotherapie allein geheilt werden konnten und in die Hochrisikogruppe S3 stratifiziert wurden. Bei Patienten mit frühen und sehr frühen isoliert extramedullären Rezidiven ist die Prognose mit Chemotherapie und lokaler Behandlung bisher unbefriedigend.(30) Bisher ist nicht geklärt, ob eine allogene SZT das Überleben dieser Kinder verbessern kann.(31). Verschiedene Untersuchungen, meist kleiner Patientengruppen, scheinen die Effektivität der allogenen SZT bei IEM Rezidiven zu bestätigen und schlagen die prospektive Evaluierung der Indikation zur SZT in dieser Patientengruppe vor.(32, 33). Deshalb werden Patienten mit sehr frühem isoliert extramedullärem Rezidiv ab der Studie IntReALL2010 der S4-Gruppe zugeordnet und erhalten eine Empfehlung zur allogenen Stammzelltransplantation.

Genauere Empfehlungen zur Behandlung extramedullärer Rezidive befinden sich im Anhang zu diesem Protokoll.

6.4 Wissenschaftliche Begleituntersuchungen

Um die biologischen Eigenschaften der Leukämie und die Prognose der Erkrankung möglichst gut einschätzen zu können, werden die Leukämiezellen umfangreich mit zytologischen, immunologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Methoden untersucht.

Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen geplant, die zum Ziel haben, die Leukämie noch besser einordnen zu können, ihre Entstehungsmechanismen besser zu verstehen und Ansatzpunkte zu einer besseren und zielgenaueren Behandlung zu entwickeln. Für diese Untersuchungen wird Material genutzt, das bei den Routinenuntersuchungen gewonnen wird.

Der Schwerpunkt der Begleituntersuchungen liegt auf der Analyse genomischer Veränderungen der Leukämiezellen, Untersuchung von Kandidatengen auf gesamtgenomischer Ebene, genomischen Varianten in gesunden Zellen, Vermehrung von Leukämiezellen im Mausmodell und Testung von Medikamentenresistenzen im Mausmodell.

7 ORGANISATION DES REGISTERS

Am Register ALL-REZ BFM sind knapp 100 Zentren beteiligt. Die beteiligten Zentren müssen über ausreichende Erfahrung mit pädiatrisch onkologischen Patienten verfügen. Es müssen alle apparativen Möglichkeiten vorhanden sein, um den diagnostischen Anforderungen gerecht werden zu können. Der im Zentrum verantwortliche Prüfarzt muß ein ausgewiesener Kinderonkologe mit Facharztqualitäten und Erfahrung auf dem Gebiet sein. Die Liste der beteiligten Zentren findet sich im Anhang, S.116.

7.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Diagnose eines ALL-Rezidivs (Immunphänotyp B-Vorläufer oder T, isoliert oder kombiniert medullär oder extramedullär) bei Patienten ≤ 18 Jahre
- Einverständnis zur Datenweitergabe bei Möglichkeit der Langzeitnachbeobachtung

Tumorbank:

- Einverständnis zum Tumorbanking und zu biologischen Begleituntersuchungen

Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Ablehnung der Teilnahme am Register durch Patienten oder Sorgeberechtigte

7.2 Dauer der Teilnahme am Register

Die Erfassung der Daten erstreckt sich über den Zeitraum der Therapie und einer prinzipiell unbegrenzten Nachbeobachtungszeit.

7.3 Registrierung

Alle Patienten mit Rezidiv einer ALL werden der Studienzentrale schriftlich gemeldet. Bei nicht eindeutigen diagnostischen Befunden bietet die Studienzentrale eine Beratung und eine vorgezogene Referenzbeurteilung an. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen und für die eine Einwilligung zur Beteiligung an der Studie vorliegt, werden mit dem Meldebogen der Studienzentrale gemeldet. Auf diesem Formblatt werden die erforderlichen klinischen Angaben vollständig dokumentiert, die zu einer Zuordnung in die Strategiegruppen erforderlich sind. Die Meldung des Patienten muß innerhalb von 14 Tagen nach Rezidivdiagnose erfolgt sein.

8 FÜR DAS REGISTER ALL-REZ BFM RELEVANTE DIAGNOSTIK

Das Rezidiv einer ALL erfordert eine umfangreiche Diagnostik, um eine Klassifizierung der Erkrankung nach den bereits etablierten Parametern vornehmen zu können und um dem Patienten die für sein Risikoprofil adäquate Therapie zukommen lassen zu können. Darüber hinaus ist eines der Ziele des Registers ALL-REZ BFM weitere Parameter zu untersuchen, die möglicherweise Aufschluss über die Entstehung, Verlauf und Prognose der Erkrankung geben können, und die hilfreich sein können bei der Entwicklung möglichst spezifischer, effektiver und risikoadaptierter Therapiekonzepte.

8.1 Definitionen

8.1.1 Rezidivort

Ein **isoliertes Knochenmarkrezidiv** liegt vor bei Nachweis von ≥ 25 % Lymphoblasten im Knochenmark ohne extramedulläre Manifestationen.

Ein **kombiniertes Knochenmarkrezidiv** liegt vor bei ≥ 5 % Lymphoblasten im Knochenmark und Nachweis (mindestens) einer extramedullären Manifestation der ALL.

Ein **ZNS-Rezidiv** liegt vor bei Nachweis von morphologisch eindeutig identifizierbaren lymphoblastischen Leukämiezellen im Liquor und einer Pleozytose von $> 5/\mu\text{l}$ kernhaltigen Zellen. Bei einer blutigen Kontamination des Liquors ist nach Rücksprache mit der Studienzentrale folgendermaßen vorzugehen: Lassen sich Blasten im Liquor nachweisen, obwohl das Blutbild blastenfrei ist, so ist von einem ZNS-Rezidiv auszugehen. Entspricht der Anteil an Blasten im Liquor dem des Blutes und bestehen darüber hinaus keine morphologischen Hinweise auf eine längere Persistenz der Blasten im Liquormilieu, so ist von einer Kontamination auszugehen. Bei unklarem Sachverhalt muß individuell entschieden werden. Bei Blastennachweis erhält der Patient unabhängig davon eine intensivierete intrathekale Therapie wie bei ZNS-Beteiligung, nicht jedoch eine erhöhte Dosis der Schädelbestrahlung. Bei klinischen Hinweisen auf ein ZNS-Rezidiv wie Sehstörungen, Polyphagie oder Hirnnervenausfälle ohne Nachweis einer Liquorpleozytose muß mit allen zur Verfügung stehenden Methoden (CCT, MRT) versucht werden, das Vorliegen eines ZNS-Rezidivs zu beweisen oder auszuschließen. Wenn mit den bildgebenden Untersuchungen Hinweise für eine Infiltration der Meningen gefunden werden, muß ggf. eine Biopsie erfolgen.

Ein **testikuläres Rezidiv** liegt vor bei uni- oder bilateraler schmerzloser Hodenschwellung, aus der sich bioptisch eine Infiltration mit lymphoblastischen Leukämiezellen belegen läßt. Bei klinisch unauffälligem kontralateralen Hoden ist bioptisch ein subklinischer Befall auszuschließen.

Ein **sonstiges extramedulläres Rezidiv** ist durch entsprechende bildgebende Maßnahmen darzustellen und durch Biopsie zu verifizieren.

8.1.2 Ansprechen auf die Therapie, Verlauf

Das Ansprechen auf die Therapie im Knochenmark und Liquor wird allein nach zytologischen Kriterien beurteilt.

Ein **Remissionsmark (KM1)** liegt vor, wenn in einem repräsentativen Knochenmarkaspirat unter 5 % Lymphoblasten nachzuweisen sind bei ausreichender Zellularität und Anzeichen für eine Regeneration der normalen Blutbildung

Ein **aplastisches Mark (KM0)** liegt vor, wenn in einem repräsentativen Knochenmarkaspirat nur wenige kernhaltige (meist lymphozytäre) Zellen nachzuweisen sind und Anzeichen für eine Regeneration der normalen Blutbildung fehlen, unabhängig davon, ob sich residuelle Leukämiezellen zytologisch nachweisen lassen.

Ein **nicht repräsentatives Mark** liegt vor bei einer stark reduzierten Zellularität trotz Anzeichen einer fortgeschrittenen Regeneration im Blutbild und bei einer Verteilung der kernhaltigen Zellen, die der des Blutbildes weitestgehend entspricht. Eine solche Punktion sollte wiederholt werden, insbesondere, wenn Therapieentscheidungen von dem Befund abhängen.

Eine **vollständige Remission (complete remission, CR)** liegt vor bei Nachweis eines Remissionsmarks (Blastenanteil <5%) und bei Fehlen jeden weiteren Hinweises auf eine Persistenz von lymphoblastischen Leukämiezellen auf Grund von zytologischen, histopathologischen, bildgebenden oder klinischen Befunden (Ein molekularbiologischer/durchflußzytometrischer Nachweis von Leukämiezellen unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze ist jedoch vereinbar mit der Definition "vollständige Remission"). Außerdem muss ein blastenfreies Blutbild mit Regenerationszeichen vorliegen sowie Regenerationszeichen im Knochenmark. Ein extramedullärer leukämischer Befall darf nicht mehr vorliegen.

Partielle Remission (PR, partial remission):

Blastenanteil im Knochenmark $\geq 5\%$ und $< 25\%$ (KM2)

Frühresponse

liegt bei Patienten vor, bei denen bereits nach dem 1. Therapieelement (Kontrollpunkt am Tag 15 nach F1) eine CR besteht oder eine Knochenmarkaplasie mit einem Blastenanteil <5% und die Kriterien für eine CR spätestens 4 Wochen danach erfüllt sind.

Spätresponse

liegt bei Patienten vor, die erst am Tag 15 und spätestens am Tag 29 des Protokolls II-IDA eine CR erreichen.

Nonresponse (NR)

liegt bei Patienten vor, die bis zum Tag 29 des Protokolls II-IDA keine komplette Remission erreichen.

Induktionstodesfall (ID, induction death)

liegt vor bei Therapie- und/oder Krankheits-bedingtem Tod während der Remissionsinduktion vor Eintreten einer gesicherten CR.

Therapieassoziierter Todesfall (TRD, therapy related death)

ist ein in zeitlichem und/oder kausalem Verhältnis zur Therapie stehender Todesfall, der während anhaltender CR eintritt.

8.1.3 Folgerezidiv

Die Definition des Rezidivorts und Rezidivzeitpunkts beim Folgerezidiv entspricht der bei erstem Rezidiv der ALL.

8.2 Initialdiagnostik des ALL-Rezidivs

Die Diagnose des ALL-Rezidivs muß nach unten genannten Kriterien zweifelsfrei feststehen, bevor eine Rezidivtherapie begonnen wird. Im Zweifelsfall sollte eine Rücksprache mit der Studienzentrale erfolgen.

8.2.1 Knochenmark

Eine Knochenmarkaspiration wird obligat an zwei verschiedenen Punktionstellen durchgeführt. Nach Erstellung der Ausstriche mit einem geschliffenen Deckgläschen (Quetschpräparate sind qualitativ deutlich schlechter und daher zu vermeiden) aus der ersten nativen Portion (ohne Zusatz von Heparin oder EDTA) erfolgt eine Aspiration von jeweils mindestens 2 x 5 ml in heparinisierte Spritzen (Gesamtvolumen ca. 20 ml). Bei punctio sicca in beiden Fällen ist eine Knochenmarkstanze vorzunehmen. Die beiden jeweils *ersten heparinisierten* Knochenmarkspirate (z.B. linker/rechter Beckenkamm)

werden umgehend an die ALL-REZ Studienzentrale (Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité Berlin) zur sofortigen Aufarbeitung und molekulargenetischen / zytogenetischen Diagnostik (innerhalb von 24 Stunden) versandt. Die immunologische Typisierung erfolgt aus der *zweiten* Spritze (Prof. Dr. W.-D. Ludwig, Berlin-Buch).

Aus dem Material der Knochenmarkpunktion bei Rezidiv-Diagnose wird i.d.R. die gesamte Diagnostik und Klassifikation der Erkrankung durchgeführt. Dazu zählen Zytomorphologie, Molekulargenetik (MRD, Fusionsgene), Immunologie und Zytogenetik.

8.2.2 ZNS

Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose erfolgt in jedem Fall eine diagnostische Lumbalpunktion. Diese kann für eine erste intrathekale Chemotherapie genutzt werden. Bei Verdacht auf ZNS-Rezidiv ist eine Liquor-Menge von mindestens 10 ml abzunehmen, da möglicherweise nur an Hand dieses Materials eine klonale Sonde zum Monitoring von MRD herzustellen ist. Der Liquor muß umgehend zytologisch untersucht bzw. für die zytologische Untersuchung präpariert werden.

Bei Verdacht auf ZNS-Rezidiv und unauffälligem Liquorbefund ist ein Schädel-MRT durchzuführen, um eine lokalisierte Manifestation darstellen zu können. Diese muß ggf. bioptisch abgeklärt werden.

8.2.3 Testes

Im Interesse einer möglichst genauen Diagnostik sollte auch beim isolierten Hodenrezidiv eine immunologische Untersuchung zur Klassifizierung der Lymphoblasten durchgeführt und der Nachweis von molekulargenetischen Markern versucht werden.

Biopsiematerial ist in steriler Kochsalzlösung an den lokalen Pathologen und die Studienzentrale zur Mitbeurteilung zu versenden.

8.2.4 Sonstiges

Jede andere verdächtige Manifestation in Form einer Infiltration, Schwellung, Erguß oder Raumforderung ist durch geeignete bildgebende Maßnahmen zu lokalisieren und die Biopsie sowohl morphologisch als auch molekulargenetisch und immunologisch zu untersuchen.

Tabelle 5 ALL-Rezidiv-Diagnostik, Materialversand und –asservierung

Zeitpunkt	Material	Labor
<p>Diagnose</p>	<p>Erste KM-Spritze aus beiden Punktionsorten !</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 x 5 ml hepar. KM • 5 - 10 ml hepar. Blut • isol. extramed. Manifestation • Ausstriche, ungefärbt (5 Blut, 5 KM, 2 Liquor) 	<p>Studienzentrale ALL-REZ BFM Berlin-Charité Dr. A. von Stackelberg - Molekulargenetik - Zytologie</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ml hepar. KM • 2 ungefärbte Ausstriche 	<p>Helios Klinikum Berlin-Buch Immunologisches Zellmarkerlabor Prof. Dr. W.-D. Ludwig - Immunphänotypisierung</p>
<p>Verlaufskontrollen</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach F1 • nach F2 • Prot.II-IDA d15 • Prot. II-IDA d29 • nach Ende Prot. II-IDA • vor und nach Dauertherapie • direkt vor SZT 	<p>Erste KM-Spritze aus beiden Punktionsorten !</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 x 5 ml hepar. KM • 5 - 10 ml hepar. Blut • Ausstriche, ungefärbt (2 Blut, 2 KM, 2 Liquor) 	<p>Studienzentrale ALL-REZ BFM Berlin-Charité Dr. A. von Stackelberg - Molekulargenetik - Zytologie</p>
	<p>↓</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • nach SZT* 	<p>Erste KM-Spritze aus beiden Punktionsorten !</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 x 5 ml hepar. KM • 5- 10 ml hepar. Blut 	<p>Univ. Kinderklinik Frankfurt Prof. Dr. P. Bader - Molekulargenetik</p>
	<p>bei Vorliegen einer chromosomalen Translokation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 x 5 ml hepar. KM • 1 x 5 ml hepar. Blut 	<p>Studienzentrale ALL-REZ BFM Berlin-Charité Dr. A. von Stackelberg - Molekulargenetik - Zytologie</p>

* Chimärismusuntersuchungen nach SZT erfolgen gemäß dem aktuellen Protokoll der ALL BFM SZT-Studie

8.3 Verlaufsdiagnostik

Eine Übersicht über die unverzichtbaren diagnostischen Maßnahmen vor, während und nach der Intensivbehandlung wird in Tabelle 6 gegeben.

8.3.1 *Ansprechen auf die Therapie*

Alle Manifestationen des ALL-Rezidivs sind mit den Maßnahmen, mit denen sie am besten zu erfassen sind, bis zu ihrem vollständigen Verschwinden nachzuverfolgen. Dies gilt für die KM- und die Lumbalpunktion zum Beginn der Therapieblöcke bzw. im Verlauf von Protokoll II-IDA sowie für geeignete bildgebende Maßnahmen bei anderen Lokalisationen. Blutbilder einschließlich des Differentialblutbildes sollen bis zum Verschwinden der Blasten täglich, danach 2-3 mal wöchentlich angefertigt werden.

KM-Punktionen werden auch nach Erreichen einer zytologischen Remission zur Bestimmung von MRD nach den Vorgaben in Kapitel 8.5 durchgeführt. Dies gilt auch für Patienten mit isoliert extramedullären Rezidiven.

Material, das zur Remissionskontrolle nach SZT im Transplantationszentrum abgenommen wurde, wird zur Durchführung des weiteren MRD-Monitorings an das molekulargenetische Labor in Frankfurt, Prof. Dr. Bader geschickt.

8.3.2 *Infektiologie*

Gezielte mikrobiologische und serologische Untersuchungen sind bei Sepsisverdacht, Temperaturen über 38.5 °C und Granulozyten < 0.5 G/l indiziert:

Obligat:

- CRP-Bestimmung (quantitativ)
- Blutkultur (aerob, anaerob, Pilze)

Fakultativ zusätzlich:

- Abstriche von Anus, Rachen und evtl. Hautläsionen
- Mittelstrahlurin (Keimzahl und Kultur, auch Pilzkultur!)
- Virusdiagnostik

Tabelle 6 Diagnostik bei ALL-Rezidiven

	bei Diagnose	Während der Intensivtherapie	bei Abschluß der Intensivtherapie
Knochenmark (Immunologie, Zytogenetik)	+		
Knochenmark (Morphologie, MRD, Molekularbiologie)	+	vor jedem Therapieelement bis incl. R1 an Woche 13, vor SZT	+
Liquor (Zytozentrifugenpräparat, Immunologie)	+	jeweils bei Blockbeginn außer F2	
HLA-Typisierung (Patient und Familie)	+		
BB, Thrombo, Diff	+	jeweils Blockbeginn und Ende, bei KM-Depression alle 2-3 Tage	+
Klinische Chemie (E ⁻ lyte, BZ, EW, Albumin, Krea, Harnst, GOT, GPT, LDH, AP, CPK)	+	jeweils Blockbeginn und Ende	+
Amylase im Serum	+	bei klinischem Verdacht	+
Harnsäure	+	während der zytoreduktiven Vorphase täglich	
Gerinnung (FI, PTZ, PTT, TZ, ATIII)	+	jeweils zu Blockbeginn	+
Protein C/S, APC-Resistenz, FII G20210A-Mutation, Lp(a)	+		
Immunglobuline	+	vor jedem R2-Block	+
Virologie (HBV, HCV, EBV, CMV, VZV, HSV, HIV)	+		+
Ferritin	+		+
Methotrexat-Spiegel (ggf. Folatspiegel) nach Therapieplan			
Urinstatus (BZ-Stix)	+	täglich während der Blöcke	+
EKG, Echo-KG	+	vor jedem Block R2	+
EEG	+		+
Röntgen	Thorax	vor jedem 3. Therapieelement	Thorax
Sono Abdomen	+		+
craniales MRT	+		bei Auffälligkeiten

8.3.3 HLA-Typisierung

Falls zum Rezidivzeitpunkt noch keine HLA-Familiientypisierung vorliegt, sollte dies für die Gruppen S2, S3 und S4 so bald wie möglich erfolgen. Wenn in der Familie HLA-identische Spender existieren, wird um Rücksprache mit der Studienleitung für die weitere Therapieplanung gebeten. Fehlt ein kompatibler Spender in der Familie, dann sollte eine Fremdspendersuche eingeleitet werden. Gleichzeitig ist ein Antrag an die zuständige Krankenkasse zur Kostenübernahme einer eventuellen internationalen Spendersuche über die Stefan-Morsch-Stiftung - Hilfe für Leukämiekranken (6588 Birkenfeld, Postfach 30 12 42) zu stellen. Weitere Details finden sich in Kapitel 12.5.3, S.56.

8.3.4 Diagnostik während der Dauertherapie

In dieser Therapiephase sind Blutbildkontrollen anfangs wöchentlich und bei stabilen Werten und unveränderter Medikamentendosis später 14-tägig erforderlich. Die klinisch-chemischen Basisparameter sollten in etwa 3-monatigen Abständen kontrolliert werden. Klinische Untersuchungen müssen regelmäßig erfolgen.

Knochenmarkpunktionen werden bei Beginn der Dauertherapie, dann in 6-monatigen Abständen und am Ende der Dauertherapie empfohlen. Neben der morphologischen Beurteilung erfolgt die molekularbiologische Untersuchung auf MRD.

Weitere Knochenmark- und Lumbalpunktionen werden nur durchgeführt, wenn klinische Symptome oder Blutbildveränderungen den Verdacht auf ein Rezidiv nahelegen.

8.3.5 Diagnostik bei Therapieende

6-8 Wochen nach Beendigung der Therapie soll die anhaltende Vollremission durch Lumbal- und Knochenmarkpunktion inklusive der molekularbiologischen Untersuchungen dokumentiert werden. Zusätzlich sind ein Röntgenbild des Thorax und ein Echo-KG anzufertigen, sowie klinisch-chemische und serologische Kontrolluntersuchungen durchzuführen. Eine Untersuchung der brechenden Medien des Auges wird empfohlen. Eine Empfehlung zum Untersuchungsumfang findet sich im Übersichtsplan zur Verlaufsdiagnostik nach Therapieende im Anhang.

8.3.6 Nachsorgeuntersuchungen, Diagnostik der Spätfolgen

Die Kontrollen sollen mindestens ein Blutbild und körperliche Untersuchung umfassen. Die Abstände zwischen einzelnen Kontrolluntersuchungen sollen im 1. Jahr nach Absetzen der Therapie 4 Wochen, im 2. und 3. Jahr 6 - 8 Wochen, im 4. Jahr 3 Monate, im 5. Jahr 6 Monate betragen. Danach ist eine jährliche Kontrolle ausreichend. Die Untersuchung des Knochenmarks im Rahmen der MRD-Studie für den Zeitpunkt ein Jahr nach Therapieende wird angeboten.

Die Spätfolgen nach Chemotherapie, Strahlentherapie und ggf. SZT sollten prospektiv nach einem im Anhang festgelegtem Schema erfasst werden. Der Spätfolgenerfassungsbogen ist so gestaltet, daß er sich ohne größeren Zeitaufwand ausfüllen lassen sollte. Es werden grobe Kategorien abgefragt, die der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes unterliegen. Die Spätfolgen sollen Aufschluß über die Lebensqualität bei ereignisfreiem Überleben geben und mögliche Unterschiede nach verschiedenen Therapiestrategien (SZT versus Chemotherapie) erkennbar machen. Die Spätfolgen nach Strahlentherapie werden in einer gesonderten Studie erhoben ("Radiogene Spätfolgen", Prof. Dr. N. Willich, Universitäts-Klinik Münster).

8.4 Minimale Resterkrankung (MRD)

Knochenmarkpunktionen zur Bestimmung von MRD erfolgen nach den Angaben von Kapitel 8.6 und zu den Zeitpunkten, die in Kapitel 8.5 aufgeführt sind. Der Befund nach F2 (vor Protokoll II-IDA, Woche 5) dient in der Gruppe S2 mit KM-Beteiligung zur Stratifizierung der remissionserhaltenden Therapie. Patienten mit $< 10^3$ Leukämiezellen erhalten eine intensive Polychemotherapie sowie eine Strahlen- und Erhaltungstherapie, Patienten mit $\geq 10^3$ Leukämiezellen erhalten eine allogene SZT gemäß den in Kapitel 12.5, S. 54 aufgeführten Richtlinien. Der MRD-Befund vor dem ersten R1-Block nach Protokoll II-IDA (Woche 13) wird prospektiv hinsichtlich seiner prognostischen Relevanz für Patienten mit SZT geprüft. Bei einer nachweislichen Relevanz könnte in Zukunft aus diesem Befund eine therapeutische Konsequenz (z.B. die Durchführung einer Reintensivierung) gezogen werden.

8.5 Zeitpunkte für Materialgewinnung

Obligate KM-Punktionen sind die zum Rezidivzeitpunkt, vor Block F2, vor dem Beginn, Tag 15 und Tag 29 von Protokoll II-IDA und dem ersten Block (R1) nach Protokoll II-IDA, darüber hinaus erfolgt eine KMP vor SZT oder vor Beginn der Dauertherapie um eine anhaltende zytologische Remission belegen zu können. Nach SZT sind Punktionen am Tag 30, 60, 100, 180 sowie an Monat 9, 12, 18 nach SZT vorgesehen.

8.6 Materialversand

Der Materialversand der Initial- und Verlaufsdiagnostik erfolgt nach den Angaben in Tabelle 5, S. 23. Zur Vereinfachung und zur Einsparung von Material (Vermeidung von Doppelbestimmungen) werden die zytologischen, molekulargenetischen und ggf. zytogenetischen Untersuchungen geschlossen im ALL-REZ Referenzlabor Dr. Arend von Stackelberg/Dr. Cornelia Eckert, Charité Berlin erfolgen. Das

Molekularbiologische Labor, Berlin, ist auch am Wochenende besetzt, so daß KM-Aspirate jederzeit eingesandt werden können und nicht aus logistischen Gründen die Punktion und die anschließenden Weiterbehandlungen verschoben werden müssen. Die Zustellung des Materials sollte innerhalb von 24 Stunden gewährleistet sein und durch einen Express-Dienst erfolgen. Die entsprechenden Materialbegleitbögen finden sich im Anhang.

8.7 Referenz-Institutionen

Die zytomorphologische Diagnose wird in der Regel im Prüfzentrum gestellt. In der Studienzentrale erfolgt eine Referenzbefundung, um eine möglichst einheitliche Beurteilung zu gewährleisten. Bei unklaren Befunden kann eine sofortige Referenzbeurteilung erfolgen, die in der Regel innerhalb eines Arbeitstages mitgeteilt wird. Steht das Ergebnis der Referenzbefundung im Widerspruch zu dem durch das Prüfzentrum mitgeteilten Befund, so erfolgt eine sofortige telefonische Rücksprache mit dem verantwortlichen Prüfarzt.

Die für die Stratifizierung relevanten Befunde der im Referenzzentrum Berlin durchgeführten MRD-Diagnostik werden den Prüfzentren durch die Studienzentrale mitgeteilt. Dazu gehört die Mitteilung, ob 2 klonale Marker in der erforderlichen Sensitivität gefunden wurden, sowie der MRD-Befund nach dem zweiten Therapieelement (F2). Gleichzeitig erfolgt eine Stellungnahme zu der aus dem Befund resultierenden Indikation für eine SZT.

8.8 Laboradressen

Der Materialversand richtet sich an nachstehend genannte Adressen. Ausgenommen sind Patienten aus Österreich und ggf. aus der Schweiz, die Material an zentrale Labors der jeweiligen Länder verschicken.

8.8.1 Molekularbiologie und MRD-Diagnostik

Der Nachweis der molekularbiologischen Marker, BCR-ABL, TEL-AML1, MLL-Fusionstranskripte (MLL-AF4, MLL-AF9, MLL-ENL), die ggf. zytogenetischen Untersuchungen sowie die MRD-Diagnostik unter Nutzung der Genumlagerungen der TZR- δ , $-\gamma$, IgH und Igk als klonale Marker werden im Referenzlabor für ALL-Rezidive in Berlin durchgeführt

ALL-REZ BFM Studienzentrale
Molekularbiologisches Labor
Charité Universitätsklinikum, Campus Virchow Klinikum
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: (030)-450-566088
Fax:(030)-450-566946

8.8.2 MRD-Diagnostik nach SZT

Die MRD-Verlaufsdiagnostik im Anschluß an eine SZT wird im Referenzlabor für MRD und Chimärismus in Frankfurt durchgeführt

Prof. Dr. Peter Bader
MRD-/Chimärismuslabor
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Haus 32A, Raum 223
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt/Main
Tel. (069) 6301-7542
Fax. (069) 6301-6700

8.8.3 Immunologie

Für die immunologische Klassifizierung sind mindestens 2 ml heparinisieretes Knochenmark und 5 ml heparinisieretes Blut zu senden an:

Prof. Dr. W.-D. Ludwig
Helios Klinikum Berlin-Buch
Immunologisches Zellmarkerlabor
Haus 222
Lindenberger Weg 45
13125 Berlin – Buch
Tel: (030)-9417-1362
Fax: (030)-9417-1308

8.9 Dokumentation

Die Patienten-, Untersuchungs- und Therapiedaten werden auf den im Anhang befindlichen Bögen dokumentiert und an die Studienzentrale übermittelt.

Die Erfassung der Daten in der Datenbank erfolgt pseudonymisiert unter Beachtung der Datenschutzrichtlinien.

Die Primärmeldung an die Studienzentrale erfolgt anhand des Meldebogens mit gleichzeitiger Einsendung von je 5 ungefärbten Knochenmark- und Blutausstrichen, Liquorzytozentrifugenpräparaten sowie heparinisieretem Knochenmarkblut zur zytologischen Referenzbeurteilung und molekulargenetischen Untersuchung. Die Ergebnisse der Referenz-Immunphäotypisierung durch das immunologische Zellmarker-Labor, Prof. Ludwig, Berlin, sowie der molekulargenetischen Untersuchung durch das Labor Dr. Eckert, Berlin, geht der Studienzentrale automatisch zu. Sollte lediglich eine lokale Immunphäotypisierung oder Molekulargenetik durchgeführt worden sein, so sollten diese Befunde in Kopie ebenfalls der ALL-REZ BFM Studienzentrale zugesandt werden.

Zur Therapieverlaufsdokumentation müssen die im Anhang befindlichen Therapiebögen verwandt werden. Sie sollten der Studienzentrale zeitnah nach Abschluß der jeweiligen Therapieelemente oder unmittelbar nach Eintreten eines relevanten Ereignisses zugesandt werden. Ein unverzichtbarer Bestandteil der Dokumentation stellt die Epikrise nach Abschluß der Behandlung dar, die der Studienzentrale unverzüglich zugesandt werden sollte. Die Dokumentationsbögen sollten der Studienzentrale im Original zugehen und werden dort archiviert. Die personenbezogenen Daten, Untersuchungsergebnisse und sonstigen medizinischen Daten werden für einen unbegrenzten Zeitraum aufbewahrt.

Eintragungen in und Korrekturen der Dokumentationsbögen sind GCP-konform vorzunehmen. Zu ändernde Eintragungen werden so gestrichen, daß die primäre Bedeutung erkennbar bleibt. Die Änderung wird mit Datum und Unterschrift versehen.

9 ETHISCHE GRUNDLAGEN

9.1 Deklaration von Helsinki

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki (2008, Seoul, Korea).

9.2 Ethikkommission

Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung sowie die Synopsis der Beobachtungsstudie wurden der für den Studienleiter zuständigen Ethikkommission der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, zur Begutachtung vorgelegt. Am 06.07.2012 erfolgte ein positives Votum der Ethik-Kommission. Eine Kopie des Votums findet sich in den Anlagen, S. 111.

9.3 Aufklärung der Patienten und Einwilligung zur Studienteilnahme

Vor Aufnahme in die Beobachtungsstudie wird jeder Patient bzw. seine Sorgeberechtigten vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie informiert. Jeder Patient muß seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und zur Weitergabe seiner Daten erklären. Dem Patienten muß dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären. Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet. Ist der Patient nicht in der Lage, eigenhändig zu unterschreiben, muß ein Zeuge die erfolgte mündliche Aufklärung durch Unterschrift bestätigen. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Unterschrift des Erziehungsberechtigten erforderlich. Bei entsprechender Einsichtsfähigkeit sollte der Jugendliche selbst ebenfalls unterschreiben.

Ein Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung ist als Anhang beigelegt. Äußere Form und Text sind den Gepflogenheiten des Prüfzentrums anzupassen. Auf Anforderung sind die endgültigen Formblätter der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorzulegen. Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfarzt, das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

9.4 Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten

Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen (Publikationen, Zulassungsdossiers) verwendet werden. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden. Die Zustimmung zur Dateneinsicht und -weitergabe wird getrennt von der Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt.

9.5 Gesetzliche und administrative Regelungen

Eine Finanzierung der Beobachtungsstudie erfolgt durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung und durch die Referenzleistungsvergütung der Gesetzlichen Krankenkassen.

10 REFERENZEN

1. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol.* 2005;131(5):579-87.
2. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7942-50.
3. Domenech C, Mercier M, Plouvier E, Puraveau M, Bordigoni P, Michel G, et al. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Coopral-97 study. *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44(16):2461-9.
4. Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol.* 2005;130(1):67-75.
5. Rizzari C, Valsecchi MG, Arico M, Miniero R, Messina C, De Rossi G, et al. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2004 Apr;89(4):427-34.
6. Paganin M, Zecca M, Fabbri G, Polato K, Biondi A, Rizzari C, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2008 Dec;22(12):2193-200.
7. von Stackelberg A, Hartmann R, Buhner C, Fengler R, Janka-Schaub G, Reiter A, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2008;111(5):2573-80. Epub 007 Dec 18.
8. Von Stackelberg A, Pieters R, Biondi A, Schrappe M. I-BFM SG trials on childhood ALL (abstract). *Eur J Cancer Suppl. [abstract].* 2009 September 2009;7(2):27.
9. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia.* 2000;14(12):2205-22.
10. Henze G, Fengler R, Hartmann R. Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the BFM Study Group. *Haematol Blood Transfus.* 1994;36:374-9.
11. Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM Group. *Blood.* 1991;78(5):1166-72.
12. Buehrer C, Hartmann R, Fengler R, Schober S, Arlt I, Loewke M, et al. Importance of effective central nervous system therapy in isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1994;83(12):3468-72.
13. Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, Klingebiel T, Ebell W, Gobel U, et al. Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(4):515-21.
14. Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, Baumgarten E, Hermann K, Klingebiel T, et al. Autologous bone-marrow transplants compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission: A matched-pair analysis. The Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Lancet.* 1995;346(8979):873-6.
15. Dopfer R, Henze G, Bender-Götsche C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: Results of the German Cooperative Study. *Blood.* 1991;78(10):2780-4.
16. Buehrer C, Hartmann R, Fengler R, Dopfer R, Gadner H, Gerein V, et al. Superior prognosis in combined compared to isolated bone marrow relapses in salvage therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(7):470-6.

17. Henze G. Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;5(2-4):199-213.
18. Stackelberg A, Hartmann R, Ritter J, Nuernberger W, , Klingebiel T, Kretschmann A, et al. Male gender as an independent adverse risk factor for children with isolated CNS relapse of ALL (abstract). Israeli-German Bi-National Conference: Current Concepts in Pediatric Hematology-Oncology January 26-29, Eilat, Israel, Abstr Vol. 1999:21.
19. Beyermann B, Adams HP, Henze G. Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2231-7.
20. Seeger K, Adams HP, Buchwald D, Beyermann B, Kremens B, Niemeyer C, et al. TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. The Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood.* 1998;91(5):1716-22.
21. Seeger K, Stackelberg AV, Taube T, Buchwald D, Korner G, Suttorp M, et al. Relapse of TEL-AML1--positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3188-93.
22. Biondi A, Valsecchi MG, Seriu T, D'Aniello E, Willemse MJ, Fasching K, et al. Molecular detection of minimal residual disease is a strong predictive factor of relapse in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with medium risk features. A case control study of the International BFM study group. *Leukemia.* 2000;14(11):1939-43.
23. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, Biondi A, Pongers-Willemse MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet.* 1998;352(9142):1731-8.
24. Henze G, von Stackelberg A. Treatment of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pui CH, editor. *Treatment of Acute Leukemias New Directions for Clinical Research.* Totova, USA: Humana Press; 2002. p. 199-219.
25. Saha V, Manchester, England, UK. ALLR3: An International Collaborative Trial for Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). *ClinicalTrials.gov* [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000- [cited 2009 Sep 29] available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967057> NLM identifier: NCT00967057. 2002.
26. Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, von Stackelberg A, Barth A, zur Stadt U, et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of "isolated" and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group. *Blood.* 2007;110(12):4022-9. Epub 2007 Aug 24.
27. Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia.* 2009 Mar;24(3):521-35.
28. Georger B, Morland B, Ndiaye A, Doz F, Kalifa G, Geoffray A, et al. Target-driven exploratory study of imatinib mesylate in children with solid malignancies by the Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) European Consortium. *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45(13):2342-51.
29. Kearns P, Michel G, Nelken B, Joel S, Al-Ghazaly E, Beishuizen A, et al. A European Phase II Study (BIOV-111) of Clofarabine (Evoltra(R)) in Refractory and Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Results. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007 November 16, 2007;110(11):11-.
30. Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, Raetz E, Barredo JC, Ritchey AK, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia.* 2008 Feb;22(2):281-6.
31. Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, Weisdorf D, Luo X, DeFor TE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jun;14(6):685-92.
32. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3142-9.

33. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, Buchanan GR. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3745-52.
34. Wolfrom C, Hartmann R, Brümmer S, Fengler R, Reiter A, Ritter J, et al. Similar outcome on boys with isolated and combined testicular acute lymphoblastic leukemia relapse after stratified BFM salvage therapy. *Haematol Blood Transfus.* 1997;38:647-51.
35. Bertelli G. Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug Saf.* 1995;12(4):245-55.

Anhang zur Beobachtungsstudie ALL-REZ BFM

11	PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	35
12	THERAPIEPLAN 49	
12.1	Therapieübersicht	50
12.2	Therapiepläne	51
12.2.1	Therapieplan für Gruppe S1	51
12.2.2	Therapieplan für Gruppe S2	51
12.2.3	Therapieplan für Gruppe S3 und S4	51
12.3	Strahlentherapie	52
12.3.1	Isolierte ZNS-Rezidive	52
12.3.2	Isolierte Testis-Rezidive	52
12.3.3	Bestrahlungstechnik und Dosierung	53
12.4	Weitere Lokalthherapie	54
12.4.1	Intrathekale Chemotherapie	54
12.4.2	Orchiektomie	54
12.5	Stammzelltransplantation	54
12.5.1	Definitionen der Stammzell-Spender-Typen	54
12.5.2	Indikationen	55
12.5.3	HLA-Typisierung	56
12.5.4	Transplantationsprotokoll	56
12.5.5	Dokumentation	57
12.6	Dauertherapie	57
12.6.1	Intrathekale Gaben während der Dauertherapie	57
12.7	Therapieelemente	57
12.7.1	Zytoreduktive Vorphase	57
12.7.2	Intrathekale Zytostatikatherapie	57
12.8	Medikamente	58
12.8.1	Anwendungshinweise	58
12.8.1.1	PEG-Asparaginase	58
12.8.1.2	Cyclophosphamid	58
12.8.1.3	Cytarabin	59
12.8.1.4	Daunorubicin	59
12.8.1.5	Dexamethason	59
12.8.1.6	Etoposid	59
12.8.1.7	Idarubicin	59
12.8.1.8	Ifosfamid	59
12.8.1.9	Methotrexat	60
12.8.1.10	Folinsäure-Rescue	60
12.8.1.11	Mercaptopurin	60
12.8.1.12	Prednison	60
12.8.1.13	Thioguanin	60
12.8.1.14	Vincristin	60
12.8.1.15	Vindesin	60
12.9	Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen	61
12.9.1	Asparaginase	61
12.9.2	Cyclophosphamid	61
12.9.3	Cytarabin	62
12.9.4	Daunorubicin	62
12.9.5	Dexamethason	62
12.9.6	Etoposid	63
12.9.7	Idarubicin	63
12.9.8	Ifosfamid	63
12.9.9	Methotrexat	63
12.9.10	Mercaptopurin	64

12.9.11	Prednison	64
12.9.12	Thioguanin	64
12.9.13	Vincristin	65
12.9.14	Vindesin	65
13	STEUERUNGSREGELN	66
13.1	Allgemeine Prinzipien	66
13.2	F-Blöcke	66
13.3	Protokoll II-IDA	66
13.4	Blocktherapie R1 und R2	67
13.5	Toxizitätsabhängige Therapiereduktion	67
13.6	Dauertherapie	68
14	SUPPORTIVTHERAPIE	69
14.1	Notfallsituationen	69
14.1.1	Akutes Zellzerfallsyndrom	69
14.1.2	MTX-Eliminationsstörung	69
14.1.3	Paravasat von Anthrazyklinen oder Vinca-Alkaloiden	69
14.2	Prophylaktische Maßnahmen	70
14.3	Antiemetische Behandlung	70
14.4	Interventionelle Supportivtherapie	71
14.4.1	Schleimhautdefekte	71
14.4.2	Infektion bei Neutropenie	71
14.4.3	G-CSF	72
14.4.4	Transfusion von Blutprodukten	72
15	BLOCKDOKUMENTATION	73
16	VERORDNUNGSPLÄNE	79
17	MELDEFORMULAR UND DOKUMENTATIONSBÖGEN	92
18	SPÄTFOLGENDOKUMENTATION	101
19	MATERIALBEGLEITSCHNEINE	104
20	VOTUM DER ETHIKKOMMISSION	111
21	ALL-REZ BFM BEOBACHTUNGSSTUDIE: LISTE DER TEILNEHMENDEN KLINIKEN	116

11 PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG

Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes-und Jugendalter

ALL-REZ BFM

PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG

Hinweise zur Patientenaufklärung und Einwilligung zur Teilnahme.....	36
Patienteninformation zur Teilnahme	37
Einwilligung zur Teilnahme.....	40
Aufklärung/ Einwilligung in Begleituntersuchungen	42
Patienteninformation für Kinder/ Jugendliche mit ALL-Rezidiv im Alter von 7-12 Jahren	45
Patienteninformation für Jugendliche mit ALL-Rezidiv im Alter von 13-17 Jahren.....	47

Hinweise für die Patientenaufklärung und Einwilligung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie

Die ausführliche Aufklärung und die danach gegebene Einwilligung des Patienten bzw. aller Sorgeberechtigten sind Voraussetzungen für eine Teilnahme an der Beobachtungsstudie ALL-REZ BFM. Die Aufklärung soll mündlich von dem/der behandelnden Arzt/Ärztin erfolgen und schriftlich niedergelegt werden. Hierfür sind die folgenden Anlagen vorgesehen:

- Protokoll des Aufklärungsgesprächs
- Patienteninformation und Einwilligung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie
- Einwilligung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten
- Aufklärung/ Einwilligung in Begleituntersuchungen

Bei Minderjährigen ist die Zustimmung immer von dem gesetzlichen Vertreter einzuholen. Gesetzlicher Vertreter sind beide Elternteile, sofern ihnen das gemeinsame Personensorgerecht zusteht, ansonsten der allein sorgeberechtigte Elternteil oder der gerichtlich bestellte Vormund Ggf. sollte das Aufklärungsgespräch im Beisein und mit Unterstützung der Sorgeberechtigten in einer dem Alter des Kindes angemessenen Form behutsam geführt werden.

Die Aufklärung der Sorgeberechtigten/Patienten sollte stufenweise erfolgen. Die ausführliche Aufklärung über die Diagnose und über die Therapie erfolgen separat. Bei der Aufklärung ist auf die Ziele der Beobachtungsstudie einzugehen.

Die Sorgeberechtigten sind darüber zu informieren, daß sie die freie Wahl haben, die Teilnahme an der Beobachtungsstudie abzulehnen.

Es wird empfohlen, von den Sorgeberechtigten und ggf. dem Patienten eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie ALL-REZ BFM unterzeichnen zu lassen, in der die Inhalte des Aufklärungsgesprächs protokolliert sind.

Unverzichtbar ist die schriftliche Einwilligung der Sorgeberechtigten bzw. des Patienten in die Weitergabe und Verarbeitung von personenbezogenen Daten sowie von Untersuchungs- und Therapiedaten an die Studienzentrale und an das Kinderkrebsregister in Mainz sowie an die Zentrallaboratorien für spezielle Diagnostik. Falls ein Patient im Verlauf des Behandlungsprotokolls das 18. Lebensjahr erreicht, muß eine gesonderte Einverständniserklärung zur weiteren Datenverarbeitung eingeholt werden. Für Dokumentationen, Auswertungen oder die Weitergabe von Ergebnissen an Dritte werden von der Studienzentrale alle personenbezogenen Daten mittels eines Codes zur elektronischen Patientenidentifikation (PID) verschlüsselt (pseudonymisiert).

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie und eine Kopie der Einwilligungserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten sind den Patienten bzw. seinen Sorgeberechtigten auszuhändigen.

Behandelnde Klinik (Kopfbogen oder Stempel):

Patienteninformation zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter

Leiter: Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie um Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der **Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter (ALL-REZ BFM)** bitten.

Über die Erkrankung und Therapie werden Sie/ Ihr Kind gesondert aufgeklärt. Bei der Erkrankung handelt es sich um akute lymphoblastische Leukämie, bei der ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) aufgetreten ist. Die Therapie von ALL-Rezidiven hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Dazu haben die von der ALL-REZ BFM Studiengruppe seit den 80er Jahren durchgeführten Therapiestudien im Wesentlichen beigetragen.

Ziele der ALL-REZ BFM Beobachtungsstudie

In der ALL-REZ BFM Beobachtungsstudie sollen die medizinischen Daten aller in Deutschland behandelten Kinder und Jugendlichen mit ALL-Rezidiv aufgenommen und ausgewertet werden, unabhängig davon, ob der Patient im Rahmen einer Therapiestudie behandelt wird oder nicht. Die Datenauswertung soll neue Erkenntnisse zu Diagnostik, Behandlung und Nachsorge bringen und helfen, die Behandlung von ALL-Rezidiven im Kindesalter weiter zu verbessern. Durch Untersuchungen an Tumormaterial sollen nähere Erkenntnisse über die Biologie der Erkrankung gewonnen werden. Außerdem soll die schon etablierte Referenzdiagnostik weiter geführt werden und individuelle Beratungen der Kliniken zu speziellen Fragen erfolgen.

Ablauf der Datenerhebung

Bei der Beobachtungsstudie handelt es sich um eine reine Datenerhebung mit begleitender Biomaterialsammlung. Dafür wird Ihr behandelnder Arzt Dokumentationsbögen (oder alternativ auch Arztbriefe) mit Angaben zu Ihrer Erkrankung/ der Erkrankung Ihres Kindes, der Therapie, dem Krankheitsverlauf und der Nachbeobachtung ausfüllen und an die ALL-REZ BFM-Studienzentrale schicken. Auch die Erfassung von Daten zu möglichen Therapiefolgen und der Lebensqualität nach Abschluss der Therapie gewinnt durch verbesserte Heilungschancen zunehmend an Bedeutung. Dazu werden wir uns gegebenenfalls auch direkt mit Ihrem Hausarzt/ Kinderarzt in Verbindung setzen. Da zur Erfassung von möglichen Spätfolgen eine langjährige Nachbeobachtung wichtig ist, sind die Laufzeit der Beobachtungsstudie und die Dokumentation Ihres Krankungsverlaufs zeitlich unbegrenzt.

Ablauf der Biomaterialgewinnung

Begleitend zu der Datenerfassung soll Biomaterial (Blut-/Knochenmark-/ Liquorproben sowie ggf. Material aus befallenen Weichteilen) gewonnen und in der ALL-REZ-Biomaterialbank gelagert werden, um für ausgewählte Forschungsprojekte zum ALL-Rezidiv und verwandten Erkrankungen genutzt werden zu können (siehe Bogen „Aufklärung zu Begleituntersuchun-

gen“). Diese Proben werden bei den Knochenmarkpunktionen und Blutentnahmen, die vor und während der Therapie für Untersuchungen der minimalen Resterkrankung (MRD) und genaueren Charakterisierung der Erkrankung durchgeführt werden, gewonnen. Dabei wird zusätzliches Material für die ALL-REZ-Biomaterialbank abgenommen. Probenentnahmen an zusätzlichen Zeitpunkten sind für die Beobachtungsstudie nicht erforderlich. Die möglichen Risiken und Komplikationen bei Knochenmarkpunktionen und Blutentnahmen sind Ihnen im Rahmen der Aufklärung für die Therapie erläutert worden.

Möglicher Nutzen und mögliche Risiken

Sie können mit Ihrem Einverständnis zur Datenerhebung mit begleitender Biomaterialsamm- lung zur Erforschung der Krankheits- und Tumorentstehung, sowie zur Entwicklung neuer Nachweis- und Behandlungsmethoden beitragen. Damit leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Forschung und damit auch zur weiteren Verbesserung der medizinischen Versorgung des ALL-Rezidivs im Kindes- und Jugendalter. Die Teilnahme an der Biomaterialbank beinhaltet für Sie keinen direkten persönlichen Nutzen für die Behandlung. Es ist nicht beabsichtigt, Sie persönlich über Forschungsergebnisse zu informieren; auf Wunsch werden Ihnen die Ergeb- nisse jedoch mitgeteilt. Eine finanzielle Vergütung für entnommene Biomaterialproben kann und darf aus ethischen Gründen nicht erfolgen. Ihr behandelnder Arzt kann bei Bedarf nach Rücksprache mit der Studienzentrale eine individuelle Therapieempfehlung für Sie/ Ihr Kind geben, eventuell mit Berücksichtigung neuer Substanzen im Rahmen entsprechender Studien.

Da es sich bei der ALL-REZ BFM-Beobachtungsstudie um eine reine Datenerhebung mit begleitender Biomaterialsamm- lung handelt, entstehen durch die Teilnahme keine zusätzlichen Risiken.

Informationen zum Datenschutz

Im Rahmen der Beobachtungsstudie werden Ihre medizinischen Daten / die medizinischen Daten Ihres Kindes von Ihrem behandelnden Zentrum an die ALL-REZ BFM-Studienzentrale weitergeleitet. Die Daten werden in verschlüsselter Form verarbeitet und gespeichert. Hierzu versieht der Studienarzt die Daten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, hat nur der Studienarzt Zugriff. Für die beratende Tätigkeit durch die Studienzentrale bitten wir um Ihre Einwilligung zur Mitbehandlung Ihres Kindes durch die Ärzte der Studienzentrale im Sinne einer konsiliarischen Tätigkeit.

Die Biomaterialproben werden ausschließlich in pseudonymisierter Form aufbewahrt.

Alle beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur strengen Vertraulich- keit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Die Auswertungen der erhobenen Daten erfolgen ausschließlich pseudonymisiert. Falls es zu einer Veröffentlichung der Ergebnisse kommt (z.B. auf Fachtagungen oder in Fachzeitschri- ten), erfolgt dieses ebenfalls ausschließlich ohne Namensnennung und ohne Rückschlüsse auf Ihre Person / die Person ihres Kindes zuzulassen. Auch eine Weitergabe der medizinischen Daten bzw. Biomaterialproben an Dritte (z.B. kooperierende Forscher) für Forschungsprojek- te erfolgt ausschließlich pseudonymisiert. Es erfolgt auf keinen Fall eine Weitergabe Ihrer personenbezogenen Daten an Dritte. Die erhobenen Daten und Biomaterialproben werden zeitlich unbegrenzt gespeichert bzw. gelagert. Falls einzelne Proben der Biomaterialbank nicht mehr benötigt werden, können sie aber auch vernichtet werden.

Indem Sie die beiliegende Einverständniserklärung unterschreiben, geben Sie Ihre Zustim- mung zur oben beschriebenen Handhabung Ihrer Biomaterialproben und Daten.

Freiwilligkeit und Zurückziehen der Einwilligung

Ihre Teilnahme an der Beobachtungsstudie und Biomaterialbank ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. In diesem Falle werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben, Ihre bereits erhobenen medizinischen Daten werden gelöscht und Ihre Biomaterialproben werden so weit wie möglich vernichtet.

Behandelnde Klinik (Kopfbogen oder Stempel):

Einwilligung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter (ALL-REZ BFM)

Leiter: Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Ich bestätige hiermit, daß ich heute durch unten angegebene(n) Arzt/Ärztin über die Teilnahme an der Beobachtungsstudie ALL-REZ BFM ausführlich und verständlich informiert worden bin.

Mir wurde erklärt, dass die Teilnahme freiwillig ist und keine Auswirkungen auf die Behandlung meines Kindes hat. Bei der Beobachtungsstudie handelt es sich um ein reines Dokumentationsprojekt.

Ich behalte mir das Recht vor, mein Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. In diesem Fall werden meine erhobenen Daten gelöscht.

Alle Rechte, die mit der Entwicklung neuer Therapien und Diagnostika, neuen Erkenntnissen oder der Entstehung schützenswerten Eigentums verbunden sind, übertrage ich der Klinik und den beteiligten Forschungspartnern.

Erklärung und Einwilligung:

Ich erkläre mich damit einverstanden, daß ich/mein Kind an der Beobachtungsstudie ALL-REZ BFM teilnehme/ teilnimmt. Ich bin damit einverstanden, dass meine pseudonymisierten Daten/ die pseudonymisierten Daten meines Kindes zur Diagnose (inklusive Routine/ Referenzdiagnostik, Therapie und Nachbeobachtung) erfasst werden und gegebenenfalls an folgende Institutionen weiter gegeben werden:

- ALL-REZ BFM-Studienzentrale (Leiter: Dr. A. v. Stackelberg), Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
- ALL-BFM-Studienzentrale (Leiter: Prof. Dr. M. Schrappe), Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Univ.-Klinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schwanenweg 20, 24105 Kiel
- CoALL-Studienzentrale (Leiter: Prof. Dr. M. Horstmann), Pädiatrie Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg
- Kinderkrebsregister (Dr. P. Kaatsch), Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Projektgruppe Pädiatrische Onkologie, Johannes-Gutenberg Universität, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz
- Immunologisches Zellmarkerlabor (Leiter: Prof. Dr. W.-D. Ludwig), Labor für spezielle Hämatologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Lindenberger Weg 45, 13125 Berlin-Buch
- Molekulargenetisches Labor (Leiterin: Dr. Cornelia Eckert), Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

- **Onkogenetisches Labor (Leiter: Prof. Dr. J. Harbott), Universitätskinderklinik Gießen, Feulgenstr. 12, 35392 Gießen**
- **Tumorgenetik und Molekulare Zytogenetik (Leiterin: Dr. S. Türkmen), Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin**
- **MRD-Flow Labor (Leiter: Dr. L. Karawajew), Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin**
- **Pharmakologisches Labor Pädiatrische Onkologie (Leiter: Prof. Dr. J. Boos), Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Westfälische Wilhelms-Universität, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster**
- **Radiologische Spätfolgenstudie (Leiter: Prof. Dr. N. Willich), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Westfälische Wilhelms-Universität, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster**

Im Fall einer Stammzelltransplantation werden die Daten weitergeleitet an:

- **ALL-SZT BFM-Studienzentrale (Leiterin: Prof. Dr. C. Peters), Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde, St. Anna Kinderspital, Kinderspitalgasse 6, A-1090 Wien**
- **Pädiatrisches Stammzelltransplantations-Register (Leiter: Prof. Dr. T. Klingebiel), Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt**
- **das Koordinations- und Transplantationszentrum, in dem die Transplantation durchgeführt wird (Zentrum und Anschrift werden dem Patienten/den Sorgeberechtigten von den behandelnden Ärzten mitgeteilt)**
- **MRD-Labor (Leiter: Prof. Dr. P. Bader), Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt**

Ich bin darüber aufgeklärt worden, daß die Einwilligung zur Teilnahme freiwillig ist und dass ich die Einwilligung zur Teilnahme verweigern oder jederzeit formlos widerrufen kann.

Ich erteile meine Einwilligung zur Mitbehandlung meines Kindes durch die Ärzte der Studienzentrale ALL-REZ BFM, für den Fall, dass sie konsiliarisch hinzugezogen werden.

Ich habe das Recht, einzelne Wörter, Sätze oder Absätze dieser Einwilligungserklärung zu streichen oder zu ändern, wenn sie nicht für mich/mein Kind zutreffen oder wenn ich nicht damit einverstanden bin.

Ich fühle mich genügend informiert und hatte ausreichend Gelegenheit, meine Fragen mit oben genanntem/r Arzt/Ärztin zu klären. Ich habe insbesondere die hier vorliegenden Information verstanden und eine Ausfertigung dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Patient:	_____	_____	_____
	Name	Datum	Unterschrift
Sorgeberechtigte:	_____	_____	_____
	Name	Datum	Unterschrift
Sorgeberechtigte:	_____	_____	_____
	Name	Datum	Unterschrift
Arzt:	_____	_____	_____
	Name	Datum	Unterschrift

Behandelnde Klinik (Kopfbogen oder Stempel):

Aufklärung / Einwilligung in Begleituntersuchungen:

Um die biologischen Eigenschaften der Leukämie und die Prognose der Erkrankung möglichst gut einschätzen zu können, werden die Leukämiezellen umfangreich mit zytologischen, immunologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Methoden untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden den behandelnden Ärzten mitgeteilt und dienen zur Planung und Durchführung der Therapie.

Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen geplant, die zum Ziel haben, die Leukämie noch besser einordnen zu können, ihre Entstehungsmechanismen besser zu verstehen und Ansatzpunkte zu einer besseren und zielgenaueren Behandlung zu entwickeln. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden den behandelnden Ärzten nicht mitgeteilt, Ihr Kind hat / Sie haben keinen direkten Nutzen davon, jedoch können zukünftige Patienten von diesen Untersuchungen profitieren. Für diese Untersuchungen wird Material genutzt, das bei den Routinenuntersuchungen gewonnen wird. Es sind keine darüber hinaus gehenden Eingriffe/Entnahmen erforderlich. Wir möchten um Ihre Einwilligung in diese Untersuchungen bitten. Sie können in einzelne oder alle Untersuchungen einwilligen oder diese ablehnen.

Alle Daten werden in pseudonymisierter Form erhoben, das heißt sie werden nicht im Zusammenhang mit persönlichen Daten wie Name und Geburtstag in Verbindung gebracht. Auf Wunsch des Patienten oder bei dringendem medizinischem Bedarf kann die Identifikation des Patienten aber durch die behandelnde Klinik zurückverfolgt werden und der Patient kann entsprechend kontaktiert oder informiert werden.

Falls Daten an externe Institutionen weiter gegeben werden sollten, werden die Daten anonymisiert.

Ich wurde informiert, dass Leukämiezellen meines Kindes zur Erforschung der akuten lymphoblastischen Leukämie in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen mit der Krankheit direkt verbundenen Merkmalen untersucht und gegebenenfalls für die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren eingesetzt werden. Eine zusätzliche Knochenmark- oder Blutentnahme ist hierfür nicht notwendig. Es werden lediglich die im Rahmen der Diagnostik z. B. des ALL-REZ BFM 2002 Protokolls entnommenen Zellen hierfür verwendet oder im Falle eines Überschusses eingefroren. Die Verwendung des Zellmaterials erfolgt pseudonymisiert nach Votum der zuständigen Ethikkommission bzw. nach meiner erneuten Information und Einwilligung und nur dann, wenn sich ein direkter Nutzen für mein Kind aus diesen Untersuchungen ergeben kann.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass eine Rückgabe meiner in der Biomaterialbank gelagerten Proben nicht möglich ist.

Ich erkläre mich damit einverstanden, an den MRD-Untersuchungen und wissenschaftlichen Begleituntersuchungen im Rahmen der Beobachtungsstudie teilzunehmen. Die Teilnahme an den Untersuchungen ist freiwillig. Darüber hinaus gehende wissenschaftliche Untersuchungen mit restlichem Material werden nur nach Zustimmung der Ethikkommission und unter Berücksichtigung des Wohles meines Kindes bzw. nur nach erneuter Information und Einwilli-

gung durch mich durchgeführt. Ich weiß, dass ich alle oder einzelne Untersuchungen ohne Angabe von Gründen jederzeit ablehnen kann.

Ich bin mit der Entnahme, Herauslösung, Weitergabe, Untersuchung sowie verschlüsselten (pseudonymisierten) Lagerung meines im Rahmen der Therapie entnommenen Blutes, Gewebes und der hieraus ggf. entnommenen genetischen Materialien durch den behandelnden Arzt/Ärztin bzw. die oben angegebenen Untersuchungslabore einverstanden. Die gewonnenen Proben werden verschlüsselt und nach ihrer Untersuchung auf unbestimmte Zeit gelagert bzw. auf mein Verlangen hin vernichtet.

Ja Nein

Ich willige in folgende mögliche zusätzliche wissenschaftliche Begleituntersuchungen ein:

1. Genomische Veränderungen der Leukämiezellen

Untersuchung von Kandidatengenomen sowie auf gesamtgenomischer Ebene

Ja Nein

2. Genomische Varianten in gesunden Zellen

Untersuchung von gesundem Knochenmark (nach Erreichen einer Remission), um bestehende genetische Veränderungen erkennen zu können, die an der Tumorentstehung beteiligt sein können und um genetische Veränderungen abgrenzen zu können, die ausschließlich in den Leukämiezellen vorkommen. Erkenntnisse aus dieser Untersuchung (z.B. genetische Prädisposition für die Entstehung bösartiger Erkrankungen) können für den Patienten von Relevanz sein (z.B. regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen), können aber auch belastend sein. Sie werden, wie auch die anderen Daten auf Wunsch mitgeteilt. Es besteht kein Anspruch auf die Vollständigkeit und Richtigkeit der genetischen Daten. Eine Mitteilungspflicht besteht nicht.

Untersuchung von Kandidatengenomen sowie auf gesamtgenomischer Ebene

Ja Nein

3. Information über Ergebnisse

Ja Nein

 Ich möchte bei der Gewinnung von Erkenntnissen, die für mich von gesundheitlicher Relevanz sein können, informiert werden.

Behandelnde Klinik (Kopfbogen oder Stempel):

Patienteninformation für Kinder und Jugendliche mit ALL-Rezidiv im Alter von 7-12 Jahren

Liebe(r)

Bei Dir ist festgestellt worden, dass eine schwere Krankheit sich wieder in Deinem Körper ausgebreitet hat. Diese Krankheit kennst Du schon. Sie heißt Blutkrebs oder auch akute lymphoblastische Leukämie. Die meisten nennen sie kurz ALL.

Was ist Blutkrebs?

Damit Du besser verstehst, warum Dich der Blutkrebs wieder krank macht und warum und womit wir ihn unbedingt wieder bekämpfen müssen, erzählt der Arzt Deinen Eltern und Dir in einem Extra-Gespräch ganz viel über über Deinen Körper und über Krebs.

Was ist ein Rückfall?

Trotz der harten Behandlung, die Du bekommen hast, haben sich die bösen Leukämiezellen wieder in Deinem Körper ausgebreitet. Man nennt das Rückfall oder Rezidiv. Daran ist niemand Schuld. Niemand hat etwas falsch gemacht. Alle, die Pfleger, Schwestern, Ärzte, Deine Eltern und alle anderen, die Dich lieb haben und ganz besonders Du - Ihr habt so hart gegen den Blutkrebs angekämpft wie es nur ging. Ihr alle, ganz besonders Du, wart sehr tapfer und stark.

Aber manche Blutkrebszellen sind so schlau und so böse, dass sie sogar den härtesten Medikamenten entweichen und sich wieder vermehren. Genau das ist bei Dir passiert. Du bist jetzt wieder hier, damit wir diese Bösewichte für immer zerstören. Wir alle wollen Dir helfen, dass Du wieder gesund wirst!

Wie wird der Rückfall behandelt?

Auch der Rückfall wird mit Chemotherapie behandelt. Viele Medikamente sind dieselben wie bei der ersten Behandlung. Manche sind neu. Über die Behandlung und das, was man von der Behandlung merkt, bekommen Deine Eltern und Du nochmal extra Informationen von Deinem Arzt.

Was ist die Beobachtungsstudie und wofür ist sie gut?

In der ALL-REZ BFM Beobachtungsstudie sollen Informationen zu allen Kindern mit einem ALL-Rückfall gesammelt werden, zum Beispiel über die genaue Behandlung, die Du bekommen wirst. Dein Name und Dein Geburtsdatum werden bei der Sammlung mit einer Art Geheimcode verschlüsselt gespeichert. Nur wir in der Studienzentrale kennen Deinen echten Namen, er wird anderen Forschern nicht verraten. Dadurch, dass die Ärzte und Forscher immer mehr Informationen über die Krankheit und ihre Behandlung sammeln, können sie die Behandlung immer weiter verbessern und noch mehr Kinder wieder gesund machen.

Was ist die Biobank und wofür ist sie gut?

In der Biobank werden Blut- und Knochenmarkproben von allen Kindern, die bei der Beobachtungsstudie und Biobank mitmachen, gesammelt. Deshalb möchten wir auch Blut- und

Knochenmarkproben von Dir sammeln. Aus dem Knochenmark kommen die bösen Blutzellen her. Sie werden genau untersucht um herauszufinden, wie man sie am besten zerstören kann. Um Knochenmark von Dir zu bekommen, sticht der Arzt mit einer Nadel in einen Knochen Deiner Hüfte. Davon wirst Du nichts merken, denn Du kannst dabei schlafen. Wenn Du aufwachst, ist alles vorbei. Wir nehmen nur die Proben, die im Rahmen Deiner Behandlung sowieso abgenommen werden, Du wirst nicht zusätzlich gestochen.

Du bist nicht allein!

Bitte vergiss nie, dass wir alle unser Bestes geben werden, damit Du wieder gesund wirst. Du darfst immer alles sagen. Wenn Du Fragen hast, wenn Dir etwas weh tut, wenn Du traurig oder wenn Du froh bist. Du bist nicht allein. Du bist unser(e) Held(in).

Behandelnde Klinik (Kopfbogen oder Stempel):

Patienteninformation für Jugendliche mit ALL-Rezidiv im Alter von 13-17 Jahren

Liebe(r)

Bei Dir ist festgestellt worden, dass die schwere Krankheit, für die Du schon einmal behandelt wurdest, sich wieder in Deinem Körper ausgebreitet hat. Diese Krankheit kennst Du schon. Sie heißt Blutkrebs oder auch akute lymphoblastische Leukämie, abgekürzt ALL.

Was ist eine Leukämie?

Damit Du besser verstehst, warum Dich der Blutkrebs wieder krank macht und warum und womit wir ihn unbedingt wieder bekämpfen müssen, erzählt der Arzt Deinen Eltern und Dir in einem Extra-Gespräch ganz viel über über Deinen Körper und über Krebs.

Was ist ein Rückfall?

Trotz der harten Behandlung, die Du bei Deiner ersten Erkrankung durchgestanden hast, haben sich die bösen Leukämiezellen wieder in Deinem Körper ausgebreitet. Man nennt das Rückfall oder Rezidiv. Daran ist niemand Schuld. Alle, die Pfleger, Schwestern, Ärzte, Deine Eltern und alle anderen, die Dich lieb haben, und ganz besonders Du - Ihr habt damals so hart gegen den Blutkrebs angekämpft wie es nur ging. Ihr alle, ganz besonders Du, wart sehr tapfer und sehr stark.

Aber manche Blutkrebszellen sind sehr aggressiv und sehr widerstandsfähig. Sie können Tricks entwickeln, mit denen sie sogar den härtesten Medikamenten entwischen und sich wieder vermehren können. Genau das ist bei Dir passiert. Du bist jetzt wieder hier, damit wir hoffentlich alle Leukämiezellen für immer zerstören. Wir alle wollen Dir dabei helfen, dass Du wieder gesund wirst!

Wie wird der Rückfall behandelt?

Der Rückfall wird wie Deine erste Leukämie-Erkrankung auch mit einer Chemotherapie behandelt. Die einzelnen Medikamente einer Chemotherapie werden auch Zytostatika genannt. Viele Zytostatika sind bei der Rückfalltherapie dieselben wie bei Deiner ersten Behandlung. Manche sind neu. Über die Behandlung und das, was man von der Behandlung merkt, bekommen Deine Eltern und Du nochmal extra Informationen.

Was ist die Beobachtungsstudie und wofür ist sie gut?

In der ALL-REZ BFM Beobachtungsstudie sollen Informationen zu allen Kindern mit einem ALL-Rückfall gesammelt werden, zum Beispiel über die genaue Behandlung, die Du bekommen wirst. Dein Name und Dein Geburtsdatum werden verschlüsselt erfasst (pseudonymisiert). Dein echter Name ist nur uns in der Studienzentrale bekannt und wird nicht an andere Forscher weiter gegeben. Je mehr Wissen die Ärzte und Forscher über die Krankheit und ihre Behandlung erlangen, desto eher kann die Behandlung immer weiter verbessert werden, damit noch mehr Kinder wieder gesund werden.

Was ist die Biobank und wofür ist sie gut?

In der Biobank werden Blut- und Knochenmarkproben von allen Kindern, die bei der Beobachtungsstudie und Biobank mitmachen, gesammelt. Deshalb möchten wir auch Blut- und Knochenmarkproben von Dir sammeln. Aus dem Knochenmark kommen die Leukämiezellen. Sie werden mit verschiedenen Tests genau untersucht um herauszufinden, wie man sie am besten zerstören kann. Um Knochenmark von Dir zu bekommen, sticht der Arzt mit einer Nadel in einen Knochen Deiner Hüfte. Davon wirst Du nichts merken, denn Du kannst dabei schlafen. Wenn Du aufwachst, ist alles vorbei. Wir nehmen nur die Proben, die im Rahmen Deiner Behandlung sowieso abgenommen werden, Du bekommst keine zusätzlichen Punktionen.

Du bist nicht allein!

Bitte vergiss nie, dass wir alle unser Bestes geben werden, damit Du wieder gesund wirst. Du darfst immer alles sagen. Wenn Du Fragen hast, wenn Dir etwas weh tut, wenn Du traurig oder wenn Du froh bist. Du bist nicht allein.

12 THERAPIEPLAN

Der empfohlene Therapieplan für die vier strategischen Gruppen ist graphisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind Richtwerte, die nach Möglichkeit einzuhalten sind. Verlängerungen der Therapieintervalle zwischen den Blöcken F1, F2 und Protokoll II-IDA, sind nur aus klinischen Gründen anhand der entsprechenden Steuerungsregeln vorgesehen. Nach Eingang der Rezidivmeldung und einer Einwilligung der Patienten bzw. ihrer Eltern wird ein Formblatt mit der zum Zeitpunkt der Meldung bestehenden individuellen Transplantationsindikation zugestellt.

12.2 Therapiepläne

12.2.1 Therapieplan für Gruppe S1

Auf die zytoreduktive Vorphase mit Dexamethason folgen die Induktionsblöcke F1 und F2. Bei ZNS-Rezidiven erfolgt eine intensiviertere intrathekale Therapie gemäß den Richtlinien in Kapitel 12.4 (S. 54). Die weitere Therapie erfolgt mit Protokoll II-IDA und 3 Blöcken R1/2/1. Es schließt sich eine spezifische Lokalthherapie an, die gemäß den in Kapitel 12.4 (S. 54) aufgeführten Richtlinien erfolgt, sowie eine remissionserhaltende Dauertherapie für 12 Monate ohne Reinduktionspulse. Die Dauertherapie erfolgt mit wöchentlich oral verabreichtem MTX und täglich oral verabreichtem 6-MP.

12.2.2 Therapieplan für Gruppe S2

Auf die zytoreduktive Vorphase mit Dexamethason folgen die Induktionsblöcke F1 und F2. Die weitere Therapie erfolgt mit Protokoll II-IDA und 5 weiteren Blöcken beginnend mit R1. Zu achten ist auf eine stringente Durchführung des ersten Teils von Protokoll II-IDA. Bei extramedullärer Manifestation schließt sich eine spezifische Lokalthherapie an, die gemäß den in Kapitel 12.4 (S. 54) aufgeführten Richtlinien erfolgt. Anschließend wird eine remissionserhaltende Dauertherapie für 24 Monate durchgeführt. Die Dauertherapie erfolgt mit wöchentlich oral verabreichtem MTX und täglich verabreichtem 6-MP. Zusätzlich erhalten alle Patienten der S2-Gruppe insgesamt 6 intrathekale Dreifach-Therapie-Gaben (MTX, Cytarabin, Prednisolon) im vierwöchentlichen Abstand ab Beginn der Dauertherapie. Diese Maßnahme dient zur Kompensation der Abschaffung der präventiven ZNS-Bestrahlung bei Patienten mit isolierten KM-Rezidiven.

Für Kinder der Gruppe S2 mit Knochenmarkbeteiligung ist zügig zu klären, ob ein HLA-identisches Geschwister als Stammzell-Donor zur Verfügung steht. In dieser Gruppe sind die termingerechte Knochenmarkpunktion und der rasche Versand von ausreichendem Material an die Studienzentrale von Bedeutung, damit eine Stratifizierung gemäß dem MRD-Befund nach dem 2. Therapieelement (F2) möglich ist. Mit einem Ergebnis der Messung ist bei Vorliegen der klonenspezifischen Sonden aus dem Material der Rezidivdiagnose etwa 1 - 3 Wochen nach Beginn des ersten R-Blocks bzw. des Protokoll II-IDA zu rechnen. In Abhängigkeit vom MRD-Befund besteht ggf. eine Indikation zur Stammzelltransplantation gemäß Tabelle 7 S. 100 dieses Protokolls. Sollte eine Fremdspendersuche notwendig sein, sollte diese gut vorbereitet sein und gleich nach Erhalt der SZT-Indikation eingeleitet werden. Dabei ist eine Rücksprache mit dem zugehörigen Transplantations-Zentrum sowie mit der Studienzentrale der Transplantationsstudie ALL SZT-BFM bzw. den in Kapitel 12.5.4 (S. 56) aufgeführten Ansprechpartnern anzuraten. Eine Transplantation kann bei stringenter Suche nach 2 R-Blöcken nach Abschluß des Protokoll II-IDA durchgeführt werden. Ist eine MRD-Diagnostik zur Stratifizierung aus logistischen oder technischen Gründen nicht möglich, so erfolgt eine Beratung zur Transplantationsindikation nach den gegebenen Kriterien durch die ALL-REZ BFM Studienzentrale.

Bei Kindern mit isolierten ZNS-Rezidiven der Gruppe S2 erfolgt eine Chemo/Radiotherapie mit anschließender Dauertherapie unter Berücksichtigung der spezifischen Lokalthherapie.

12.2.3 Therapieplan für Gruppe S3 und S4

Auf die zytoreduktive Vorphase mit Dexamethason folgen die Induktionsblöcke F1 und F2. Die weitere Therapie erfolgt mit Protokoll II-IDA. Zu achten ist auf eine stringente Durchführung des ersten Teils von Protokoll II-IDA.

Es besteht die obligatorische Indikation für eine SZT. Die Suche nach einem Stammzell-Donor sollte zügig durchgeführt werden. Nach Erreichen einer kompletten Remission sollte i.d.R. nach Protokoll II-IDA transplantiert werden. Findet sich kein passender verwandter oder unverwandter Donor, so sollte eine experimentelle SZT durchgeführt werden.

Das prospektive Monitoring von MRD dient zur Beurteilung der Remissionsqualität vor SZT. Aus dem MRD-Befund vor SZT wird zunächst keine Konsequenz gezogen. Bestätigt sich eine prognos-

tisch ungünstige Aussage eines hoch positiven Befundes ($> 10^{-3}$), so ist eine Veränderung des Protokolls im Verlauf der Studie für diese Patienten denkbar.

12.3 Strahlentherapie

Bei der Rezidivbehandlung der ALL kommt der Bestrahlung des ZNS zur Verhinderung von Folgerezidiven große Bedeutung zu. Dies gilt v.a. für Patienten mit ZNS-Rezidiv.

Nach den Ergebnissen der Studie ALL - REZ BFM 85 war bei Kindern mit Knochenmarkrezidiv auch ohne nachweisbare Beteiligung des ZNS die Heilungschance signifikant größer, wenn das ZNS bestrahlt wurde(12). Aufgrund einer nicht eindeutigen Datenlage und angesichts der erheblichen Nebenwirkungen und Spätfolgen einer ZNS-Bestrahlung ist aktuell von der ALL-REZ BFM Studienkommission beschlossen worden, bei Kindern mit Knochenmarkrezidiv ohne ZNS-Beteiligung von einer ZNS-Bestrahlung abzusehen. Stattdessen erhalten alle S2-Patienten während der Dauertherapie zusätzliche intrathekale Dreifachtherapie.

Kinder mit ZNS-Rezidiv erhielten in den ALL - REZ BFM Studien, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, immer eine Strahlentherapie. Dabei spielt es überraschenderweise für das krankheitsfreie Überleben keine Rolle, ob nur der Schädel und die oberen Halssegmente oder die gesamte Neuroachse bestrahlt wurden, wenn auch bei Einschluß des Spinalkanals tendenziell weniger ZNS-Folgerezidive auftraten.

Die Dosierung der ZNS-Strahlentherapie erfolgt abhängig vom Alter und der Strahlen-Vorbelastung. Ein dichter Abstand zu der vorangegangenen Strahlentherapie ist als ungünstiger Faktor anzusehen. Bei der Abwägung der noch akzeptablen kumulativen Maximaldosis sollte ggf. eine Rücksprache mit der Studienzentrale erfolgen.

12.3.1 Isolierte ZNS-Rezidive

Kinder mit isolierten ZNS-Rezidiven erhielten bisher eine kraniale oder kraniospinale Bestrahlung. Die Dosierung erfolgte in Abhängigkeit vom Alter und der Strahlen-Vorbelastung. Eine kumulative Dosis von 40 Gy sollte nicht überschritten werden. Bei Kindern über 2 Jahren und mit einer Vorbestrahlung von ≤ 18 Gy wurde eine Schädelbestrahlung mit 18 Gy durchgeführt. Eine kraniospinale Bestrahlung wurde zentrumsspezifisch alternativ zur kranialen Bestrahlung durchgeführt, ein Vorteil dieser intensivierten Behandlung läßt sich retrospektiv jedoch nicht nachweisen.

Vor allem beim isolierten ZNS-Rezidiv gibt es jedoch einen positiven Trend zur kraniospinalen Bestrahlung, so dass diese gestattet ist. Aufgrund von Hinweisen, dass die Anwendung von Thiopurine während der kranialen Bestrahlung das Auftreten von Gehirntumoren begünstigen kann, wird empfohlen, Thiopurine während des Bestrahlungszeitraums nicht einzusetzen.

Die ZNS Bestrahlung soll weiterhin mit einer Dosierung von 18 Gy in täglichen Fraktionen von 1.5 bis maximal 2 Gy verabreicht werden. Bei einer Vorbestrahlung >18 Gy (15 Gy bei Kindern unter 2 Jahren) wird die Bestrahlungsdosierung auf 15 Gy verringert. Wenn der Abstand zur Vorbestrahlung weniger als 24 Monate beträgt und die kumulative Dosis der Vorbestrahlung 15 Gy überschreitet (12 Gy bei Kindern unter 2 Jahren), wird die Bestrahlungsdosierung auf 15 Gy verringert.

Im Gegensatz zu anderen Manifestationen erwiesen sich bei Kindern mit isoliertem ZNS-Rezidiv das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose als signifikante prognostische Faktoren(18). In einer multivariaten Cox-Regression sind für diese Patientengruppe der frühe Zeitpunkt, das männliche Geschlecht, ein hohes Alter bei Erstdiagnose und T-Immunphänotyp signifikante und unabhängige ungünstige prognostische Faktoren.

12.3.2 Isolierte Testis-Rezidive

Isolierte Testis-Rezidive treten i.d.R. später auf als isolierte ZNS-Rezidive. Als Lokalthherapie war bei befallenen Testes eine Orchiektomie oder eine Lokalbestrahlung mit 24 Gy vorgesehen. Da nach einer solchen Strahlendosis keine endokrine Funktion mehr zu erwarten ist, wurde die operative Entfernung mit Prothesenimplantation empfohlen. Ein kontralateraler biotisch nicht befallener Hoden wurde mit

nur 15 Gy bestrahlt, wodurch meist eine ausreichende endokrine Restfunktion zum spontanen Eintritt in die Pubertät gewährleistet ist(34).

Die Lokalthherapie eines Hodenrezidivs kann durch Orchiektomie und reduzierte Bestrahlung des kontralateralen nicht befallenen Hodens durchgeführt werden oder durch voll-dosierte Bestrahlung beider Hoden. Im Falle einer allogenen SZT sollte die Orchiektomie bei Diagnose oder während der frühen Konsolidierungsphase durchgeführt werden. Im Zusammenhang mit einer Ganzkörperbestrahlung sollte die Bestrahlungsdosis für die Hoden durch einen Boost von 6 Gy auf 18 Gy angehoben werden.

- Option 1: Orchiektomie und dosisreduzierte Bestrahlung des kontralateralen Hodens

Bei unilateraler klinischer Hodenbeteiligung sollte der kontralaterale Hoden während der Orchiektomie biopsiert werden. Wenn die Biopsie keine Beteiligung zeigt, wird eine lokale Bestrahlung mit 15 Gy vorgenommen. Mit dieser Dosis kann eine ausreichende endokrine Restfunktion für einen spontanen Beginn der Pubertät erwartet werden. Wenn die Biopsie ein positives Ergebnis zeigt oder nicht durchgeführt werden konnte, wird eine Hodenbestrahlung mit 18 Gy durchgeführt. Wenn ein klinisch befallener Hoden nicht entfernt wurde, sollte eine Bestrahlung mit 24 Gy durchgeführt werden.

Eine Hodenbeteiligung, die nur sonografisch dokumentiert wurde ohne klinische Vergrößerung muss durch eine Biopsie bestätigt werden und wird wie ein klinisch nicht befallener Hoden behandelt bis das Ergebnis der Biopsie vorhanden ist.

- Option 2: Bestrahlung beider Hoden mit voller Dosis

Jungen mit testikulärer Beteiligung bei Diagnose erhalten eine lokale Bestrahlung beider Hoden (unabhängig von der Seite und dem Ausmaß der Beteiligung) mit 24 Gy in 12 täglichen Fraktionen.

Als zusätzlicher prognostischer Parameter für frühe und sehr frühe testikuläre Rezidive läßt sich nur der Immunphänotyp mit einer ungünstigen Prognose für Hoden-Rezidive einer T-ALL ausmachen.

12.3.3 Bestrahlungstechnik und Dosierung

Die Bestrahlung erfolgt grundsätzlich unter Hochvoltbedingungen (Telekobalt oder Beschleuniger). Die exakte Reproduzierbarkeit der täglichen Einstellung ist zu gewährleisten (z.B. durch Maskentechnik).

Bei der ZNS-Bestrahlung sind zur Schonung des Gesichtsschädels und der vorderen Halsweichteile Individualabsorber anzufertigen. Die Retroorbitalräume und die Schädelbasis müssen überall gut erfaßt sein. Wird die gesamte Neuroachse bestrahlt, so sind Dosislücken und Dosisüberschneidungen der aneinander gesetzten Felder durch entsprechenden Divergenzausgleich zu vermeiden.

Bei Kindern unter 2 Jahren ist wegen der tief liegenden Frontobasis die Schonung der Augenlinsen nicht immer möglich. In der Folgezeit sind daher regelmäßige ophthalmologische Kontrollen erforderlich, um ein Strahlenkatarakt rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Auf homogene Dosisverteilung ist zu achten. Prinzipiell sind alle Felder pro Sitzung zu bestrahlen. Die Einzeldosis soll 1,5 Gy nicht unterschreiten und 2 Gy nicht überschreiten (bei Kindern unter 2 Jahren 1,8 Gy) und ist 5 mal pro Woche zu applizieren.

Um das Risiko für die Entstehung einer Leukenzephalopathie so gering wie möglich zu halten, ist die ZNS-Bestrahlung erst nach der intensiven Therapiephase, das heißt nach dem letzten Block, einzuleiten.

Bei speziellen Fragen zur Bestrahlungstherapie wenden Sie sich bitte an:

Herrn Dr. Reinhard Wurm

Klinikum Frankfurt / Oder

Telefon: +49 (0)335 54 84 721 (Sekretariat Fr. Reinus)

e-mail: reinhard.wurm@klinikumffo.de oder strahlenheilkunde@klinikumffo.de

12.4 Weitere Lokalthherapie

12.4.1 Intrathekale Chemotherapie

Alle Patienten erhalten eine intrathekale Therapie im Rahmen der diagnostischen Lumbalpunktion sowie zu Beginn jeden Chemotherapie-Blocks bzw. zu Beginn und im Verlauf von Protokoll II-IDA. Kinder mit ZNS-Beteiligung erhalten zusätzliche intrathekale Injektionen am Tag 6 von Block F1, wenn an Tag 1 von F1 noch Blasten im Liquor nachweisbar waren, sowie regelhaft am Tag 5 eines jeden R2-Blocks. Patienten mit ZNS-Beteiligung erhalten im Protokoll II-IDA eine zusätzliche intrathekale Injektion am Tag 8 des Protokolls. Der Abstand zwischen den intrathekalen Injektionen sollte mindestens 5 Tage betragen.

Alle S2-Patienten erhalten während der Dauertherapie eine intrathekale Dreifachtherapie im vierwöchigen Abstand. Insgesamt erhalten diese Patienten während der Dauertherapie 6 zusätzliche intrathekale Gaben.

Die Dosierung der intrathekalen Dreifachtherapie erfolgt altersabhängig (Kapitel 12.7.2, S. 57)

12.4.2 Orchiektomie

Die Orchiektomie ist die Lokalthherapie der Wahl bei klinisch befallenen Hoden. Sie erfolgt zu Beginn der Therapie bei klinisch eindeutigem Befund, oder im Verlauf, wenn der Befund erst durch histopathologische Untersuchungen bestätigt werden konnte. In diesem Fall kann die Größenregredienz des Hodens als Parameter für das Ansprechen auf die Therapie dienen. Im Rahmen der Orchiektomie sollte eine Hodenprothese implantiert werden. Deren kosmetisches Ergebnis ist i.d.R. dem der atrophierten Hoden nach einer lokalen Bestrahlung mit 24 Gy vorzuziehen. Der subklinische Befall eines kontralateralen klinisch nicht befallenen Hodens ist durch primäre Biopsie zu klären. Je nach Befund erfolgt eine lokale Bestrahlung gemäß den in Kapitel 12.3 beschriebenen Kriterien.

12.5 Stammzelltransplantation

Die allogenen Stammzelltransplantationen (SZT) bei Patienten mit 1. ALL-Rezidiv mit Transplantationsindikation erfolgen gemäß der Studie ALL SZT-BFM. In diesem Protokoll sind alle transplantationsassoziierten Vorgehensweisen festgelegt. Das Protokoll wurde gemeinsam mit der ALL-BFM Studiengruppe sowie mit der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantation (Päd-AG-KBT) erarbeitet.

12.5.1 Definitionen der Stammzell-Spender-Typen

Stammzellspender werden gemäß dem Grad der HLA-Kompatibilität in 3 Gruppen eingeteilt:

1) Verwandte oder unverwandte SZ-Spender, die in 10/10 (HLA Matched Family/Unrelated Donor) oder 9/10 (1 Allel oder Antigen Mismatched Family/Unrelated Donor) HLA-Merkmalen mit dem Empfänger übereinstimmen: **Matched Donor = MD**

2) Verwandte oder unverwandte SZ-Spender, die in weniger als 9/10 HLA-Merkmalen mit dem Empfänger übereinstimmen: **Mismatched Donor = MMD**

Finden sich mehrere in Frage kommende Spender eines Typs, so gelten folgende Kriterien:

- Ein Spender mit 10/10 wird einem mit 9/10 identen Merkmalen vorgezogen.
- Ein Allel-Mismatch wird einem Antigen-Mismatch vorgezogen.
- HLA-Differenzen werden in folgender Reihenfolge bevorzugt: Klasse II-Mismatch vor C- vor B- vor A-Mismatch.

Zusätzlich werden

- CMV-Status (möglichst entsprechend dem Empfängerstatus),
- Geschlecht (bei männlichem Empfänger bevorzugt männlicher Spender) und
- Alter des Spenders (bevorzugt jüngeres Alter), sowie die
- Stammzellquelle (bei MD bevorzugt Knochenmark, bei MMD periphere Stammzellen) und die
- Verfügbarkeit

als Auswahlkriterien hinzugezogen.

12.5.2 Indikationen

Eine schematische Übersicht der mit der Studienkommission und der Päd-AG-KBT abgestimmten Indikationen unterschiedlicher Transplantationsformen in den einzelnen Risikogruppen findet sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 7: SZT-Indikationen für ALL-Rezidiv-Patienten

SZT Spendertyp	S 2								S3/S4
	Spätes isoliertes oder kombiniertes KM-Rezidiv			Frühes kombiniertes KM-Rezidiv			Isoliert extramedulläres Rezidiv		
	MRD GR	MRD PR	MRD ND	MRD GR	MRD PR	MRD ND	Früh	Spät	
MD*	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
MMD**	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

* Matched Donor ist definiert als mind. 9 von 10 HLA-Allelen identisch mit High-resolution typing von HLA A, B, C und Dq, Dr. ** Mismatched Donor ist definiert als weniger als 9 von 10 HLA-Allelen identisch (= mehr als 1 Antigen-Mismatch). Abkürzungen: KM, Knochenmark; GR, good response definiert als $MRD < 10^{-3}$; MD, Matched donor; MMD, Mismatched donor; MRD, minimal residual disease nach Induktion; PR, poor response, definiert als $MRD \geq 10^{-3}$ nach Induktion; ND, MRD not done; SZT, Stammzelltransplantation; S2, Patienten der S2-Gruppe; S3/S4, Patienten der S3/S4-Gruppe.

Für alle Patienten der Gruppen S3 und S4 besteht eine obligatorische Empfehlung für eine Stammzelltransplantation. Als Spender der ersten Wahl ist ein Spender der Gruppe 1 (MD) anzusehen. Läßt sich innerhalb von 2-3 Monaten kein passender Spender finden, so besteht die Option, eine Transplantation von einem Spender der Gruppe 2 (MMD) durchzuführen. Der Vorzug eines haploidenten Elternteils oder eines HLA-Mismatched unverwandten Spenders innerhalb dieser Gruppe hängt von den individuellen HLA-Konstellationen ab und ist in Rücksprache mit der ALL SZT-BFM Studienzentrale bzw. der ALL-REZ BFM Studienzentrale zu klären.

Für Patienten der Gruppe S2 mit Knochenmarkbefall besteht eine Transplantationsindikation abhängig von dem MRD-Befund nach dem zweiten Therapieelement (F2). Eine zügige Abwicklung der Fremdspendersuche bei Patienten mit einem MRD-Nachweis $\geq 10^{-3}$ ist von wesentlicher Bedeutung, da der Beginn der Spendersuche erst nach Erhalt des relevanten MRD-Befundes nach dem zweiten Therapieelement erfolgt. Mit diesem ist frühestens 1 - 3 Wochen nach Ende des Protokoll II-IDA zu rechnen. Eine Transplantation vom unverwandten Spender in der S2 Gruppe kann bei stringenter Suche somit i.d.R. erst nach 2 R-Blöcken nach Abschluß des Protokoll II-IDA durchgeführt werden. Für Patienten mit frühem kombiniertem KM-Rezidiv und guter MRD-Response oder Patienten mit frühem isoliert extramedullärem Rezidiv kommen als unverwandte Spender nur solche der Gruppe 1 (MD) in Frage. Findet sich kein passender MD, so erhält der Patient die protokollgemäße Chemo/Radio- und Dauertherapie. Steht keine MRD-Diagnostik zur Stratifizierung zur Verfügung, so wird die Transplantationsindikation gemäß Tabelle 7 (s.o.) gestellt.

12.5.3 HLA-Typisierung

Patienten mit Indikation für eine allogene SZT werden zügig HLA-typisiert. Es werden die Loci A, B, C, DRB1 und DQB1 sowohl für Empfänger als auch für Spender mit hochauflösenden Methoden bestimmt. Lediglich bei der Familientypisierung wird eine „medium-resolution“ Typisierung als ausreichend angesehen. Darüber hinaus werden Blutgruppe und CMV-Serostatus des Patienten und der potentiellen Spender ausgetestet.

Zunächst erfolgt die HLA-Typisierung der Eltern und Geschwister. Patienten mit Indikation für eine MD oder MMD-SZT werden unverzüglich zur Fremdspendersuche angemeldet, falls sich bei der HLA-Typisierung der Familie kein geeigneter Spender findet. Eine erweiterte Familienanalyse kann bei speziellen HLA-Konstellationen sinnvoll sein. Es empfiehlt sich, mit dem HLA-Typisierungslabor diese Möglichkeit zu diskutieren.

Es ist essentiell, frühzeitig mit der Suche nach einem geeigneten Fremdspender zu beginnen, um die Transplantation zum bestmöglichen Zeitpunkt durchführen zu können. Der Kontakt zum SZT-Zentrum soll rechtzeitig erfolgen, um die Spenderauswahl, notwendige Vorplanungen, Terminabgleichungen und eventuelle Alternativstrategien zu besprechen.

12.5.4 Transplantationsprotokoll

Die Stammzelltransplantationen erfolgen gemäß dem aktuellen der ALL-BFM und ALL-REZ BFM Studien assoziierten Studienprotokoll ALL SZT-BFM. Dieses umfaßt alle allogenen Transplantationsformen bei Kindern mit ALL in erster und zweiter Remission. Für die HLA-Typisierung gelten neben den o.g. Kriterien die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DIG) und der Deutschen Gesellschaft für Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantation (DAG-KBT). Transplantationen sollten nur in Zentren durchgeführt werden, die ihre Teilnahme an dem o.g. Transplantationsprotokoll zugesagt haben. Eine Abweichung von den in dem Transplantationsprotokoll niedergelegten Empfehlungen sollte nur in klinisch begründeten Fällen und möglichst nach Rücksprache mit den Studienzentralen stattfinden. Die Indikation zu einer SZT wird an Hand der in diesem Protokoll festgelegten Kriterien gestellt. Im Folgenden ist die Kontaktadresse der ALL SZT-BFM Studienzentrale aufgeführt:

- ALL SZT-BFM Studienzentrale

Frau Prof. Dr. med. Christina Peters
St. Anna Kinderspital
Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde
Forschungsinstitut für krebskranke Kinder
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien
Tel.: +43-1-40170-291
Fax: +43-1-40170-759
e-mail: peters@ccri.univie.ac.at

12.5.5 Dokumentation

Die primär behandelnde Klinik erhält nach Meldung des Patienten eine Zusammenfassung der bis zu diesem Zeitpunkt in der Studienzentrale vorliegenden klinischen Daten und eine Stellungnahme zu der Transplantationsindikation. Bei Vorliegen des MRD-Befundes nach dem zweiten Therapieelement (F2) bei Patienten der Gruppe S2 mit Knochenmarkbeteiligung wird der behandelnden Klinik eine zweite aktualisierte Stellungnahme zugesandt.

12.6 Dauertherapie

Eine Dauertherapie wird in den Therapiegruppen S1 und S2 durchgeführt. Sie ist in der Therapiegruppe S1 für 12 Monate und in der Therapiegruppe S2 für 24 Monate nach Abschluß der Intensivtherapie empfohlen und beginnt, sobald eine ausreichende Knochenmarkreserve erreicht ist. Sie besteht aus der abendlichen oralen Einnahme von 6-Mercaptopurin (50 mg/m^2 KOF) und einer wöchentlichen Einnahme von Methotrexat (20 mg/m^2 KOF). Die Therapie wird nach Leukozytenwerten gesteuert. Zusätzlich erhalten die S2-Patienten 6 intrathekale Gaben einer Dreifachtherapie im vierwöchentlichen Abstand. Ausgenommen von dieser intrathekalen Zusatztherapie sind Patienten mit ZNS-Beteiligung, die eine Strahlentherapie erhalten.

12.6.1 Intrathekale Gaben während der Dauertherapie

In der Therapiegruppe S2 erhalten die Patienten während der Dauertherapie insgesamt 6 intrathekale Gaben einer Dreifachtherapie mit MTX, Cytarabin und Prednison im vierwöchentlichen Abstand. Die Dosierung der intrathekalen Dreifachtherapie erfolgt altersabhängig (Kapitel 12.7.2, S. 57).

12.7 Therapieelemente

12.7.1 Zytoreduktive Vorphase

Die zytoreduktive Vorphase dient dazu, eine gut kontrollierbare Reduktion der initialen Leukämiezellmasse zu erzielen. Durch engmaschige Überwachung der Zellzerfallsparameter (LDH, Harnsäure, Phosphat, Kalium, Calcium), Behandlung mit einem Uricostatikum (Allopurinol), Gewährleistung einer ausreichenden Diurese und Alkalisierung des Urins soll ein akutes Zellzerfallssyndrom vermieden werden. In der Regel erhalten die Patienten über 5 Tage Dexamethason 6 mg/m^2 KOF/d. Bei Kindern mit großer Leukämiezellmasse ist mit einer reduzierten Dosis zu beginnen. Falls erforderlich kann die Vorphase auf 10 Tage verlängert werden. Tritt kein zytoreduktiver Effekt ein oder kommt es sogar zu einer Progression der Erkrankung, so kann diese Phase auch verkürzt werden. Die Zeit der Vorphase kann zum Legen eines permanenten zentralvenösen Zugangs (z. B. Broviac-Katheter oder Port-à-cath-System) und zur Durchführung der Initialdiagnostik genutzt werden.

12.7.2 Intrathekale Zytostatikatherapie

Die erste intrathekale Injektion von Zytostatika erfolgt anlässlich der diagnostischen Lumbalpunktion. Bei allen Patienten wird während der Intensivbehandlung eine intrathekale Dreifachtherapie durchgeführt, sie ist in jedem Block vorgesehen. Patienten mit ZNS-Beteiligung erhalten am Tag 6 von Protokoll F1 eine zusätzliche intrathekale Injektion, wenn der Liquor am Tag 1 von Protokoll F1 noch nicht frei von Blasten war. Darüber hinaus erhalten sie regelhaft zusätzliche intrathekale Injektionen jeweils am Tag 5 des Blockes R2. Patienten mit ZNS-Beteiligung des Therapiearmes A erhalten im Protokoll II-IDA eine zusätzliche intrathekale Injektion am Tag 8 des Protokolls. Der Abstand zwischen den intrathekalen Injektionen sollte mindestens 5 Tage betragen.

Tabelle 8 Intrathekale Zytostatikadosierung

Alter [Jahre]	Methotrexat [mg]	Cytarabin [mg]	Prednison [mg]	NaCl 0.9% [ml]
< 1	6	16	4	1.5
1	8	20	6	2.0
2	10	26	8	2.5
≥ 3	12	30	10	3.0

Empfohlen wird, zunächst Methotrexat und danach eine Mischung aus Cytarabin und Prednison jeweils unter Verwendung einer 5ml-Spritze zu applizieren. Nach korrekter Platzierung der Nadel im Lumbalkanal sollen die Spritzen zunächst durch vorsichtige Aspiration von Liquor bis an die Stempelbegrenzung aufgefüllt und danach unter ständiger Durchmischung entleert werden: 3 ml injizieren, 2.5 ml aspirieren, erneut 3 ml injizieren, usw. Dann soll ohne erneute Aspiration eine altersabhängige Menge steriler isotoner Kochsalzlösung, siehe Tabelle 8, nachgegeben und die Nadel entfernt werden. Alle Patienten sollen für zwei Stunden nach der Punktion in liegender Position mit Kopftieflage verbleiben. Ziel dieses Vorgehens ist eine möglichst gute Durchmischung der Wirkstoffe im Liquorraum und eine ausreichend hohe Substanzkonzentration in den oberen Abschnitten des ZNS.

12.8 Medikamente

12.8.1 Anwendungshinweise

12.8.1.1 PEG-Asparaginase

Asparaginase wird am Tag 4 der Blöcke F1 und F2, am Tag 6 der Blöcke R1 und R2 sowie ab Tag 1 des Protokolls II-IDA verabreicht.

Bei allen Patienten kommt primär PEG-Asparaginase (Oncaspar[®], medac) zur Anwendung, soweit es nicht im Rahmen der Erstbehandlung zu einer allergischen Reaktion oder zu einer stillen Inaktivierung nach diesem Präparat kam. Es wird am Tag 4 der Blöcke F1/2, am Tag 6 der R-Blöcke und an den Tagen 1 und 11 von Protokoll II-IDA eine Dosis von 1.000 U/m² per infusionem über 2 Stunden verabreicht. Ein obligatorisches Monitoring der PEG-Asparaginase-Aktivität im Serum erfolgt 2, 7 und 14 Tage nach Applikation durch das pharmakologische Labor der Universitäts-Kinderklinik Münster, Prof. Dr. Boos.

Kommt es zu einer manifesten allergischen Reaktion, so ist für alle weiteren Blöcke auf Erwinia-Asparaginase (Erwinase[®], Eusa Pharma) mit einer Dosis von 10.000 U/m² KOF intramuskulär oder intravenös jeweils an den Tagen 4, 6 und 8 der F-Blöcke, an den Tagen 6, 8 und 10 der R-Blöcke bzw. an den Tagen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 und 19 von Protokoll II-IDA umgestellt. Dabei erfolgt ein Monitoring der Asparaginase-Aktivität jeweils 48 Stunden nach Applikation.

Die Umstellung auf ein Alternativ-Präparat erfolgt nach allergischer Reaktion im Rahmen der F- oder R-Blöcke bei dem nächsten Block oder Protokoll, bzw. im Rahmen von Protokoll II-IDA zu dem nächsten protokollgemäßen Zeitpunkt des Alternativ-Präparates im laufenden Protokoll.

Während der Asparaginase-Therapie ist eine engmaschige Kreislaufkontrolle zu gewährleisten. Alle notwendigen Maßnahmen zur Behandlung einer allergischen Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock müssen zur Verfügung stehen.

12.8.1.2 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird im Protokoll II-IDA am Tag 29 in einer Dosis von 1g/m² per infusionem über 1 Stunde verabreicht. Vor, sowie 4 und 8 Stunden nach der Cyclophosphamid-Infusion soll Mesna

(400 mg/m² KOF) intravenös gegeben werden. Es ist eine ausreichende Hydrierung mit 3000 ml Infusionsflüssigkeit pro m² über 24 Stunden nach Beginn zu gewährleisten (siehe Infusionsplan im Anhang).

12.8.1.3 Cytarabin

Cytarabin wird im Block F2 am Tag 1 und 2 (2 x 3g/m² KOF) sowie im Block R1 am Tag 5 (2 x 2 g/m² KOF) verabreicht. Der Abstand zwischen den beiden Gaben pro Tag beträgt 12 Stunden, die Infusionsdauer je 3 Stunden. Parallel dazu ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten sowie eine Konjunktivitisprophylaxe vorzunehmen. Vor jeder einzelnen Cytarabin Infusion ist Vitamin B6 100 mg/m² KOF intravenös zu geben. Eine antiemetische Prophylaxe mit 5-HT₃-Antagonisten erfolgt eine Stunde (bzw. 3 Stunden bei oraler Applikation) vor der Cytarabin Infusion, dann im Abstand von 12 Stunden, zum Beispiel mit Ondansetron 5 mg/m² KOF per os oder intravenös (s. Infusionspläne Anhang).

Im Protokoll II-IDA wird Cytarabin am Tag 31 bis 34 und am Tag 38 bis 41 in einer Dosis von 75 mg/m² KOF intravenös verabreicht.

Cytarabin ist darüber hinaus Bestandteil der intrathekalen Therapie in altersabhängiger Dosierung (Kapitel 12.7.2., Tabelle 8, S. 58)

12.8.1.4 Daunorubicin

Daunorubicin 35 mg/m² KOF wird im R2-Block am Tag 5 nach der Ifosfamid-Infusion in NaCl 0.9% über 24-Stunden infundiert. Bei peripherem Venenzugang sollte eine Konzentration von 0.05 mg/ml nicht überschritten werden. Der Anteil an physiologischer Kochsalzlösung in der Parallelinfusion zur Ifosfamid-Infusion ist entsprechend zu verringern. Bei zentralem Zugang ist eine beliebige Konzentration wählbar.

12.8.1.5 Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosis von 20 mg/m² KOF pro Tag jeweils am Tag 1 bis 5 der Protokolle F1, F2, R1 und R2 verabreicht sowie in einer Dosierung von 6 mg/m² KOF pro Tag am Tag 1 bis 14 und in ausschleichender Dosierung (jeweils Halbierung der Dosis alle 3 Tage) am Tag 15 bis 23 des Protokolls II-IDA verabreicht. Die tägliche Dexamethason Dosis soll auf 2 bis 3 Einzeldosen pro Tag verteilt werden.

12.8.1.6 Etoposid

Etoposid wird während der Dauertherapie der Gruppe S2 als Reinduktionspuls über 10 Tage oral in deiner Dosis von 50 mg/m² KOF/d verabreicht. Insgesamt sind 4 solcher Reinduktionspulse vorgesehen.

12.8.1.7 Idarubicin

Idarubicin am Tag 1, 8, 15 und 22 des Protokolls II-IDA in einer Dosis von 6 mg/m² KOF über 6 Stunden infundiert. Es wird in 20 - 40 ml NaCl 0.9%/mg Idarubicin gelöst. Bei peripherem Zugang ist eine Verdünnung von mindestens 0.01 mg/ml zu wählen.

Kinder unter 2 Jahren sollen eine reduzierte Idarubicin-Dosis in Absprache mit der Studienzentrale erhalten. Bei Nieren- oder Leberschädigung kann in Abhängigkeit vom Ausmaß der Störung ebenfalls eine Dosisreduktion erforderlich sein.

12.8.1.8 Ifosfamid

Im R2-Block wird Ifosfamid an den Tagen 1 bis 5 in einer Dosis von 400 mg/m² KOF über eine Stunde infundiert. Am Tag 1 wird es vor der Methothrexat-Infusion gegeben, am Tag 2 nach Ende der Methotrexat-Infusion, am Tag 5 vor der Daunorubicin-Infusion. Vor, sowie 4 und 8 Stunden nach

jeder Ifosfamid-Infusion soll Mesna (200 mg/m² KOF) intravenös gegeben werden. Parallel dazu ist für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen (s. Infusionsplan Anhang).

12.8.1.9 Methotrexat

Methotrexat wird ab Tag 1 des F1-, R1- und R2-Blocks in einer Dosis von 1000 mg/m² KOF über 36 Stunden verabreicht. Ein Zehntel der Lösung wird innerhalb der ersten halben Stunde infundiert, die restlichen 9/10 über 35,5 Stunden. Parallel dazu wird an den Tagen 1 und 2 über je 24 Stunden eine forcierte alkalische Diurese mit 3000 ml/m² KOF durchgeführt (Siehe Infusionsplan im Anhang).

Zum Beginn, am Ende, sowie 48 Stunden nach Infusionsbeginn ist der Methotrexat-Spiegel im Serum zu bestimmen. Die Spiegel-Bestimmung 48 Stunden nach Infusionsbeginn hat als Grundlage für die Folinsäure-Rescue sofort zu erfolgen. Das Ergebnis ist dem verantwortlichen Arzt unverzüglich mitzuteilen.

Methotrexat ist darüber hinaus Bestandteil der intrathekalen Therapie in altersabhängiger Dosierung (Kapitel 12.7.2., Tabelle 8, S. 58).

12.8.1.10 Folinsäure-Rescue

Die Folinsäure-Rescue beginnt 48 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion noch vor dem Vorliegen des Methotrexat-Spiegels. Mindestens sind nach 48 und 54 Stunden je eine Calciumfolinat - Injektion mit 15 mg/m² KOF notwendig. Bei MTX Spiegeln über 0,5 µmol/l zur Stunde 48 ist mit erhöhter Toxizität zu rechnen. Ein MTX-Spiegel von mehr als 1,0 µmol/l zu Stunde 48 erfordert höhere und ggf. auch zusätzliche Folinsäure-Dosen entsprechend dem Rescue-Schema im Anhang. Liegt der Spiegel zu Stunde 48 über 2 µmol/l, so ist eine zusätzliche Verlängerung der forcierten alkalischen Diurese zu empfehlen. Die Bestimmung des MTX-Spiegels und die entsprechende Folinsäure-Gabe sind bis zum Erreichen eines MTX-Spiegels von weniger als 0,25 µmol/l in 6-stündigen Abständen fortzuführen.

12.8.1.11 Mercaptopurin

Mercaptopurin wird im R1-Block am Tag 1 bis 5 in einer Dosis von 100 mg/m² KOF oral verabreicht. Darüber hinaus wird es in der Dauertherapie täglich verabreicht, wobei die Dosis bei einem Richtwert von 50 mg/m² KOF nach den Leukozytenwerten gesteuert wird (s. Steuerungsregeln S. 68). Die orale Mercaptopurin-Gabe soll abends erfolgen.

12.8.1.12 Prednison

Prednison ist Bestandteil der intrathekalen Therapie in altersabhängiger Dosierung (Kapitel 12.7.2., Tabelle 8, S. 58).

12.8.1.13 Thioguanin

Thioguanin wird im R2-Block am Tag 1 bis 5 in einer Dosis von 100 mg/m² oral verabreicht. Darüber hinaus wird es im Protokoll II-IDA am Tag 29 bis 42 in einer Dosis von 60 mg/m² oral verabreicht. Thioguanin soll als Einmalgabe abends gegeben werden.

12.8.1.14 Vincristin

Vincristin wird am Tag 1 und 6 der Blöcke F1 und R1, am Tag 1 des Blocks F2 sowie am Tag 1, 8, 15 und 22 des Protokolls II-IDA in einer Dosis von 1,5 mg/m² KOF streng intravenös verabreicht. Die maximale Einzeldosis beträgt 2 mg.

12.8.1.15 Vindesin

Vindesin wird am Tag 1 des R2-Blocks in einer Dosis von 3 mg/m² KOF streng intravenös verabreicht.

12.9 Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Wirkungen und Nebenwirkungen der Zytostatika aufgeführt, die besonders zu beachten sind. Diese Hinweise basieren auf Angaben der ROTE LISTE 2001, Herausgeber: ROTE LISTE® Service GmbH, und wurden durch die Verfasser modifiziert. Bitte beachten Sie immer auch die präparatespezifischen Hinweise in der ROTE LISTE®, sowie die entsprechende Fachinformation. Die Mehrzahl der Medikamente sollte nur von erfahrenen Hämatologen/Onkologen beim stationären Aufenthalt der Patienten eingesetzt werden.

12.9.1 Asparaginase

Asparaginase ist ein bakterielles Enzym, das die Konversion von Asparagin zu Aspartat und Ammonium sowie Glutamin zu Glutamat und Ammonium katalysiert. Durch Asparagin-Depletion im Serum fehlt lymphoblastischen Leukämiezellen diese für sie essentielle Aminosäure. Obwohl Zellen des menschlichen Körpers zu einer Asparaginsynthese befähigt sind, entsteht für Organe mit einer hohen Protein-Syntheserate (Leber, Pankreas) ein relativer Mangel an Asparagin.

Als Gegenanzeigen sind Pankreatitis, auch in der Anamnese, sowie die Verwendung während einer Schwangerschaft bekannt.

Nebenwirkungen auf die Haut (Urtikaria (Überempfindlichkeitsreaktion)), auf das Nervensystem (zerebrale Dysfunktion mit EEG-Veränderungen, Vigilanzstörungen), auf das Gastrointestinalsystem (Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Gewichtsverlust, akute hämorrhagische Pankreatitis), auf die Leber (Leberfunktionsstörungen (Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Abfall von Albumin und Cholesterol, Abfall der Gerinnungsfaktoren mit Störung von Blutgerinnung und Fibrinolyse)), auf den Stoffwechsel (Verschlechterung der Glucosetoleranz, Abfall des Insulinspiegels, Hyperglykämie, Ketoazidose), den Kreislauf (Blutdruckabfall, Schock), das Blut (Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie)), auf den Urogenitaltrakt (Nierenschäden (Mikrohämaturie, Albuminurie, Zylindurie, Harnstoffserhöhung)) und auf das Immunsystem (Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Fieber, Blutdruckabfall, Schock)) sind beschrieben.

Bei Vorliegen eines hereditären prothrombotischen Risikos und Asparaginase-bedingtem Abfall antithrombotischer Gerinnungsfaktoren besteht eine erhöhte Thrombosegefahr. In diesem Fall ist eine Behandlung mit niedermolekularem Heparin in Erwägung zu ziehen.

12.9.2 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid gehört zur Gruppe der Oxazaphosphorine. Als alkylierende Substanz stört es die DNA-Replikation und Transkription. Die zytotoxische Wirkung tritt erst nach Aktivierung durch mikrosomale Leberenzyme und nach intrazellulärer Abspaltung von Akrolein auf.

Gegenanzeigen sind akute Infektionen und schwere Knochenmarkdepression sowie die Verwendung während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit.

Die renale Ausscheidung des schleimhauttoxischen Akroleins kann eine hämorrhagische Zystitis verursachen. Mesna bindet an Akrolein und kann diese unerwünschte Wirkung inhibieren.

Weitere Nebenwirkungen auf die Haut (Haarausfall, Dermatitis), das Nervensystem (neurotoxische Störungen), den Gastrointestinaltrakt (gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) und Stomatitis), die Leber (Leberschäden), Stoffwechsel und Endokrinium (Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation), das Gefäßsystem (Intimareizungen), das Blut (Störungen der Hämatopoese), den Urogenitaltrakt (Nierenschäden und Schäden der ableitenden Harnwege), Immunsuppression sowie Haut- und Schleimhautentzündungen (z. B. Dermatitis, Stomatitis) sind beschrieben. Es bestehen Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Maßnahmen, die das Knochenmark beeinträchtigen (Zytostatika-Toxizität verstärkt) und Antidiabetika (Blutzuckersenkung verstärkt).

12.9.3 Cytarabin

Cytarabin hemmt die Pyrimidin-Synthese und gehört zur Gruppe der Antimetaboliten.

Als Gegenanzeigen sind akute Infektionen und schwere Knochenmarkdepression, sowie die Verwendung während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit genannt.

Nebenwirkungen auf die Haut (Haarausfall, Hautreaktionen, Dermatitis) und Schleimhaut (Ulzerationen der Mundschleimhaut und des Magen-Darm-Trakts, Stomatitis, Konjunktivitis), auf Muskeln und Skelett (Muskel- und Gelenkschmerzen), auf das Nervensystem (Zentralnervöse Störungen, Neuritiden, Leukenzephalitis (selten), Paraplegie (selten)), auf den Gastrointestinaltrakt (Gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), auf die Leber (Leberschäden), auf den Stoffwechsel (Hyperurikämie), das Endokrinium (Störungen der Spermatogenese und der Ovulation), das Herz (Herzrhythmusstörungen), die Atemwege (Bronchospasmus, Lungenödem), das Blut (Störungen der Hämatopoese), den Urogenitaltrakt (Nierenfunktionsstörungen), sowie auf das Immunsystem (Überempfindlichkeitsreaktion, Immunsuppression) sind beschrieben. Bei Wechselwirkung mit anderen Mitteln und Maßnahmen, die das Knochenmark beeinträchtigen, ist eine vermehrte Toxizität zu erwarten.

12.9.4 Daunorubicin

Daunorubicin gehört als Anthrazyklin zur Gruppe der zytotoxischen Antibiotika. Die zytostatische Wirkung beruht vorwiegend auf einer direkten DNA-Schädigung.

Gegenanzeigen sind akute Infektionen und schwere Knochenmarkdepression, Überschreitung einer definierten Anthrazyklin-Kumulativedosis (Gefahr einer lebensgefährlichen Herzschiädigung), Myokardschaden, sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Anwendungsbeschränkungen sind bei Panzytopenie, isolierter Leuko- oder Thrombozytopenie, manifester Herzinsuffizienz, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, nichtkontrollierten Infektionen und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten zu erwägen.

Nebenwirkungen auf die Haut (Haarausfall (reversibel), Dermatitis, lokale Reizerscheinungen) auf den Gastrointestinaltrakt (ulzeröse Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), auf Stoffwechsel (Hyperurikämie), Endokrinium (Störungen der Spermatogenese und der Ovulation (Azoospermie und Amenorrhoe), irreversible Infertilität), auf Herz und Kreislauf (Kardiomyopathie (dosisabhängig, äußert sich in einer globalen Herzinsuffizienz, die durch akutes Herzversagen letal enden kann), Bradykardie, Herzrhythmusstörungen), auf die Gefäße (i.v. Intimareizungen (Einzelfälle)), auf das Blut (Knochenmarksuppression mit Leukopenie und Thrombozytopenie, Anämie), auf den Urogenitaltrakt (Harnsäurenephropathie) und das Immunsystem (Immunsuppression, allergische Reaktionen) sind beschrieben. Auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, andere Zytostatika (Zytostatikatoxizität verstärkt), kardiotoxische Medikamente (Verstärkung der kardiotoxischen Wirkung von Daunorubicin), Bestrahlung (Verstärkung der kardiotoxischen Wirkung), hepatotoxische Medikamente (z. B. Methotrexat, Verstärkung der hepatotoxischen Wirkung), Substanzen mit einer verzögerten Harnsäureausscheidung (z. B. Sulfonamide und bestimmte Diuretika) ist zu achten.

Die Applikation von Anthrazyklinen muß streng intravenös erfolgen. Bei paravasaler Applikation ist mit Gewebsulzerationen und irreversiblen lokalen Schäden zu rechnen. Eine Anleitung zur Behandlung eines Anthrazyklin-Paravasates findet sich im Kapitel 14.1.3, S. 69.

12.9.5 Dexamethason

Dexamethason gehört zu den halogenierten Glucocorticoiden. Die Wirkungsmechanismen sind vielfältig. Durch Hemmung von Phospholipase 2 blockiert es die Freisetzung von Arachnidonsäure, der Ausgangssubstanz für Prostaglandine und Leukotriene. Daraus resultiert eine antiphlogistische, immunsuppressive und ulzerogene Wirkung. Lymphoblastische Leukämiezellen exprimieren Glukokortikoid-Rezeptoren, zu denen Dexamethason im Vergleich zu anderen Glucocorticoiden eine erhöhte Affinität aufweist. Eine Anbindung von Dexamethason an diese Rezeptoren führt bei lymphoblastischen Leukämiezellen zu einem programmierten Zelltod.

Gegenanzeigen sind Magen-Darm-Ulzera, schwere Osteoporose, eine psychiatrische Vorerkrankung, Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase), Varizellen, der Applkationszeitraum von ca. 8

Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen, Amöbeninfektion, Systemmykosen, Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form, Lymphadenitis nach BCG-Impfung, Eng- und Weitwinkelglaukom. Nicht angezeigt ist eine parenterale Gebe von Depotpräparaten, sowie Kristallsuspensionen für Kinder unter 6 Jahren, bzw. für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren ohne vitale Indikation. Anwendungsbeschränkungen sind bei Tuberkulose in der Anamnese (Reaktivierung!) zu erwägen, sowie bei schweren Infekten.

Nebenwirkungen auf die Haut (Striae rubrae, Petechien, Ekchymosen, Steroidakne, verzögerte Wundheilung), Muskel und Skelett (Muskelschwäche, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf)), die Augen (Glaukom, Katarakt), die Psyche (Depressionen, Gereiztheit, Euphorie), den Gastrointestinaltrakt (Magenbeschwerden, Ulcus ventriculi, Pankreatitis), Elektrolyte, Stoffwechsel und Endokriniem (Vollmondgesicht, Stammfettsucht, verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung, Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, Wachstumsverzögerung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (z. B. Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)), den Kreislauf (Hypertonie), das Gefäßsystem (Erhöhung des Thromboserisikos, Vaskulitis (Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)), das Immunsystem (allergische Reaktionen bis zum Schock (sehr selten), Immunsuppression, Erhöhung des Infektionsrisikos) sind beschrieben.

Es können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten, wie Herzglykoside (Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt), Saluretika, Schleifendiuretika (zusätzliche Kaliumausscheidung in Abhängigkeit von der jeweiligen Mineralcorticoidwirkung), Antidiabetika (Blutzuckersenkung vermindert), orale Antikoagulantien (Antikoagulantienwirkung abgeschwächt), Enzyminduktoren für Cytochrom P 450 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Primidon: Corticoidwirkung vermindert), nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (gastrointestinale Blutungs- und Ulkusgefahr erhöht), ACE-Hemmstoffe (Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen), Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin (erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien und Kardiomyopathien), Somatropin (Somatropinwirkung vermindert), Protirelin (TSH-Anstieg vermindert), Laxanzien (verstärkter Kaliumverlust) und Salicylate (gastrointestinales Blutungsgefahr erhöht).

12.9.6 Etoposid

Etoposid ist ein Derivat des Epipodophyllotoxin. Es hemmt die Zellteilung in der prämitotischen Phase und ist hauptsächlich zytotoxisch in der späten S- oder in der frühen G2-Phase. Etoposid hemmt die DNA-Reparatur durch Inhibition der Topoisomerase II.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Cyclophosphamid.

12.9.7 Idarubicin

Idarubicin gehört als Anthrazyklin zur Gruppe der zytotoxischen Antibiotika.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Daunorubicin.

12.9.8 Ifosfamid

Ifosfamid gehört zur Gruppe der Oxazaphosphorine. Als alkylierende Substanz stört es die DNA-Replikation und Transkription. Die zytotoxische Wirkung tritt erst nach Aktivierung durch mikrosomale Leberenzyme und nach intrazellulärer Abspaltung von Akrolein auf.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Cyclophosphamid.

12.9.9 Methotrexat

Methotrexat gehört als Folsäureantagonist zur Gruppe der Antimetabolite. Es hemmt durch Inhibition der Dihydrofolatreductase die Synthese von Purinen und Pyrimidinen.

Gegenanzeigen sind akute Infektionen, schwere Knochenmarkdepression, Leberfunktionsstörungen, Ulzerationen des Magen-Darm-Traktes, Niereninsuffizienz (auch in niedriger Dosierung nephroto-

xisch, in hoher Dosierung außerdem Funktionsbeeinflussung durch Auskristallisation von Methotrexat), sowie die Verwendung während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit.

Nebenwirkungen auf die Haut (Exantheme, toxische Hautreaktionen (z. B. Exantheme, Juckreiz, Photosensibilität, sehr selten Lyell-Syndrom), Haarausfall, Dermatitis), auf Muskel und Skelett (Osteoporose), den Gastrointestinaltrakt (Gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), intestinale Blutungen, Ulzerationen der Mundschleimhaut und des Magen-Darm-Trakts, Stomatitis), die Leber (Leberschäden), Stoffwechsel und Endokriniem (Hyperurikämie, Störungen der Spermatogenese und der Ovulation), die Gefäße (Vaskulitis), die Atemwege (Lungeninfiltrate, -fibrose), das Blut (Störungen der Hämatopoese), den Urogenitaltrakt (Nierenschäden), das Immunsystem (Allergische Reaktionen, Immunsuppression), Haut- und Schleimhautentzündungen (z. B. Dermatitis, Stomatitis) und teratogene Schäden sind beschrieben.

Wechselwirkungen mit Mitteln und Maßnahmen, die das Knochenmark beeinträchtigen, und die Methotrexat-Toxizität verstärken, sind bekannt. Auch nichtsteroidale Antiphlogistika, Phenytoin, Barbiturate, Tetracycline, Chloramphenicol, Sulfonamide, p-Aminobenzoesäure, p-Aminohipursäure und Metamizol können die Methotrexat-Toxizität erhöhen.

Eine Ausscheidungsstörung von hoch dosiertem Methotrexat kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Richtlinien zur Behandlung einer Ausscheidungsstörung sind im Kapitel 14.1.2, S. 69 aufgeführt.

12.9.10 Mercaptopurin

Mercaptopurin gehört als Purinanalogen zu den Antimetaboliten. Durch Einbau des falschen Nukleotids in die DNA als kommt es zu einer Chromatinschädigung.

Die Anwendung von Mercaptopurin ist während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (Gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Ulzerationen der Mundschleimhaut und des Magen-Darm-Trakts), auf die Leber (Leberfunktionsstörungen, Leberschäden), den Urogenitaltrakt (sekundäre Hyperurikämie), Stoffwechsel und Endokriniem (Störungen der Spermatogenese und der Ovulation) auf das Blut (Störungen der Hämatopoese, Leuko -, Thrombopenie), Arzneimittelfieber sowie Pankreatitis und sekundäre Leukämie sind beschrieben.

Die Wechselwirkung von Mercaptopurin mit Allopurinol und Antikoagulantien ist zu beachten.

12.9.11 Prednison

Prednison gehört zu den nichthalogenierten Glucocorticoiden.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Dexamethason.

12.9.12 Thioguanin

Thioguanin gehört zu den Antimetaboliten.

Die Anwendung von Thioguanin ist beim Lesh-Nyhan-Syndrom (Verminderung der Wirkung) sowie während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (Gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ulzerationen der Mundschleimhaut und des Magen-Darm-Traktes, Stomatitis, Darmschleimhautnekrosen und -perforationen), auf die Leber (Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Lebervenenverschuß, zentrilobuläre Lebernekrose), Stoffwechsel und Endokriniem (Störungen der Spermatogenese und der Ovulation) und auf das Blut (Störungen der Hämatopoese, Leuko -, Thrombozytopenie) sind beschrieben.

Wechselwirkungen mit Mitteln und Maßnahmen, die das Knochenmark beeinträchtigen und die Toxizität verstärken, sind bekannt. Als Wechselwirkung mit Busulfan sind noduläre Hyperplasie der Leber, portale Hypertension und Ösophagusvarizen zu beachten.

12.9.13 Vincristin

Vincristin bewirkt durch Tubulinbindung eine Blockade der Mitose. Es gehört zur Gruppe der Vinca-Alkaloide.

Gegenanzeigen sind akute Infektionen, schwere Knochenmarkdepression sowie die Verwendung während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit.

Im Vordergrund der Nebenwirkungen steht die Neurotoxizität. Es kann zu Aufhebung der Muskeleigenreflexe, Parästhesien, Lähmung der Hirnnerven, einer ausgeprägten Muskelschwäche insbesondere der Extremitäten, ausgeprägten Muskelschmerzen sowie zu einem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) kommen. Eine Störung des autonomen Nervensystems kann eintreten mit Obstipation, paralytischem Ileus, Harnverhalt, Hypotonie und Impotenz.

Daneben sind Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Knochenmarkdepression möglich.

Die Applikation von Vincristin muß streng intravenös erfolgen. Bei paravasaler Applikation ist mit Gewebsulzerationen und irreversiblen lokalen Schäden zu rechnen. Eine Anleitung zur Behandlung eines Vinca-Alkaloid-Paravasates findet sich im Kapitel 14.1.3, S. 69.

12.9.14 Vindesin

Vindesin ist ein Derivat des Vinblastins und gehört wie Vincristin zur Gruppe der Vinca-Alkaloide.

Wirkmechanismus, Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Vincristin.

13 STEUERUNGSREGELN

13.1 Allgemeine Prinzipien

Eine Analyse der Daten aus den ALL-Rezidivstudien deutet daraufhin, daß die Therapiedichte ein wesentlicher Parameter für den Erfolg der Rezidivbehandlung ist. Daher sollen Verlängerungen der therapiefreien Intervalle vor allem während der ersten 3 Behandlungselemente der Induktion nur bei vital bedrohlichen Komplikationen hingenommen werden. Diese Form der Therapiesteuerung ist risikoreicher als die alleinige Orientierung an sicheren Blutbildgrenzwerten. Sie stellt besonders hohe Anforderungen an die richtige klinische Einschätzung des Patienten und das Urteilsvermögen des behandelnden Arztes. Erscheint nach den Vorerfahrungen bei individuellen Patienten eine zeitlich straffe Durchführung aufgrund mangelnder Toleranz als unwahrscheinlich oder als zu riskant, so ist auch die Möglichkeit einer Dosisreduktion vorgesehen (siehe besondere Richtlinien). Wir bitten in diesen Fällen um Kontaktaufnahme mit der Studienleitung.

13.2 F-Blöcke

Beide F-Blöcke sollen zeitgerecht und ohne Rücksicht auf die Blutbildparameter appliziert werden. Ähnlich dem Vorgehen nach Stammzelltransplantation, sollen die Thrombozytenzahlen durch HLA-angepaßte Plättchen-Substitution bis zum Erreichen der Remission über einem Wert von 15-20 G/l gehalten werden, um die Beherrschbarkeit kritischer Situationen zu gewährleisten. Auch Fieber und eine dann fast immer notwendige antibiotische Behandlung sind allein kein hinreichender Grund für eine Therapieverzögerung. Das frühe Erreichen einer Remission ist vorrangig und stellt oft eine wesentliche Voraussetzung für die längerfristige Beherrschung von Infektionen dar. Bei einem klinisch kritischen Zustand des Patienten, z.B.: Blutdruckprobleme, septische Koagulopathie, schwerste Schleimhautschäden mit massivem Eiweißverlust, bleibt aber die Entscheidung in der Hand des behandelnden Arztes.

13.3 Protokoll II-IDA

Protokoll II-IDA wird begonnen, wenn nach Abschluß der F-Blöcke die Granulozytenzahl bei täglichen Kontrollen 0.5 G/l erreicht oder überschritten hat, es sei denn, daß bei Fortsetzung der Therapie eine vital bedrohliche Situation unvermeidlich erscheint. Als weiteres Entscheidungskriterium ist der Knochenmarkbefund an Tag 14 nach Block F2 hinzuzuziehen. Findet sich dort eine anhaltende leukämische Metaplasie, so ist die Therapie ohne Verzögerung fortzusetzen, da mit einer Regeneration nicht gerechnet werden kann. Thrombozyten müssen, falls erforderlich, substituiert werden.

Die wöchentlichen VCR/IDA Gaben sollten bei einer Granulozytenzahl von mindestens 0.5 G/l zeitgerecht durchgeführt werden. Thrombozyten müssen, falls erforderlich, substituiert werden.

Mindestwerte als Voraussetzung für den Beginn der Cyclophosphamid-Infusion (Tag 29):

Leukozytenzahl \geq 1.5 G/l

Granulozytenzahl \geq 0.5 G/l

Thrombozytenzahl \geq 80.0 G/l

Die beiden Cytarabin-Zyklen (Tag 31-34; Tag 38-41) werden ohne Berücksichtigung des Blutbildes verabreicht. Lediglich bei einem Thrombozytenabfall unter 70.000/ μ l oder bei manifesten Infektionen sollte eine Unterbrechung der Therapie inclusive von 6-TG erfolgen.

13.4 Blocktherapie R1 und R2

Die folgenden R1- und R2-Blöcke sollten in einem Abstand von 21 Tagen zum Beginn des davorliegenden Blocks appliziert werden. Kürzere Abstände sind möglich, aber nicht erforderlich. Hier gelten wie in den Vorstudien Mindestwerte als Voraussetzung für den Blockbeginn:

Leukozytenzahl	≥	2.0	G/l
Granulozytenzahl	≥	0.5	G/l
Thrombozytenzahl	≥	80.0	G/l

Bei drohender Verschiebung des Blockbeginns um mehr als 7 Tage sind Dosisreduktionen analog den unten beschriebenen Sonderrichtlinien zu erwägen, bitte Rücksprache mit der Studienleitung. Die Notwendigkeit einer Therapieverschiebung ist mindestens jeden zweiten Tag zu überprüfen. Keinesfalls dürfen allein aus logistischen Gründen Verschiebungen im Wochenabstand kalkuliert werden.

13.5 Toxizitätsabhängige Therapiereduktion

Grundlage der Toxizitätsbeurteilung ist eine modifizierte WHO-Klassifikation spezieller Nebenwirkungen (Tabelle 9, S.68).

Wenn im Verlauf des vorangehenden Blocks die durchgezogene Gefahrgrenze in Bezug auf die Toxizität überschritten wurde oder wenn unmittelbar vor Beginn des anstehenden Therapieelements die gestrichelt markierte Warngrenze überschritten ist, so sollen:

in einem folgenden **Block R1** Cytarabin auf 60% der Solldosis reduziert und Mercaptopurin in der vorgesehenen Tagesdosis, aber nur an den Tagen 1-3 gegeben werden,

in einem folgenden **Block R2** Ifosfamid und Thioguanin in der vorgesehenen Dosis aber nur an den Tagen 1-3 gegeben werden

Das vorgeschlagene Verfahren versucht der großen Streubreite der individuellen Therapietoxizität gerecht zu werden. Es ist zu erwarten, daß nicht jede Situation eines Patienten standardisiert zu erfassen und zu beurteilen ist. Tabelle 9 kann nur als orientierendes Hilfsmittel angesehen werden. In Zweifelsfällen bitten wir um telefonische Rücksprache mit der Studienleitung.

Tabelle 9 Klassifikation der Toxizität modifiziert nach WHO - Schema

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Ges. Bilirubin [µmol/l]	<12,0	≥ 12	> 25	> 50	> 100
Kreatinin [µmol/l]	<100	≥ 100	> 250	> 450	> 800
Fieber	kein Fieber	< 38 °C	≤ 40 °C	> 40 °C, mit Hypotonie	> 40 °C, Schock
Stomatitis	keine Stomatitis	Wundgefühl, Rötung	Erytheme, Ulcera, kaum festes Essen	Ulcera, nur flüssige Kost	orale Ernährung nicht möglich
Diarrhoe	keine Diarrhoe	vorübergehend ≤ 2 Tage	tolerierbar aber > 2 Tage	nicht akzeptabel, Therapie nötig	hämorrhagische Diarrhoe, Dehydratation
Obstipation	keine Obstipation	leicht	mäßig	Subileus	Ileus
Infektion	keine Zeichen	gering	mäßig, Antibiotika	schwer, gesichert	mit Hypotonie

13.6 Dauertherapie

Die Dauertherapie (Gruppe S1 1 Jahr, Gruppe S2 2 Jahre) beginnt etwa 2 Wochen nach dem Abschluß des letzten R-Blocks, sofern folgende Kriterien erfüllt sind:

Leukozytenzahl ≥ 2.0 G/l

Granulozytenzahl ≥ 0.5 G/l

Thrombozytenzahl ≥ 100 G/l

6-Mercaptopurin 50 mg/m² KOF/d p.o.

Methotrexat 20 mg/m² KOF pro Woche p.o.

Die Dosierung erfolgt nach folgenden Steuerungs-Richtlinien:

Bei Leukozyten > 3.0 G/l bis 150% der Dosis

2.0 - 3.0 G/l 100% der Dosis

1.0 - 2.0 G/l 50% der Dosis

< 1.0 G/l 0% der Dosis

bei Lymphozyten < 0.3 G/l 50% der Dosis

Während der Dauertherapie erfolgt eine Kontrolle der Transaminasen im Abstand von 3 Monaten. Bei Überschreiten des fünffachen Normalwertes ist die Dauertherapie für eine Woche auszusetzen und erst bei deutlichem Abfall der Transaminasen (meist innerhalb einer Woche) wieder fortzusetzen.

14 SUPPORTIVTHERAPIE

Die Kombination der ausgeprägten Immunsuppression mit der direkten Organ- und Schleimhauttoxizität und die daraus resultierende Abwehrschwäche gegenüber potentiell pathogenen Mikroorganismen stellt das Hauptproblem der intensiven Polychemotherapie dar. Ein Bündel schützender und unterstützender Maßnahmen ist dringend erforderlich, wenn schwerer Schaden durch die Behandlung vermieden werden soll.

14.1 Notfallsituationen

14.1.1 Akutes Zellzerfallsyndrom

Das akute Zellzerfallsyndrom ist bei Kindern mit ALL-Rezidiven sehr selten, da es sich in der Regel um vergleichsweise therapieresistente Leukämien handelt. Bei dem Zerfall von Leukämiezellen werden die Purin-Abbauprodukte Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure sowie Kalium und Phosphat frei. Bei hohen Zellzahlen und einem raschen Zerfall kann es zu einer Auskristallisation in den Nierentubuli und den Sammelröhrchen sowie zu einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie kommen.

Zur Prävention des Zellzerfallsyndroms dient eine forcierte Diurese mit Infusion von 3 – 5 l/m² pro Tag einer halbisotonen 5%igen Glucoselösung mit Steuerung der Bilanz durch Furosemid-Gabe, die Gabe von Allopurinol 10 mg/m²d und eine Alkalisierung des Urins (Soll-pH 7,0) mit Natriumbicarbonat 40 – 80 mmol/l Infusionsflüssigkeit.

Bei einer Hyperurikämie, beginnender Niereninsuffizienz oder ausgeprägten Hyperleukozytose kann eine Behandlung mit Rasburicase (Fasturtec®) indiziert sein.

Bei einer ausgeprägten Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hyperuricämie oder Niereninsuffizienz kann eine Hämodialyse notwendig werden.

14.1.2 MTX-Eliminationsstörung

Im Regelfall sollte der MTX-Spiegel im Serum zur Stunde 48 nach MTX-Infusionsbeginn unter 0,5 µmol/l liegen. Anderenfalls erfolgt über die vorgesehenen Folinsäure-Gaben zu Stunde 48 und 54 hinaus eine Folinsäure-Rescue in 6-stündlichen Abständen, bis der MTX-Spiegel unter 0,25 µmol/l gesunken ist. Die Folinsäure wird in Abhängigkeit vom MTX-Spiegel nach dem im Anhang S. **Fehler! Textmarke nicht definiert.** angegebenen Schema dosiert. Bei einem MTX-Spiegel zu Stunde 48 > 2,0 µmol/l erfolgt zusätzlich eine forcierte alkalische Diurese mit 3 – 4,5 l/m². Bei einem MTX-Spiegel zu Stunde 48 von mehr als 5 µmol/l und/oder einer ausgeprägten Unverträglichkeit mit heftigem Erbrechen, Diarrhöen oder neurologischer Symptomatik ist der Einsatz von Carboxypeptidase in Erwägung zu ziehen. Carboxypeptidase bewirkt eine enzymatische Spaltung von MTX. Das Medikament kann über Mr. Cameron, Großbritannien, Tel: +44-19-80612418, Fax: +44 1980 610848 bezogen werden.

Ist zur Stunde 36 bereits eine Eliminationsstörung absehbar (MTX-Spiegel > 10µmol/l) so ist die Bestimmung des MTX-Serumspiegels zur Stunde 42 empfehlenswert. In diesem Fall ist eine Leukovorin-gabe vorzuziehen, wobei die Dosis dem Folinsäure-Rescue Schema zur Stunde 42 entspricht. Liegt der Wert über 5 µmol/ml so berechnet sich die Dosis der Folinsäure nach der Formel:

Leukovorin (mg) = MTX_{h42} (µmol/l) x Körpergewicht (kg).

14.1.3 Paravasat von Anthrazyklinen oder Vinca-Alkaloiden

Bei Paravasat von einem Anthrazyklin sollte zunächst eine Aspiration von Paravasat, Gewebeflüssigkeit und Blut über den liegenden Zugang und ggf. eine Verdünnung des Paravasates durch Instillation physiologischer Kochsalzlösung versucht werden, bevor dieser entfernt wird. Eine topische Appli-

kation von Dimethylsulfoxid (DMSO 99%) 4 Tropfen auf 10 cm² Haut 3 mal pro Tag über mehrere Tage kann den Verlauf lindern(35). Es sollte eine lokale Kühlung über mehrere Tage erfolgen.

Bei Paravasat eines Vinca-Alkaloids sollte zunächst eine Aspiration von Paravasat, Gewebeflüssigkeit und Blut über den liegenden Zugang versucht werden. Danach kann über diesen Hyaluronidase (150 E/ml NaCl 0,9%) in den Bereich des Paravasats appliziert werden, bevor dieser entfernt wird. Anschließend kann eine subcutane Infiltration des betroffenen Gewebes mit Hyaluronidase durch mehrere kleine Injektionen erfolgen(35). Es sollte eine lokale Wärmeapplikation (nicht, wie bei Anthrazyklinen eine Kühlung) erfolgen.

Tritt trotz der Lokalmaßnahmen eine Nekrose auf, so ist frühzeitig eine chirurgische Revision zu erwägen.

14.2 Prophylaktische Maßnahmen

Vom Beginn bis etwa vier Wochen nach dem Ende der Intensivtherapie werden folgende Maßnahmen empfohlen:

- Prophylaxe gegen *Pneumocystis carinii*:

Cotrimoxazol: 2 x täglich 2-3 mg (10-15mg) /kg KG Trimethoprim (Sulfamethoxazol) an zwei Tagen in der Woche (z.B. Sonnabend und Sonntag),

alternativ: Pentamidine: 14-tägige Inhalation mit jeweils 200 mg.

- Candida-Prophylaxe:

Tabelle 10 Candida-Prophylaxe

Alter [Jahre]	Amphotericin B Suspension [ml/d]
≤ 1½	4 x 1.0
1½-2	4 x 1.5
≥ 3	4 x 2.0

Die Amphotericin-Suspension soll sorgfältig im Mund über die gesamte Schleimhaut verteilt und dann geschluckt werden. Wenn die Prophylaxe mit der Amphotericin-Suspension nicht möglich ist oder wenn unter dieser ein Schleimhaut-Soor erkennbar wird, kann alternativ Fluconazol (ca. 2 mg/kg KG/d) gegeben werden. Dabei sind Lebertoxizität und mögliche Resistenzbildung zu beachten.

Die Inhalation mit Amphotericin B zweimal täglich wird **dringend** empfohlen. 2 ml Amphotericin B Stammlösung (1 Ampulle = 50 mg, gelöst in 10 ml Aqua dest.) werden bei einer Inhalationsanwendung eingesetzt. Die Inhalation hat sich zur Prävention von Infektionen mit *Aspergillus fumigatus* bewährt, der im Bronchialsystem fruktifiziert.

14.3 Antiemetische Behandlung

Bei stark emetogenen Therapieelementen wie Hochdosis-ARA-C, Ifosfamid und Cyclophosphamid ist Ondansetron (2 x 5 mg/m²/Tag) vorgesehen. Bei unzureichender Wirkung insbesondere bei Jugendlichen, kann eine zusätzliche Behandlung mit Dimenhydrinat erforderlich sein. Bei allen eingesetzten Therapieelementen mit Ausnahmen von Cyclophosphamid ist die parallele Gabe von Dexamethason vorgesehen, so daß dieses zusätzliche antiemetische Mittel bereits ausgereizt ist. Im ersten Teil von Protokoll II-IDA sollte erfahrungsgemäß eine antiemetische Therapie nicht notwendig sein, im Rahmen der ARA-C Zyklen im zweiten Teil ist eine antiemetische Behandlung nicht immer notwendig. Bei schlechter Verträglichkeit kann zunächst Dimenhydrinat, ggf. auch Ondansetron (5 mg/m²) einmalig eine Stunde vor der ARA-C-Injektion p.o. gegeben werden.

14.4 Interventionelle Supportivtherapie

14.4.1 Schleimhautdefekte

Pflege bei Mundschleimhautdefekten: mindestens 4 x täglich Mundspülungen, z.B. mit Kamillelösung, mindestens 1 x täglich lokale Anwendung von Adstringentien auf offene Stellen, z.B. wäßrige Lösungen von Methylenblau.

Die topische Behandlung von Schleimhautdefekten durch Spülungen mit aktiven Folsäurederivaten wie der Rescuesubstanz 5-Formyl-Tetrahydrofolsäure (Leukovorin[®], Rescuvolin[®]) ist bei der Behandlung von Leukämien wegen der damit verbundenen Schleimhautresorption und der möglichen proliferationsfördernden Wirkung auf die Blasten als ein nicht vertretbares Therapierisiko anzusehen.

Schwere, großflächige Ulcerationen sind in der Regel nicht auf den Mund begrenzt. Sie erfordern eine engmaschige Kontrolle und einen konsequenten und frühzeitigen Ausgleich von Protein- und Elektrolytverlusten. Zusätzlich ist für eine ausreichende Schmerztherapie ggf. unter Einschluß von Opioiden Sorge zu tragen.

Der Schleimhautbereich unter der Zunge ist in der Regel repräsentativ für den Zustand des gesamten Magen-Darm-Kanals. Er bleibt fast immer auch bei erheblichen Schwellungen und Schmerzen einsehbar und beurteilbar.

14.4.2 Infektion bei Neutropenie

Bei Granulozytenzahlen $< 0.5 \text{ G/l}$ und Fieber $> 38.5 \text{ °C}$ muß eine systemische antibiotische und ggf. antimykotische Behandlung erfolgen. Speziell bei Patienten mit hohem Therapierisiko (z.B.: sehr frühe Rezidive in der Anfangsbehandlung oder Fieber am Beginn der kritischen Zytopenie) ist eine rasche Eskalation des antibiotischen Schutzes erforderlich, um eine schwere, septische Infektion bis zur Regeneration kontrollieren zu können. Ein Beispiel für eine solche Eskalation mit bewährten intravenösen Kombinationen zeigt die folgende Übersicht:

Tabelle 11 Eskalation der antibiotischen Therapie

Beginn mit	Cefotaxim und Gentamycin (Einmaldosis)
Falls keine Entfieberung nach 48 Stunden	zusätzlich: Teicoplanin
Falls keine Entfieberung nach 48 Stunden	umsetzen: Meropenem anstelle von Cefotaxim und Gentamycin
Falls keine Entfieberung nach 48 Stunden	zusätzlich: Amphotericin B und 5-Fluorecytosin

Dieses Vorgehen ist nur als ein Muster zu verstehen, das natürlich durch klinische Hinweise und mikrobiologische Ergebnisse ergänzt und entsprechend den Erfahrungen des behandelnden Arztes vor Ort modifiziert werden muß. Zögerndes Umsetzen aber kann Problemkeimen wie Pseudomonaden, koagulase-negativen Staphylokokken oder Aspergillen rasch einen unaufholbaren Vorsprung verschaffen. Bei klinischem Hinweis auf eine Pseudomonas-Infektion sollte ein sicher Pseudomonas-wirksames Präparat wie Amikacin hinzugenommen werden, bei Verdacht/Hinweis auf eine atypische Pneumonie sollte die antibiotische Kombinationstherapie um ein Makrolid-Antibiotikum (z.B. Erythromycin) ergänzt werden.

Wachsamkeit und klinische Erfahrung sind wichtiger als das pedantische Einhalten von Schemata!

14.4.3 G-CSF

G-CSF (Filgrastim) wurde im Rahmen der Studie ALL-REZ BFM 96 randomisiert eingesetzt. Dabei konnte eine Verkürzung der Therapieintervalle erreicht werden. Ein Einfluß auf die Prognose konnte hingegen nicht verzeichnet werden.

Deshalb wird G-CSF nur noch als Supportivtherapeutikum eingesetzt. Es kommt bei Patienten zum Einsatz, bei denen in vorangegangenen Blöcken eine schlechte Therapietoleranz bestand und bei denen im Rahmen der lang anhaltenden Aplasien mit bedrohlichen Komplikationen zu rechnen ist. Die Entscheidung zum Einsatz von Filgrastim liegt bei dem behandelnden Kliniker. Filgrastim wird mit 5µg/kg KG/Tag subcutan oder als Infusion über 4 Stunden verabreicht. Die Gabe erfolgt 24 Stunden nach Ende des vorangegangenen Chemotherapie-Blocks. Steigt die Granulozytenzahl nach Überwindung des Zelltiefs an 2 aufeinander folgenden Messungen auf über 3000/µl so ist Filgrastim abzusetzen.

14.4.4 Transfusion von Blutprodukten

Die Substitution von Erythrozyten und Thrombozyten soll nur mit leukozytendepletierten, mit 30 Gy bestrahlten und gefilterten Konzentraten erfolgen. Bei Thrombozytenkonzentraten ist auf eine HLA-Verträglichkeit insbesondere nach schlechtem Thrombozytenanstieg zu achten. Granulozytenkonzentrate (bestrahlt) werden nur noch in seltenen Ausnahmesituationen, z.B. bei unbeherrschbaren Pilzinfektionen während lang anhaltenden Aplasien eingesetzt.

15 BLOCKDOKUMENTATION

Block F1	74
Block F2	75
Protokoll II-IDA.....	76
Block R2.....	77
Block R1.....	78

Block F1

Bitte senden Sie diesen Bogen nach Ende des Blocks ausgefüllt an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. von Stackelberg, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____ Körperoberfläche [m²] _____, _____

Vorname: _____ Blockbeginn: _____

Geburtsdatum: _____ Blockende: _____

Medikament	Dosierung	Applikation							individuelle Einzeldosis
Dexamethason	20 mg/m ² /d	oral	[Shaded bar from Day 1 to Day 6]						_____ mg DEXA
Vincristin *	1.5 mg/m ² /d	intravenös	[Vertical bars at Day 1 and Day 6]						_____ mg VCR
Methotrexat	1 g/m ²	36 h Infusion	[Shaded bar from Day 1 to Day 2]						_____ g MTX
PEG- Asp. **	1.000 U/m ²	2 h Infusion	[Shaded bar from Day 4 to Day 5]						_____ U PEG-ASP
Methotrexat	altersabhängig	intrathekal	[Vertical bar at Day 1]						_____ mg MTX
Cytarabin	altersabhängig	intrathekal	[Vertical bar at Day 1]						_____ mg ARA-C
Prednison	altersabhängig	intrathekal	[Vertical bar at Day 1]						_____ mg PRED
Tag			1	2	3	4	5	6	

Bitte beachten Sie die Applikationshinweise zu den Präparaten, sowie die Steuerungsregeln.

* Die maximale Vincristindosis beträgt 2 mg.

** Bei allergischer Reaktion alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel: _____

Block F2

Bitte senden Sie diesen Bogen nach Ende des Blocks ausgefüllt an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. von Stackelberg, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____ Körperoberfläche [m²] _____

Vorname: _____ Blockbeginn: _____

Geburtsdatum: _____ Blockende: _____

Medikament	Dosierung	Applikation						individuelle Einzeldosis
Dexamethason	20 mg/m ² /d	oral						_____ mg DEXA
Vincristin *	1.5 mg/m ²	intravenös						_____ mg VCR
Cytarabin	2 x 3 g/m ² /d	3 h Infusion						_____ g ARA-C
PEG - Asp. **	1.000 U/m ²	2 h Infusion						_____ U PEG-ASP
Methotrexat	altersabhängig	intrathekal						_____ mg MTX
Cytarabin	altersabhängig	intrathekal						_____ mg ARA-C
Prednison	altersabhängig	intrathekal						_____ mg PRED
Tag			1	2	3	4	5	

Bitte beachten Sie die Applikationshinweise zu den Präparaten, sowie die Steuerungsregeln.

* Die maximale Vincristindosis beträgt 2 mg.

** Bei allergischer Reaktion oder stiller Inaktivierung alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.

Datum: _____ Unterschrift: _____

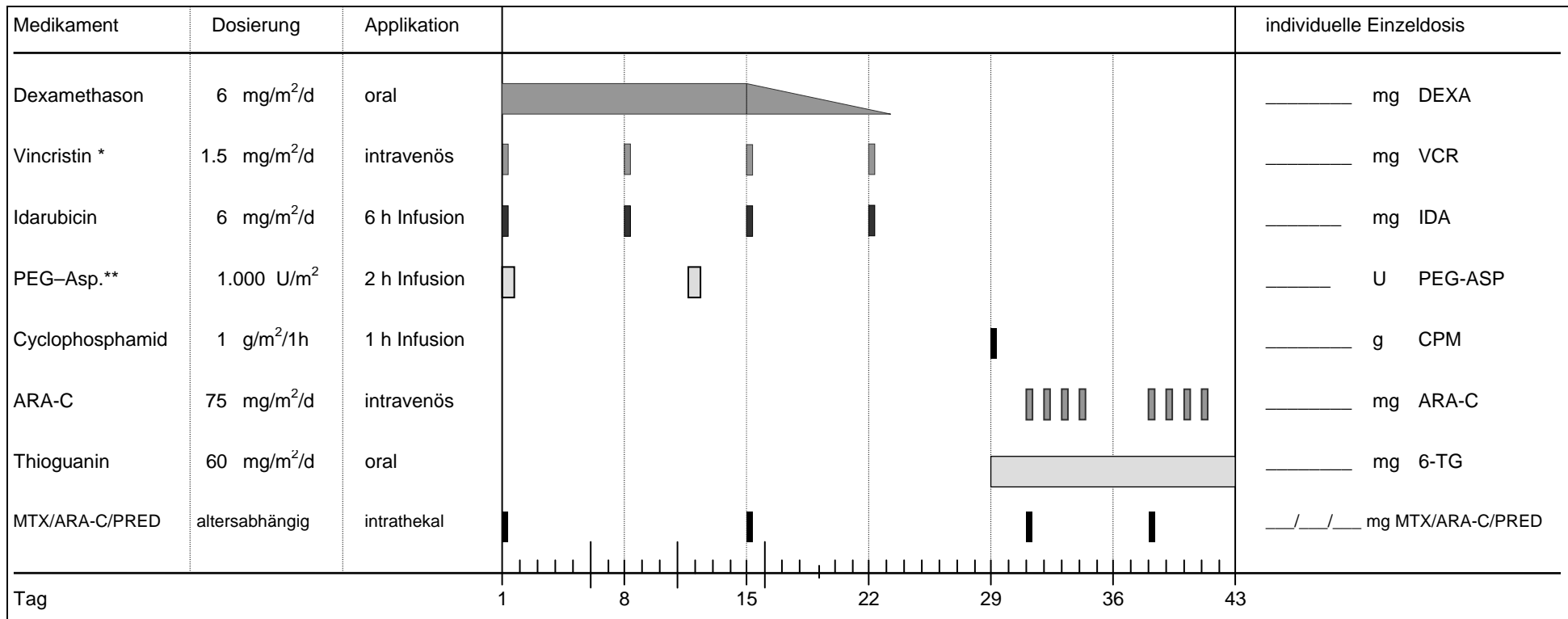
Klinikstempel:

Prot. II-IDA

Bitte senden Sie diesen Bogen nach Ende des Blocks ausgefüllt an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin Dr. med. A. von Stackelberg, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Körperoberfläche [m²] _____, _____ Blockbeginn: _____ Blockende: _____



Bitte beachten Sie die Applikationshinweise zu den Präparaten, sowie die Steuerungsregeln.

Bei einer ZNS-Beteiligung ist am Tag 8 eine zusätzliche intrathekale Zytostatikatherapie zu verabreichen.

* Die maximale Vincristindosis beträgt 2 mg. ** Bei allergischer Reaktion alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel: _____

Block R1

Bitte senden Sie diesen Bogen nach Ende des Blocks ausgefüllt an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. von Stackelberg, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____ Körperoberfläche [m²] _____

Vorname: _____ Blockbeginn: _____

Geburtsdatum: _____ Blockende: _____

Medikament	Dosierung	Applikation							individuelle Einzeldosis
Dexamethason	20 mg/m ² /d	oral							_____ mg DEXA
Mercaptopurin	100 mg/m ² /d	oral							_____ mg 6-MP
Vincristin *	1.5 mg/m ² /d	intravenös							_____ mg VCR
Methotrexat	1 g/m ²	36 h Infusion							_____ g MTX
Cytarabin	2 x 2 g/m ² /d	3 h Infusion							_____ g ARA-C
PEG - Asp. **	1.000 U/m ²	2 h Infusion							_____ U PEG-ASP
Methotrexat	altersabhängig	intrathekal							_____ mg MTX
Cytarabin	altersabhängig	intrathekal							_____ mg ARA-C
Prednisolon	altersabhängig	intrathekal							_____ mg PRED
Tag			1	2	3	4	5	6	

Bitte beachten Sie die Applikationshinweise zu den Präparaten, sowie die Steuerungsregeln.

* Die maximale Vincristindosis beträgt 2 mg.

** Bei allergischer Reaktion alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel: _____

Block R2

Bitte senden Sie diesen Bogen nach Ende des Blocks ausgefüllt an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. von Stackelberg, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____ Körperoberfläche [m²] _____

Vorname: _____ Blockbeginn: _____

Geburtsdatum: _____ Blockende: _____

Medikament	Dosierung	Applikation							individuelle Einzeldosis
Dexamethason	20 mg/m ² /d	oral							_____ mg DEXA
Thioguanin	100 mg/m ² /d	oral							_____ mg 6-TG
Vindesin	3 mg/m ²	intravenös							_____ mg VDS
Methotrexat	1 g/m ²	36 h Infusion							_____ g MTX
Ifosfamid	400 mg/m ² /d	1 h Infusion							_____ mg IFO
Daunorubicin	35 mg/m ²	24 h Infusion							_____ mg DNR
PEG - Asp. **	1.000 U/m ²	2 h Infusion							_____ U PEG-ASP
Methotrexat	altersabhängig	intrathekal							_____ mg MTX
Cytarabin	altersabhängig	intrathekal							_____ mg ARA-C
Prednisolon	altersabhängig	intrathekal							_____ mg PRED
Tag			1	2	3	4	5	6	

Bitte beachten Sie die Applikationshinweise zu den Präparaten, sowie die Steuerungsregeln.

Bei einer ZNS-Beteiligung ist am Tag 5 die intrathekale Zytostatikatherapie zu wiederholen.

** Bei allergischer Reaktion alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel: _____

16 VERORDNUNGSPLÄNE

Block F1	80
Block F2	81
Protokoll II-IDA (Teil 1).....	82
Protokoll II-IDA (Teil 2).....	83
Block R2.....	84
Block R1	85
Infusionsplan Methotrexat (1 g/m ² /36h).....	86
Infusionsplan für Cytarabin im Block F2	87
Infusionsplan für Cytarabin im Block R1	88
Infusionsplan für Ifosfamid im Block R2.....	89
Infusionsplan für Cyclophosphamid im Protokoll II-IDA.....	90
Folinsäure-Rescue für Methotrexat (1 g/m ² /36h).....	91

Die nachfolgend ausgedruckten Verordnungs- und Arbeitsbögen sollen eine Hilfe für die praktische Therapiedurchführung sein. Sie können selbstverständlich nicht die klinikspezifischen Besonderheiten berücksichtigen, sondern stellen nur ein notwendiges Grundgerüst dar, das individuell angepaßt werden muß. Eine bei uns z.B. übliche Heparinisierung (400 E/l) aller Infusionslösungen ist daher bewusst nicht enthalten.

Block F1

Patient: _____ geb.
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²

Dexamethason 20 mg/m² p.o. Tag 1-5 **DEXA** _____ mg

Vincristin 1.5 mg/m² i.v. Tag 1 und 6 **VCR** _____ mg
 ca.1 Stunde vor MTX-Beginn

MHD-MTX 1 g/m² (siehe Infusionsplan Methotrexat)

intrathekale 3-fach-Injektion Tag 1: ca.1 Stunde nach MTX-Beginn

Alter	MTX	ARA-C	PRED		MTX _____ mg
< 1 Jahr	6	16	4 mg	simultan	
1 Jahr	8	20	6 mg	intra-	ARA-C _____ mg
2 Jahre	10	26	8 mg	thekal	
>=3 Jahre	12	30	10 mg		PRED _____ mg

L-Asparaginase (präparateabhängig) **PEG / Erwinia – ASP** _____ U

- PEG-ASP (Fa.medac) 1.000 U/m² i.v. Tag 4
 in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m² als Infusion über 2 Stunden

oder - Erwinase (Fa. Speywood) 10.000 U/m² i.m./i.v. Tag 4, 6, 8
 unverdünnt

Obligate Bestimmung der Asparaginase-Aktivität im Serum 2, 7 und 14 Tage nach PEG-ASP, bzw. jeweils 2 Tage nach Erwinase (~ vor der nächsten Gabe).

Datum _____ Arzt: _____

Protokoll II-IDA (Teil 2)

Patient: _____ geb. _____
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²

Cyclophosphamid 1 g/m² Tag 29 (siehe Infusionsplan Cyclophosphamid)

Thioguanin 60 mg/m² p.o. Tag 29-43 **6-TG** _____ mg

Cytarabin 75 mg/m² i.v. Tag 31-34, 38-41 **ARA-C** _____ mg

intrathekale 3-fach-Injektion Tag 31, 38

Alter	MTX	ARA-C	PRED		MTX _____ mg
< 1 Jahr	6	16	4 mg	simultan	
1 Jahr	8	20	6 mg	intra-	ARA-C _____ mg
2 Jahre	10	26	8 mg	thekal	
>=3 Jahre	12	30	10 mg		PRED _____ mg

antiemetische Prophylaxe vor ARA-C: Tag 31-34, 38-41

bei manchen Patienten nicht notwendig. Falls doch:

- Dimenhydrinat supp. (altersabhängige Dosis) 3 h vor ARA-C, falls nicht ausreichend:
- Ondansetron 5 mg/m² p.o. 3 h vor ARA-C

Datum _____ Arzt: _____

Block R2

Patient: _____ geb.

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²**Dexamethason** 20 mg/m² p.o. Tag 1-5 **DEXA** _____ mg**6-Thioguanin** 100 mg/m² p.o. Tag 1-5 **6-TG** _____ mg**Vindesin** 3 mg/m² i.v. Tag 1 **VDS** _____ mg

ca.1 Stunde vor MTX-Beginn

MHD-MTX 1 g/m² (siehe Infusionsplan Methotrexat)

intrathekale 3-fach-Injektion Tag 1 (bei ZNS-Rezidiv auch Tag 5), ca.1 Stunde nach MTX-Beginn

Alter	MTX	ARA-C	PRED		MTX _____ mg
< 1 Jahr	6	16	4 mg	simultan	
1 Jahr	8	20	6 mg	intra-	ARA-C _____ mg
2 Jahre	10	26	8 mg	thekal	
>=3 Jahre	12	30	10 mg		PRED _____ mg

IFO 400 mg/m² (siehe Infusionsplan Ifosfamid im Block R2)**Daunorubicin** 35 mg/m² Tag 5 **DNR** _____ mgin NaCl 0.9% 20 ml/mg* als 24 Std.-Infusion **NaCl 0.9%** _____ ml

* Bei peripherem Venenzugang sollte die angegebene Verdünnung nicht unterschritten werden. Der Anteil an physiologischer Kochsalzlösung in der Parallelinfusion ist entsprechend zu verringern. Bei zentralem Zugang ist eine beliebige Konzentration wählbar.

L-Asparaginase (präparateabhängig) **PEG / Erwinia – ASP** _____ U- PEG-ASP (Fa.medac) 1.000 U/m² i.v. Tag 6in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m² als Infusion über 2 Stundenoder - Erwinase (Fa. Speywood) 10.000 U/m² i.m. Tag 6, 8, 10 unverdünnt

Obligate Bestimmung der Asparaginase-Aktivität im Serum 2, 7 und 14 Tage nach PEG-ASP, bzw. jeweils 2 Tage nach Erwinase (~ vor der nächsten Gabe).

Datum _____

Arzt: _____

Infusionsplan Methotrexat (1 g/m²/36h)

Patient _____ geb. _____
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²

<u>Methotrexat</u>	1 g/m ²	Gesamtdosis	MTX _____ g
1/10 der Dosis als	½-Stunden-Infusion	1/10 Dosis	MTX _____ g
in Glukose 5% ca. ca. 50 ml		Glukose 5%	_____ ml
9/10 der Dosis als	35½-Stunden-Infusion	9/10 Dosis	MTX _____ g
in Glukose 5% ca. 250 - 500 ml/g MTX		Glukose 5%	_____ ml

Leucovorin-Rescue

Leucovorin 15 mg/m ² i.v. Std. 48	Leucovorin _____ mg
Leucovorin 15 mg/m ² i.v. Std. 54	Leucovorin _____ mg

Parallelinfusion Beginn mit MTX (Std. 0), doppelte Menge über 48 Stunden infundieren

NaCl 0.9%	1500 ml/m ²	NaCl 0.9%	_____ ml
+ Glukose 5%	1500 ml/m ²	Glukose 5%	_____ ml
+ KCl	30 mmol/l (Glukose + NaCl)	KCl	_____ mmol
+ Na-Bikarbonat	40 mmol/l (Glukose + NaCl)	NaHCO₃	_____ mmol

Urin-pH messen, bei pH < 6.0:

Na-Bikarbonat 1 mmol/kg als Kurzinfusion	NaHCO₃	_____ mmol
in Aqua dest. 1 ml/kg	Aqua dest.	_____ ml

Genaue Flüssigkeits- und Gewichtsbilanz,

bei Infusionsüberhang > 500 ml/m ² :	max. Überhang	_____ ml
Furosemid 1 mg/kg, max 20 mg i.v.	Furosemid	_____ mg

Labor: Na, K, Ca, Cl, Mg, Ges Eiw, GOT, GPT, alk Phosph, Bili, Kreatinin, jeweils vor Therapie sowie 24 und 48 Std. nach Beginn der MTX-Infusion, MTX-Spiegel vor und 36 sowie 48 Std. nach MTX-Infusionsbeginn bestimmen.

Der MTX-Spiegel 48 ist sofort zu bestimmen und das Ergebnis dem Arzt vorzulegen!

(ggf. veränderte LCV-Rescue s. Anhang)

Datum _____ Arzt: _____

Infusionsplan für Cytarabin im Block F2

Patient: _____ geb. _____

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²

ARA-C-Infusion

Vit B6 100 mg/m² i.v. vor jeder ARA-C-Infusion **4 x Vit B6** _____ mg

6-stdl. Konjunktivitis-Prophylaxe (z.B.: Vidisept-Tropfen)

ARA-C 3 g/m² 4 mal im Abstand von 12 Std **4 x ARA-C** _____ g
in Glukose 5% (ca.1g/50ml) über je 3 Stunden infundieren **Glukose 5%** _____ ml

Parallelinfusion

NaCl 0.9% 1000 ml/m² **NaCl 0.9%** _____ ml
+ Glukose 5% 1000 ml/m² **Glukose 5%** _____ ml
+ KCl 30 mmol/l (Glukose + NaCl) **KCl** _____ mmol
2 mal über je 24 Stunden infundieren

antiemetische Prophylaxe:

z.B.: Ondansetron 5 mg/m² 12-stdl. i.v. oder p.o. **Ondansetron** _____ mg
erste Dosis mind. 1 (i.v.) bis 3 (p.o.) Stunden vor ARA-C - Beginn

Labor: Na, K, Ca, Cl, Mg, Ges Eiw, GOT, GPT, alk Phosph, Bili, Kreatinin

jeweils zu Beginn sowie 24 und 48 Std. nach Beginn der ARA-C-Infusion

Datum _____ Arzt: _____

Infusionsplan für Cytarabin im Block R1

Patient: _____ geb. _____

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²

ARA-C-Infusion

Vit B6 100 mg/m² i.v. vor jeder ARA-C-Infusion **2 x Vit B6** _____ mg

6-stdl. Konjunktivitis-Prophylaxe (z.B.: Vidisept-Tropfen)

ARA-C 2 g/m² 2 mal im Abstand von 12 Std **2 x ARA-C** _____ g
in Glukose 5% (ca. 1g/50ml) über je 3 Stunden infundieren **Glukose 5%** _____ ml

Parallelinfusion

NaCl 0.9% 1000 ml/m² **NaCl 0.9%** _____ ml
+ Glukose 5% 1000 ml/m² **Glukose 5%** _____ ml
+ KCl 30 mmol/l (Glukose + NaCl) **KCl** _____ mmol
über 24 Stunden infundieren

antiemetische Prophylaxe:

z.B.: Ondansetron 5 mg/m² 12-stdl. i.v. oder p.o. **Ondansetron** _____ mg
erste Dosis mind. 1 (i.v.) bis 3 (p.o.) Stunden vor ARA-C - Beginn

Labor: Na, K, Ca, Cl, Mg, Ges Eiw, GOT, GPT, alk Phosph, Bili, Kreatinin

jeweils zu Beginn sowie 24 und 48 Std. nach Beginn der ARA-C-Infusion

Datum _____ Arzt: _____

Infusionsplan für Ifosfamid im Block R2

Patient: _____ geb.

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²

IFO-Infusion

Tag 1-5

Mesna 200 mg/m² i.v. Tag 1-5 vor IFO **3 x Mesna** _____ mg
sowie 4 und 8 Std. nach IFO

Ifosfamid 400 mg/m² **IFO** _____ mg
in NaCl 0.9% (ca. 50ml/m²) über 1Std. i.v. **NaCl 0.9%** _____ ml

Tag 1: vor Beginn der MTX-Infusion

Tag 2: nach Ende der MTX-Infusion

Tag 5: vor Daunorubicin

Parallelinfusion

NaCl 0.9% 750 ml/m² **NaCl 0.9%** _____ ml

+ Glukose 5% 750 ml/m² **Glukose 5%** _____ ml

+ KCl 30 mmol/l (Glukose + NaCl) **KCl** _____ mmol

Tag 3-5 über je 24 Stunden infundieren, am Tag 1-2 Parallelinfusion zu MTX ausreichend

antiemetische Prophylaxe:

z.B.: Ondansetron 5 mg/m² 12-stdl. i.v. oder p.o. **Ondansetron** _____ mg

erste Dosis mind. 1 (i.v.) bis 3 (p.o.) Stunden vor IFO - Beginn

Labor: Na, K, Ca, Cl, Ges Eiw, GOT, GPT, alk Phosph, Bili, Kreatinin

jeweils zu Beginn der IFO-Infusion

Datum _____ Arzt: _____

Infusionsplan für Cyclophosphamid im Protokoll II-IDA

Patient: _____ geb. _____

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Körperoberfläche: _____ m²

Furosemid (0,5 mg/Kg, max. 20 mg) (Std. 0, 6) i.v. **Furosemid** _____ mg

Mesna (400 mg/m²)i.v. **Mesna** _____ mg

Cyclophosphamid (1 g/m²) **CYCLO** _____ g

über 1 Stunde parallel zur Infusion infundieren

Parallelinfusion / 24 Std. Beginn ab Stunde 0

NaCl 0.9% + Gluc. 5% 1 : 1, 3000 ml/m² **NaCl 0.9%** _____ ml

Glucose 5% _____ ml

mit KCl 30 mval/l **KCl** _____ mval

und Vetren 400 E/ **Vetren** _____ E

und Mesna 400 mg/l **Mesna** _____ mg

Genaue Flüssigkeits- und Gewichtsbilanz,

bei Infusionsüberhang > 300 ml/m²: **max. Überhang** _____ ml

Furosemid i.v. (Dosis siehe oben)

Antiemetische Therapie (Std -1,12):

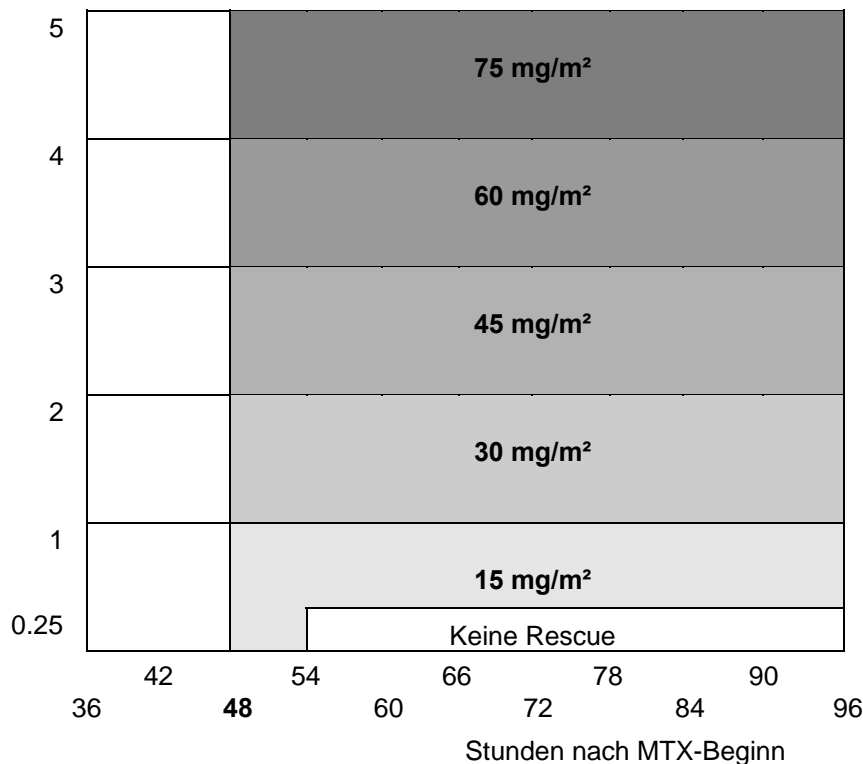
Ondansetron 5 mg/m² p.o./i.v. **Ondansetron** _____ mg

Jede Urin-Portion stixen (Glucose, Heglo)

Labor: GOT/GPT, Eiweiß, Bilirubin Std. 0; Elektrolyte, Kreatinin Std. 0, 24.

Datum _____ Arzt _____

Folinsäure-Rescue für Methotrexat (1 g/m²/36h)

MTX [$\mu\text{mol/l}$]

Regelfall: $\text{MTX}_{\text{h}36} \leq 10.0 \mu\text{Mol/l}$, $\text{MTX}_{\text{h}48} \leq 0.5 \mu\text{Mol/l}$

Rescue	Stunde	LVC i.v.
	48	15 mg/m ²
	54	15 mg/m ²
	Ende der Rescue	

Abweichungen: $\text{MTX}_{\text{h}36} > 10.0 \mu\text{Mol/l}$ und/oder $\text{MTX}_{\text{h}48} > 0.5 \mu\text{mol/l}$

→ **MTX-Spiegel 6-stündlich bestimmen (ggf. inclusive h42)!**

Rescue	6-stdl.	LVC i.v. bis $\text{MTX} \leq 0.25 \mu\text{Mol/l}$
	Dosis:	gemäß dem Diagramm entsprechend dem 6 Stunden zuvor bestimmten MTX-Spiegel (bei $\text{MTX}_{\text{h}42} > 5,0 \mu\text{Mol/l}$ jedoch entsprechend dem Wert zu h42).
	Beginn:	Sobald der Spiegel $\text{MTX}_{\text{h}48}$ (ggf. $\text{MTX}_{\text{h}42}$) vorliegt
	$\text{MTX}_{48} > 2.0 \mu\text{mol/l}$:	- Forcierte alkalische Diurese 3 l/m ²
	$\text{MTX}_{48} > 5.0 \mu\text{mol/l}$:	- Carboxypeptidase (s. Kapitel Notfallsituationen)
		- Forcierte alkalische Diurese 4,5 l/m ²
		- LCV-Dosis (mg) = Gewicht (kg) x Spiegel MTX_{42} ($\mu\text{Mol/l}$)
		- Weitere LCV-Gaben berechnen sich aus dem 6 h zuvor gemessenen MTX-Spiegel, bis dieser unter 5.0 $\mu\text{Mol/l}$ sinkt

17 MELDEFORMULAR UND DOKUMENTATIONSBÖGEN

Meldebogen	93
Diagnostik Extramedulläre Rezidiv	94
Therapie Extramedulläre Rezidive	95
Toxizitätsbogen	96
Stammzelltransplantation (1)	97
Stammzelltransplantation (2)	98
Therapieverlaufsbogen	99
Meldung von Ereignissen.....	100

Meldung eines Patienten in die Beobachtungsstudie ALL-REZ BFM

Bitte melden Sie jeden Patienten mit ALL-Rezidiv in die Beobachtungsstudie ALL-REZ BFM. Voraussetzung ist die Einwilligung der Sorgeberechtigten / des Patienten. Wir bitten um Zusendung der Einwilligungserklärungen!

Nachname: _____	Vorname: _____	Geburtsdatum: _____
Geschlecht: <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	Erstrezidiv: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Rezidiv-Nr.: _____
Down Syndrom: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		

Angaben zur Erstbehandlung

Diagnosedatum: _____	Therapieprotokoll _____	Therapiezeitpunkt _____
ZNS Befall bei Ersterkrankung ? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> fraglich <input type="checkbox"/> unbekannt		
Strahlentherapie: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Dosis [Gy] _____ <input type="checkbox"/> kranial <input type="checkbox"/> kraniospinal <input type="checkbox"/> TBI		
Immunphänotyp: <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> non-T Therapie beendet: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Therapieende (incl. DT) _____		
Molekulargenetik: BCR/ABL: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein; TEL/AML1: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein; MLL-Aberration: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		

falls vorhergehendes Rezidiv

Diagnosedatum: _____	Therapieprotokoll _____	Therapiezeitpunkt _____
Strahlentherapie: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Dosis [Gy] _____ <input type="checkbox"/> kranial <input type="checkbox"/> kraniospinal		
Therapie beendet: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Therapieende (incl. DT) _____ KMT: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		

Angaben zum aktuellen Rezidiv

Diagnosedatum: _____	Lokalisation <input type="checkbox"/> KM <input type="checkbox"/> ZNS <input type="checkbox"/> Testes <input type="checkbox"/> Sonstige _____
	Zeitpunkt <input type="checkbox"/> spät <input type="checkbox"/> früh <input type="checkbox"/> sehr früh
Leukozytenzahl [G/l] _____	Periph. Blasten [%] _____ Liquorzellzahl [1/ μ l] _____
Geplante Therapie: <input type="checkbox"/> ALL-REZ BFM 2002 (Arm Prot. II-IDA) → Empfehlung für 1. Rezidive	
<input type="checkbox"/> andere _____	
(bitte Rücksprache mit der Studienleitung)	
Therapiebeginn: _____	

Klinikstempel

Datum: _____ Arzt: _____

Diagnostik Extramedulläre Rezidive

Bitte füllen Sie diesen Bogen bei einem extramedullären Rezidiv oder extramedullärer Beteiligung aus und schicken ihn an die Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité – Campus Virchow Klinikum, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____	Vorname: _____
Geburtsdatum: _____	Patienten-ID: _____

ZNS-Rezidiv

Liquorzellzahl: _____ / μl	Blasten im Liquor _____ %	Erythrozyten _____ μl
ZNS-Kategorie: <input type="checkbox"/> ZNS 1 (keine Blasten)		
<input type="checkbox"/> ZNS 2 (Zellzahl < 5/ μl , blutig kontaminiert, Nachweis von Blasten)		
<input type="checkbox"/> ZNS 3 (ZNS-Befall)		
Klinische Symptome? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
ZNS-Befall durch MRT bestätigt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt		

Testes-Rezidiv

Testis, links	Volumen: _____ (ml)
	Klinischer Befund <input type="checkbox"/> auffällig <input type="checkbox"/> unauffällig
	Ergebnis Biopsie <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt
Testis, rechts	Volumen: _____ (ml)
	Klinischer Befund <input type="checkbox"/> auffällig <input type="checkbox"/> unauffällig
	Ergebnis Biopsie <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt

Sonstiges extramedulläres Rezidiv

Biopsisch gesichert? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt
Bemerkungen:

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel:

Therapie - Extramedulläre Rezidive

Bitte füllen Sie diesen Bogen bei einem extramedullären Rezidiv oder extramedullärer Beteiligung aus und schicken ihn an die Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité – Campus Virchow Klinikum, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____	Vorname: _____
Geburtsdatum: _____	Patienten-ID: _____

ZNS-Rezidiv

Bestrahlung ZNS: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> kranial <input type="checkbox"/> kraniospinal <input type="checkbox"/> andere _____
Beginn Bestrahlung: _____ (Datum) Ende Bestrahlung: _____ (Datum)
Bestrahlungsdosis (kumulativ) _____ Gy
Liquor blastenfrei am _____ (Datum)

Testes-Rezidiv

Orchiektomie: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseits
Datum Orchiektomie: _____
Bestrahlung Testes: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseits
Bestrahlungsdosis, rechts (kumulativ) _____ Gy
Bestrahlungsdosis, links (kumulativ) _____ Gy

Sonstiges extramedulläres Rezidiv

Datum der Behandlung: _____
Art der Behandlung: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Bestrahlung <input type="checkbox"/> Resektion <input type="checkbox"/> andere (bitte spezifizieren)
Kommentar:
Remission erreicht? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht auswertbar
Datum der Bewertung/Untersuchung: _____
Methode: <input type="checkbox"/> zytomorphologisch <input type="checkbox"/> bildgebend <input type="checkbox"/> andere, klinische Bewertung
Kommentar :

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel:

Toxizitätsbogen

Bitte dokumentieren Sie die maximalen Toxizitäten, die während der gesamten Phase vom Beginn des Protokolls bis 14 Tage nach Ende des Protokolls bzw. bis zum nächsten Therapieblock aufgetreten sind.

Nachname: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Patienten-ID: _____

Blockbeginn: _____ Blockende: _____

Toxizität nach _____ (Therapieelement)

Grad	0	1	2	3	4
Allgemeinbefinden	sehr gut	gut	mäßig	schlecht	sehr schlecht
Hämoglobin [g/l]	Altersnorm	≥ 100	≥ 80	≥ 65	< 65
Leukozyten [G/l]	≥ 4	< 4	< 3	< 2	< 1
Granulozyten [G/l]	≥ 2	< 2	< 1.5	< 1	< 0.5
Thrombozyten [G/l]	≥ 100	< 100	< 75	< 50	< 25
Infektion	keine	leicht	mäßig; kein Erregernachweis; iv Antibiotika	schwer Erregernachweis iv Antibiotika	lebensbedrohlich mit Hypotonie
Fieber [° C]	keines	< 38	≤ 40	> 40 < 24 Std.	> 40 ≥ 24 Std.
Übelkeit	keine	ausreichende Nahrungsaufnahme	deutlich verminderte Aufnahme	praktisch keine Nahrungsaufnahme	TPN erforderlich
Erbrechen [1/24 h]	0	1	2 - 5	6 - 10	> 10 TPN erforderlich
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen; kann nichts mehr essen	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhoe [1/Tag]	keine	< 4	< 7 nächtlicher Stuhl leichte Krämpfe	< 10 Inkontinenz starke Krämpfe	≥ 10 blutiger Durchfall TPN erforderlich
Hautveränderungen	keine	Erythem	trockene Desquamation, Vaskulitis, Pruritus	feuchte Desquamationen, Ulzerationen	Exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Creatinin	Altersnorm	≤ 1.5 x N	≤ 3 x N	≤ 6 x N	> 6 x N
Proteinurie [g/l]	keine	≤ 3	≤ 10	> 10	Nephrotisches Syndrom
Hämaturie	keine	mikroskopisch	makroskopisch ohne Koagel	makroskopisch mit Koagel	Transfusion erforderlich
Creatinin clearance	≥ 90	< 80	< 50	< 30	< 20
Bilirubin	Altersnorm	< 1.5 x N	< 3 x N	< 10 x N	≥ 10 x N
SGOT / SGPT	Altersnorm	≤ 2.5 x N	≤ 5 x N	≤ 20 x N	> 20 x N
Zentrale Neurotoxizität	keine	vorübergehende Lethargie	Somnolenz < 50 % der Zeit; mäßig desorientiert	Somnolenz ≥ 50 % der Zeit; erhebl. desorientiert, Halluzination	Koma Krämpfe
Periphere Neurotoxizität	keine	Parästhesien	schwere Parästhesien und/oder milde Schwäche	unerträgliche Parästhesien, deutlich motorische Verluste	Paralyse

Bemerkungen / andere Komplikationen / Arzneimittelunverträglichkeiten:

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel:

Stammzelltransplantation (1)

Bitte füllen Sie diesen Bogen im Falle einer Stammzelltransplantation aus* und schicken ihn an die Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité – Campus Virchow Klinikum, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____	Vorname: _____
Geburtsdatum: _____	Patienten-ID: _____

Indikation

HSZT - Indikation? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, für <input type="checkbox"/> MSD <input type="checkbox"/> MD <input type="checkbox"/> MMD

Durchführung

HSZT durchgeführt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Trotz Indikation keine HSZT, Begründung:
<input type="checkbox"/> keine Einwilligung der Sorgeberechtigten/des Patienten
<input type="checkbox"/> kein passender Spender <input type="checkbox"/> vorheriges Ereignis <input type="checkbox"/> Progression der Erkrankung
<input type="checkbox"/> Therapietoxizität <input type="checkbox"/> andere _____

Stammzelltransplantation

Datum HSZT: _____
<input type="checkbox"/> MSD (Matched sibling donor (10/10)) <input type="checkbox"/> MFD (Matched family donor (9/10-10/10))
<input type="checkbox"/> MUD (Matched unrelated donor (9/10-10/10)) <input type="checkbox"/> MMFD Mismatched family donor (05/10-08/10))
<input type="checkbox"/> MMUD (mismatched unrelated donor (07/10-08/10))
<input type="checkbox"/> Syngen <input type="checkbox"/> Autolog <input type="checkbox"/> Spendertyp unbekannt
Stammzellquelle: <input type="checkbox"/> KM <input type="checkbox"/> Nabelschnurblut <input type="checkbox"/> Peripheres Blut
Patient: CMV Status: <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> positiv
Spender: CMV Status: <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> positiv
Spender Geschlecht: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
Konditionierung: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> TBI + Chemotherapie

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel:

* nur für Patienten, die nicht in die SZT-Studie gemeldet sind

Stammzelltransplantation (2)

Bitte füllen Sie diesen Bogen im Falle einer Stammzelltransplantation aus* und schicken ihn an die Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité – Campus Virchow Klinikum, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____	Vorname: _____
Geburtsdatum: _____	Patienten-ID: _____

Konditionierung Bestrahlung

TBI	
Beginn Bestrahlung: _____	Ende Bestrahlung: _____
Anzahl der Fraktionen: _____	Kumulative Dosis: _____ Gy
Kranialer Boost	
Beginn Bestrahlung: _____	Ende Bestrahlung: _____
Anzahl der Fraktionen: _____	Kumulative Dosis: _____ Gy
Andere	
Lokalisation: _____	
Beginn Bestrahlung: _____	Ende Bestrahlung: _____
Anzahl der Fraktionen: _____	Kumulative Dosis: _____ Gy

Konditionierung Chemotherapie

Beginn Konditionierung: _____ Ende Konditionierung: _____			
Medikament	Applikation (i.v. / p.o.)	Anzahl der Tage	Dosis pro Tag
VP16			
ATG Fresenius			
Fludarabin			
Thiotepa			
Treosulfan			
Melphalan			
Busulfan			
Cyclofosfamid			
Anderes:			

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel: _____

* nur für Patienten, die nicht in die SZT-Studie gemeldet sind

Therapieverlaufsbogen

Bitte füllen Sie diesen Bogen nach Ende der Intensivphase aus und schicken ihn an die Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité – Campus Virchow Klinikum, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Patienten-ID: _____

Therapieelement	Blockbeginn (Datum)	Blockende (Datum)
Kommentar:		

Datum: _____

Unterschrift: _____

Klinikstempel:

Meldung von Ereignissen

Bitte senden Sie diesen Bogen bei einem Ereignis umgehend an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin, Dr. med. A. v. Stackelberg, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Patienten-ID: _____

Folgerezidiv Datum: _____
Lokalisation: KM ZNS Testes Sonstiges
Ist eine weitere Therapie geplant?
 Nein Ja, Protokoll ? _____

Zweitmalignom Datum: _____
 ALL NHL AML MDS
 Hirntumor Osteosarkom sonst. Tumor

Patient verstorben Datum: _____
Todesursache: _____
 bedingt durch Rezidiv
 bedingt durch Therapiekomplicationen
 bedingt durch KMT
 bedingt durch Zweitmalignom

Therapieabbruch Datum: _____
Zeitpunkt im Protokoll: _____
Grund: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____ Klinikstempel: _____

18 SPÄTFOLGENDOKUMENTATION

Zeitplan für diagnostisches Follow up.....	102
Spätfolgenmonitoring, Erfassungsbogen.....	103

Spätfolgendokumentation

Übersichtsplan zur Verlaufsdiagnostik nach Therapieende

Vorschlag für die Verlaufsdiagnostik nach Dauertherapieende bzw. nach KMT zur Erfassung von Spätfolgen.

Zeit nach Therapieende bzw. nach KMT	Monat							Jahr			
	0	3	6	9	12	18	24	3	4	5	8
Datum											
Transaminasen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bilirubin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kreatinin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutdruck	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Größe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gewicht	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Echokardiographie	+	+	+		+		+	+	+	+	+
EKG	+	+	+		+		+	+	+	+	+
Rö-Thorax	+	+	+		+		+	+	+	+	+
Karnofsky/Lansky	+		+		+		+	+	+	+	+
Lernverhalten	+		+		+		+	+	+	+	+
Hautstatus	+	+	+		+		+	+	+	+	+
neurol. Status	+		+		+		+	+	+	+	+
Lungenfunktion	+		+		+		+		+		+
Gerinnung	+		+		+		+		+		
Augenstatus	+				+		+	+	+	+	+
Zahnstatus	+				+		+	+	+	+	+
T3/4, TSH	+				+		+		+		+
LH/FSH/Östr/Testost	+				+		+		+		+
Schädel-MRT					+			+			

Spätfolgenmonitoring, Erfassungsbogen

Name: _____

geb.: _____

Datum der Spätfolgenerfassung: _____ / _____ Monat/Jahr

Allgemeinzustand	<input type="radio"/> gut	<input type="radio"/> mäßig	<input type="radio"/> schlecht
Karnofsky/Lansky	_____ %		
Größe (kg)	_____ kg		
Länge (cm)	_____ cm		
chron. GvHD (nur KMT)	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> limited	<input type="radio"/> extended
Wachstum/Entwicklung	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Geschlechtsentw.	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Hormonstatus	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Lernverhalten	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Neurologischer Status	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Hautstatus	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Leberfunktion	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Nierenfunktion	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Blutdruck	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Herzfunktion	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Lungenfunktion	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Augenstatus	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Schilddrüsenfunktion	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Zahnstatus	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt
Infektabwehr	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> leicht -	<input type="radio"/> schwer beeinträchtigt

Bei leichter oder schwerer Beeinträchtigung eines Parameters bitte entsprechenden Befund bzw. Spezifizierung im Folgenden angeben (z.B. SF bei Echo, laborchemische Werte u.s.w.):

Kommentar:

Aktuelle Medikation:

Datum / Unterschrift / Stempel

19 MATERIALBEGLEITSCHNEINE

Zytologie/MRD/Molekulargenetik/Tumorbanking.....	105
Extramedulläres Material	106
Zytogenetik Giessen	107
Zytogenetik Berlin	108
Immunphänotypisierung.....	109

ALL-REZ BFM

Materialbegleitschein für Zytologie, MRD PCR, Molekulargenetik (Fusionsgene), Tumorbanking

ALL-REZ BFM Studienzentrale

Charité – Campus Virchow Klinikum
Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Einsendende Klinik (Stempel)
Patient

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Diagnose V.a. Rezidiv 1. Rezidiv 2. Rezidiv

Blutbild

Leukozyten [/ μ l]: _____ Thrombozyten [/ μ l]: _____ Hb: _____ g/dl *oder* _____ mmol/l
Liquorzellzahl [/ μ l]: _____ Liquor makroskopisch, Kontamination mit Blut: ja nein

Untersuchungsmaterial

Bei Rezidivdiagnose – Zytologische Untersuchung / Submikroskopische Knochenmarkbeteiligung

Datum der Entnahme: _____

Knochenmark (Heparin) Blut (Heparin) Liquor _____
 Knochenmark-Ausstriche Blut-Ausstriche Liquor-Zytospins Tupfpräparate von _____

Während der Therapie – Zytologische Untersuchung / MRD-Bestimmung

Datum der Entnahme: _____

Knochenmark (Heparin) Blut (Heparin) Liquor _____
 Knochenmark-Ausstriche Blut-Ausstriche Liquor-Zytospins Tupfpräparate von _____

Zeitpunkt während der Therapie:

vor dem F2-Block Beginn Dauertherapie
 vor Prot. II-IDA Ende Dauertherapie
 Tag 15 Prot. II-IDA
 Tag 29 Prot. II-IDA vor SZT
 vor dem 1. R1-Block
 vor dem 1. R2-Block anderer Zeitpunkt _____

Datum: _____ Name des Einsenders: _____ Unterschrift: _____

ALL-REZ BFM

Materialbegleitschein für molekulargenetische/-biologische Begleituntersuchungen, Tumorbanking

ALL-REZ BFM Studienzentrale

Charité – Campus Virchow Klinikum
Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Einsendende Klinik (Stempel)
Patient

Name: _____

Geburtsdatum: _____

- Diagnose** 1. Rezidiv
 2. Rezidiv

Untersuchungsmaterial

Ort	Aufarbeitung
<input type="radio"/> Liquor	<input type="radio"/> Pellet <input type="radio"/> Überstand <input type="radio"/> Zytospins (3-5) <input type="radio"/> gefrorene Schnitte <input type="radio"/> Paraffinschnitte <input type="radio"/> Tupfpräparate <input type="radio"/> frisch in Kochsalzlösung/Kulturmedium
<input type="radio"/> Hoden <input type="radio"/> rechts <input type="radio"/> links	
<input type="radio"/> Lymphknoten	
<input type="radio"/> anderes Gewebe:	

Erwünschte Mengen und Aufarbeitung
Liquor und Liquor-Zytospins

- wenigstens 2ml, optimal 5ml, abhängig von der Anzahl der Zellen; 1 bis 6 x 10⁶ Zellen wären optimal
- wenn möglich (sehr empfohlen!): sofort nach der Punktion zentrifugieren (1.4rpm 10min), abnehmen des Überstands in ein separates Röhrchen
- wenn möglich: Überstand sofort auf Trockeneis lagern und Überstand und Zellpellet auf Trockeneis versenden
- wenn Zentrifugieren nicht möglich, sofortige Versendung des Liquors mit einem Express
- und Zytospins - ungekühlt bei Raumtemperatur verschicken

Hoden oder anderes Gewebe

- Keine Fixierung mit Formalin!
- Wenn möglich, Stücke (2 x 10 Schnitte) von zwei verschiedenen Orten
- Schnitte sollten aus einem Bereich des befallenen Gewebes mit hoher Blasteninfiltration sein
- 10 x 10µm gefrorene Schnitte oder schockgefrorenes Stück, versenden auf Trockeneis, oder
- Gewebestückchen in Kochsalzlösung oder Kulturmedium, oder
- 10 x 10µm-Paraffin-Schnitte

Datum: _____ Name des Einsenders: _____ Unterschrift: _____

ALL-REZ BFM

EINSENDEBOGEN ZUR ONKOGENETISCHEN ANALYSE (KARYOTYPISIERUNG, FISH) (EINSCHLIEßLICH BEFUNDBEGUTACHTUNG)

vom Einsender auszufüllen

Patientendaten

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht: w m

Einsender

Ärztin / Arzt:

Klinik:

Straße:

PLZ Ort:

Telefon:

(Verdachts-)Diagnose, klinische Symptomatik:

Erstdiagnose V.a. Rezidiv

Verlaufskontrolle (nach Rücksprache mit der Studienzentrale):

Für BCR/ABL-MRD bitte Begleitschein des EsPhALL-Protokolles benutzen!

Z. n. SZT geschlechtsdifferent

Aktuelle Leukozytenzahl im peripheren Blut:

Bemerkungen: (z.B. sek. Leukämie, Down-Syndrom, Systemerkrankung):

Untersuchungsmaterial: Abnahme-Datum:

Knochenmark: Blasten %

Heparin (3-5 ml) EDTA (ca. 3 ml) 6 Ausstriche (nativ)

Blut: Blasten %

Heparin EDTA 6 Ausstriche (nativ)

Sonstiges:

.....
Datum

.....
Name und Stempel

.....
Unterschrift
des einsendenden Arztes

Heparinkonzentration von 10 i.E./ml Untersuchungsmaterial bitte nicht überschreiten.
Zustellung per Kurier/Postexpressdienst für den Folgetag vor 10:00 Uhr; ggf. auch Samstagszustellung.

wird vom Labor ausgefüllt

Eingangsdatum: Eingangsnummer:

KM: Buffy /h Kultur Nativ / sonstiges:

pB: Buffy /h Kultur Nativ /

Bemerkung:

.....

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE GENETIK
DIREKTOR: PROF. DR. MED. S. MUNDLOS
Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

TUMORGENETIK UND MOLEKULARE ZYTOGENETIK
CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM
OÄ DR. MED SEVAL TÜRKMEN
LEITERIN ABT. TUMORZYTOGENETIK
FACHÄRZTIN FÜR HUMANGENETIK
Südring 11, Haus H, Erdgeschoß
Tel: 0 30 450 569 117/139
Fax: 0 30 450569 996
E-mail: seval.tuerkmen@charite.de

Begleitschein zur Zytogenetischen Diagnostik bei Hämatologischen Erkrankungen

Patientenetikett oder

Patientenname:

Vorname:

Geb.-Datum:

Anfordernde Einrichtung/ **Leistungsetikett:**

Klinische Angaben:

Anamnese:

Diagnose:

Verdacht auf gesichert Erstdiagnose, Datum

Chemotherapie: nein ja

Transplantation: nein ja **Geschlecht Spender:** weibl. männl Datum:

Leukozyten: / μ l

Blut (%) Blasten:

Knochenmark (%) Blasten:

Bei Plasmozytom: kappa lambda

Verlaufskontrollen: in Therapie Routinekontrolle V.a. Rezidiv in Remission
 partielle Remission

Fragestellung:

Gewünschte Untersuchung: konventionelle Zytogenetik FISH nach Fragestellung entscheiden

Material (Zusatz: Na-Heparin): KM peripheres Blut anderes Material:

Zytogenetischer Vorbefund (wo, wann):

Abnahmedatum:

Einsenderstempel:

Anfordernder Arzt:
Telefon-Nr. für Rückfragen:

UNTERSUCHUNGSauftrag

V 09/2011

Wenn möglich Patientenaufkleber
mit allen Informationen verwenden!

Name: _____ Telefon: _____
Vorname: _____ Fax: _____
Geburtsdatum: _____ Station: _____
 männlich weiblich Klinikanschrift/
Krankenkasse: _____ Stempel: _____

ALL-REZ BFM (Kinder/Jugendliche)

- Rezidivdiagnose Immunphänotypisierung
 Verlaufsuntersuchung MRD-Flow Untersuchung

Klinische (Verdachts-)Diagnose:

Blutbild:

Leukozyten(/ μ l): _____ Blasten(%): _____
Thrombozyten(/ μ l): _____ HB (g/dl): _____
Lymphozyten (%) : _____ Granulozyten(%): _____

Organvergrößerung:

Lymphome:

Zytostatische Vorbehandlung: ja nein

Datum der letzten Chemotherapie: _____

Datum der Entnahme: _____

Untersuchungsmaterial:

_____ ml peripheres Blut
_____ ml Knochenmark
_____ ml Liquorpunktat

MRD – FLOW

Abnahmezeitpunkt

- vor dem F2-Block
 vor Prot. II-IDA
 Tag 15 Prot. II-IDA
 Tag 29 Prot. II-IDA
 vor dem 1. R1-Block
 vor dem 1. R2-Block
 vor SZT
 anderer Zeitpunkt _____

Ort und Datum

_____ leserlicher Name und Unterschrift des einsendenden Arztes

UNTERSUCHUNGS-AUFTRAG

V 09/2011

● **Material:** ● **Knochenmark** (mindestens 2 ml),

peripheres Blut (Menge abhängig von peripherer Leukozytenzahl bzw. prozentualem Blastenanteil),

Liquor (Zellen sind sehr schnell nicht mehr analysierbar, bitte zügig versenden)

Bitte klinische und/oder morphologische (Verdachts-)Diagnose angeben
(wichtig für Auswahl des Antikörper-Panels!).

● **Versand:**

Das Material sollte
innerhalb von 24h im Labor eintreffen !

Den vollständig ausgefüllten Untersuchungsauftrag
schicken Sie mit den dazugehörigen Untersuchungsmaterialien
bitte an folgende Adresse:

● **Adresse:**



Helios Klinikum Berlin-Buch
Labor für spezielle Hämatologie
Immunologisches Zellmarkerlabor
Haus 222

Postadresse: Schwanebecker Chaussee 50

Lieferadresse: Lindenberger Weg 45
13125 Berlin

Telefon: 030 / 9401 – 55352

Fax: 030 / 9401 – 55359

20 VOTUM DER ETHIKKOMMISSION

Charité | 10117 Berlin

Herrn
Dr. med. Arend von Stackelberg
Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie

CVK

Ethikkommission
Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum
Vorsitzender: Prof. Dr. jur. R. Seeland

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

Eingegangen

22 MAI 2012

ALL-REZ. Studie

Datum: 09.05.2012

Register für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter
Antragsnummer: EA2/055/12

Sehr geehrter Herr Dr. von Stackelberg,

Ihr o.g. Vorhaben wurde in der am 03.05.2012 durchgeführten Sitzung des Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum von den Mitgliedern beraten.

Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben unter Erteilung der folgenden Auflagen zu:

- Der Begriff „Register“ ist irreführend und suggeriert eine vollständige Auflistung aufgrund einer gesetzlichen Vorgabe (wie z.B. „Deutsches Kinderkrebsregister“). Dies ist jedoch bei einem Forschungsvorhaben nicht der Fall, da die Teilnahme freiwillig sein muss und einer Einverständniserklärung bedarf. Der Begriff „Register“ soll daher in den Antragsunterlagen ersetzt werden durch „Studie“ oder „Forschungsvorhaben“. Es soll dargelegt werden, dass es sich um die Anlage einer Sammlung von Patientendaten und –proben bei einem seltenen Krankheitsbild handelt. Der Titel könnte z.B. lauten: „Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter“.
- Ethikantrag, Punkt 4: Die Formulierung „Ziel des Registers ist die Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem ALL-Rezidiv...“ sollte modifiziert werden. Dies ist zwar wünschenswert, widerspricht jedoch dem Prinzip der Freiwilligkeit der Teilnahme an einem Forschungsvorhaben, korrekt wäre „Ziel des Registers ist die möglichst vollständige Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem ALL-Rezidiv...“
- Ethikantrag, Punkt 6: es fehlt e) und die Angabe, welche Datenschutzgesetze gelten (bitte zusammen mit dem Datenschutzbeauftragten klären)
- Ethikantrag, Punkt 11: „Durch Anwendung des Gendiagnostikgesetzes...“ bitte streichen.
- Ethikantrag, Punkt 11c: „Unfreiwillige Information über genetische Risiken“ bitte streichen.
- Formblatt „Hinweise für die Patientenaufklärung und Einwilligung...“: Im dritten Absatz soll als Wort „grundsätzlich“ durch „immer“ ersetzt werden.

- Formblatt „Hinweise für die Patientenaufklärung und Einwilligung...“: Sechster Absatz: „Es kann aber auch auf die Unterschrift der Sorgeberechtigten bzw. des Patienten verzichtet werden“. Dies ist nicht zutreffend. Der Absatz soll gestrichen werden.
- Formblatt „Patienteninformation zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter“: Seite 4: Der Satz „Die Speicherung der personenbezogenen Daten erfolgt in pseudonymisierter Form, sodass keine direkten Rückschlüsse auf Ihre Identität / die Identität Ihres Kindes möglich sind“ trifft nicht zu und soll ersetzt werden durch: „Die Daten werden in verschlüsselter Form verarbeitet und gespeichert. Hierzu versieht der Studienarzt die Daten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, hat nur der Studienarzt Zugriff.“ Der Satz „Die Biomaterialproben werden ausschließlich in pseudonymisierter Form , d. h. unter Verwendung eines Codes, der keine direkten Rückschlüsse auf Ihre Identität / die Identität Ihres Kindes möglich sind, aufbewahrt“ soll abgekürzt werden in: „Die Biomaterialproben werden ebenfalls ausschließlich in pseudonymisierter Form aufbewahrt.“
- Die Minderjährigen sollten in eigens auf den Stand der Entwicklung angepassten Kinderinformationen über das Vorhaben aufgeklärt werden und um Ihr Einverständnis gebeten werden (z.B. je eine Version für 6-12-Jährige und für 13-16 Jährige).
- Formblatt „Aufklärung / Einwilligung in Begleituntersuchungen“: Unter Punkt 3 „Information über Ergebnisse / Untersuchung auf gesamtgenomischer Ebene“ soll nach dem Satz „Ich möchte...informiert werden“ eingefügt werden „Ich bin mir darüber bewusst, dass diese Befunde beim Abschluss von Versicherungen gegebenenfalls offengelegt werden müssen.“
- Unter diesem Formblatt fehlen die Unterschriftenleisten.
- Da es sich um eine umfangreiche Sammlung von Daten und Proben handelt, die pseudonymisiert einer Vielzahl von Kooperationspartnern zur Verfügung gestellt werden ohne gesetzliche Regelung (fehlendes Biobankgesetz) bei zeitlich unbefristeter Asservierung, soll die Stellungnahme des Datenschutzbeauftragten nachgereicht werden.
- Die Ethikkommission empfiehlt aus den gleichen Gründen die Einsetzung eines unabhängigen Datentreuhänders, bei dem die Codierungslisten verwahrt werden sollen (Empfehlung, keine Auflage)

Nach diesseitiger Bestätigung der Erfüllung vorstehender Auflagen wird das abschließende Votum erteilt werden. Bitte reichen Sie hierzu 1 Exemplar der geänderten Unterlagen mit aktualisierten Versionsdaten und Unterschrift unter dem Antrag bei der Geschäftsstelle ein.

Die nachfolgend aufgeführten Unterlagen waren Gegenstand der Beratung:

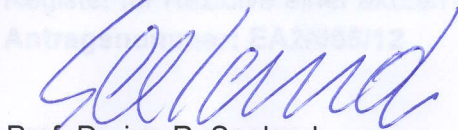
- Antragstext, 16.04.12
- Patienteninformation zur Teilnahme am Register ALL-REZ BFM, 16.04.12
- Patienteneinwilligung zur Teilnahme am Register ALL-REZ BFM, 16.04.12
- Information/Einwilligung in Begleituntersuchungen, 16.04.12
- Zustimmung des Direktors, 16.04.12

An der Beratung über das o.g. Vorhaben haben folgende Mitglieder teilgenommen:

Herr Prof. Dr. jur. R. Seeland	Rechtswissenschaften
Frau Pfarrerin M. Graewe	Theologie
Herr PD Dr. med. Keh	Anästhesie
Herr Dir. und Prof. a. D. Dr. med. G. Kreutz	Klinische Pharmakologie
Herr Prof. Dr. med. M. Runge	Innere Medizin
Herr Dr. rer. nat. G. Saul	Biologie
Herr L. Schwarzkopf	med. Laie
Herr Dr. med. W. Singendonk	Pädiatrie
Herr Dr. Stoeter	Arzt

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsprojektes -vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter des Forschungsvorhabens und seinen Mitarbeitern verbleibt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. jur. R. Seeland
Vorsitzender

Ihr o.g. Vorhaben wurde in der am 03.05.2012 durchgeführten Sitzung des Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum von den Mitgliedern beraten.

Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben unter Erteilung der folgenden Auflagen zu:

- Der Begriff „Register“ ist irreführend und suggeriert eine vollständige Auflistung aufgrund einer gesetzlichen Vorgabe (wie z.B. „Deutsches Kinderkrebsregister“). Dies ist jedoch bei einem Forschungsvorhaben nicht der Fall, da die Teilnahme freiwillig sein muss und einer Einverständniserklärung bedarf. Der Begriff „Register“ soll daher in den Antragsunterlagen ersetzt werden durch „Studie“ oder „Forschungsvorhaben“. Es soll dargestellt werden, dass es sich um die Anlage einer Sammlung von Patientendaten und -proben bei einem seltenen Krankheitsbild handelt. Der Titel könnte z.B. lauten: „Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter“.
- Ethikantrag, Punkt 4: Die Formulierung „Ziel des Registers ist die Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem ALL-Rezidiv...“ sollte modifiziert werden. Dies ist zwar wünschenswert, widerspricht jedoch dem Prinzip der Freiwilligkeit der Teilnahme an einem Forschungsvorhaben, korrekt wäre: „Ziel des Registers ist die möglichst vollständige Erfassung aller Kinder und Jugendlichen mit einem ALL-Rezidiv...“
- Ethikantrag, Punkt 5: es fehlt e) und die Angabe, welche Datenschutzgesetze gelten (bitte zusammen mit dem Datenschutzbeauftragten klären)
- Ethikantrag, Punkt 10: „Durch Anwendung des Genzugriffsgesetzes...“ bitte streichen.
- Ethikantrag, Punkt 11c: „Unfreiwillige information über genetische Risiken“ bitte streichen.
- Formblatt „Hinweise für die Patientenaufklärung und Einwilligung...“ im dritten Absatz soll als Wort „grundsätzlich“ durch „immer“ ersetzt werden.

Charité | 10117 Berlin

Herrn
Dr. med. Arend von Stackelberg
Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie

CVK

Ethikkommission
Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum
Vorsitzender: Prof. Dr. jur. R. Seeland

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

Datum: 06.07.2012

Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter (ALL-REZ BFM)

Antragsnummer: EA2/055/12

Vorgang vom 04.07.2012, Eingang am 06.07.2012

Sehr geehrter Herr Dr. von Stackelberg,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 04.07.2012 mit folgenden Anlagen:

- Ethikantrag, Version vom 04.07.2012
- Patienten- und Elterninformation, Version vom 12.06.2012
- Einwilligungserklärung, Version vom 12.06.2012
- Aufklärung/ Einwilligung in Begleituntersuchungen
- Patienteninformation für Kinder und Jugendliche
- Prüfbescheid des Datenschutzbeauftragten vom 26.06.2012

Die Auflagen laut Votum vom 09.05.2012 sind damit erfüllt.
Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung der o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. jur. R. Seeland
Vorsitzender

21 ALL-REZ BFM BEOBACHTUNGSSTUDIE: LISTE DER TEILNEHMENDEN KLINIKEN

Liste der teilnehmenden Kliniken

<p>Herr Prof. Dr. med. R. Mertens Universitätsklinikum Aachen AÖR Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Bereich Hämatologie/Onkologie Pauwelsstraße 30 52074 Aachen</p>	<p>Frau Dr. med. A. Gnekow Klinikum Augsburg I. Klinik für Kinder und Jugendliche Hämatologie / Onkologie Stenglinstr. 2 86156 Augsburg</p>
<p>Herr Dr. med. H. Reinhard ASKLEPIOS KLINIK Sankt Augustin GmbH Hämatolog. / Onkolog. Ambulanz Arnold-Janssen-Str. 29 53757 Sankt Augustin</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. K. Seeger Charité - Campus Virchow Klinikum Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/KMT Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. L. Schweigerer HELIOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin Onkologie / Hämatologie Wiltbergstraße 50 13125 Berlin-Buch</p>	<p>Herr OA Dr. med. N. Jorch Ev. Krankenhaus Bielefeld gGmbH Kinderklinik Hämatologie / Onkologie Grenzweg 10 33617 Bielefeld</p>
<p>Frau Prof. Dr. med. D. Dilloo Universitätsklinikum Bonn Zentrum für Kinderheilkunde Pädiatrische Hämatologie/Onkologie Adenauerallee 119 53113 Bonn</p>	<p>Herr OA Dr. W. Eberl Klinikum Braunschweig Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie/Onkologie Holwedestraße 16 38118 Braunschweig</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. A. Pekrun Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Professor-Hess-Kinderklinik Station 5, Päd. Onkologie und Hämatologie St.-Jürgen-Straße 1 28177 Bremen</p>	<p>Herr OA Dr. med. A. Hofmann Klinikum Chemnitz gGmbH Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Päd. Hämatologie / Onkologie Flemmingstr. 4, PF 948 09009 Chemnitz</p>
<p>Frau OÄ Dr. med. E. Holfeld Carl-Thiem-Klinikum Cottbus Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Station K4 / Hämatologie u. Onkologie Thiemstraße 111 03048 Cottbus</p>	<p>Herr OA Dr. med. Th. Wiesel Vestische Kinder- u. Jugendklinik Datteln Universität Witten / Herdecke Onkologie / Hämatologie Dr. Friedrich-Steiner-Str. 5 45711 Datteln</p>
<p>Herr PD Dr. med. D. Schneider Klinikum Dortmund gGmbH Klinik f. Kinder- u. Jugendmedizin Station K1 - Hämatologie / Onkologie Beurhausstraße 40 44137 Dortmund</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. M. Suttorp Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde Schwerpunkt Hämatologie u. Onkologie Fetscherstraße 74 01307 Dresden</p>

<p>Herr Prof. Dr. med. A. Borkhardt Universitätsklinikum Düsseldorf Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. A. Sauerbrey HELIOS Klinikum Erfurt GmbH Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Hämatologie / Onkologie Nordhäuser Str. 74 99089 Erfurt</p>
<p>Herr PD Dr. med. M. Metzler Universitätsklinikum Erlangen Kinder- und Jugendklinik Abt. für Onkologie u. Hämatologie Loschgestraße 15 91054 Erlangen</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. B. Kremens Universitätsklinikum Essen Zentrum f. Kinder- u. Jugendmedizin Kinderheilkunde III Hämatologie / Onkologie Hufelandstraße 55 45122 Essen</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. T. Klingebiel Universitätsklinikum Frankfurt Zentrum f. Kinder- und Jugendmedizin / Klinik III Päd. Hämatologie und Onkologie Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt</p>	<p>Frau Prof. Dr. med. C. Niemeyer Universitätsklinikum Freiburg Zentrum für Kinderheilkunde u. Jugendmedizin Klinik IV: Päd. Hämatologie / Onkologie Mathildenstraße 1 79106 Freiburg</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. A. Reiter Universitätsklinikum Giessen Zentrum f. Kinderheilkunde u. Jugendmedizin Päd. Hämatologie und Onkologie Feulgenstraße 12 35385 Giessen</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. M. Lakomek Universitätsmedizin Göttingen Zentrum Kinderheilkunde u. Jugendmedizin Pädiatrie I m. S. Hämatologie / Onkologie Robert-Koch-Straße 40 37075 Göttingen</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. H. Lode Universitätsklinikum Greifswald AöR Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Onkologie u. Hämatologie Ferdinand-Sauerbruch-Straße 17475 Greifswald</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. D. Körholz Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Hämatologie / Onkologie / Station 1 Ernst-Grube-Straße 40 06120 Halle (Saale)</p>
<p>Herr Prof. Dr. R. Schneppenheim Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Zentrum f. Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin Klinik für Päd. Hämatologie u. Onkologie Martinistraße 52 20246 Hamburg</p>	<p>Herr PD Dr. med. L. Grigull Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Kinderheilkunde Päd. Hämatologie und Onkologie Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. A. Kulozik Universitätsklinikum Heidelberg Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Kinderheilkunde III – Onkologie/Hämatologie Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg</p>	<p>Herr OA Dr. med. H. Full SLK-Kliniken Heilbronn GmbH Klinikum am Gesundbrunnen Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin Am Gesundbrunnen 20-26 74078 Heilbronn</p>

<p>Herr OA Dr. med. A. Längler Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke Kinder- und Jugendmedizin Päd. Hämatologie / Onkologie Gerhard-Kienle-Weg 4 58313 Herdecke</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. N. Graf Universitätsklinikum des Saarlandes Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Station KK05 66421 Homburg / Saar</p>
<p>Herr PD Dr. med. B. Gruhn Universitätsklinikum Jena Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Hämatologie / Onkologie Kochstraße 2 07740 Jena</p>	<p>Herr OA Dr. med. A. Leipold Städt. Klinikum Karlsruhe Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Station S24 / Onkologie und Hämatologie Moltkestraße 90 76133 Karlsruhe</p>
<p>Frau PD Dr. med. M. Nathrath Klinikum Kassel Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Mönchebergstraße 41 34125 Kassel</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. M. Schrappe Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel Klinik für Allgemeine Pädiatrie Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9 24105 Kiel</p>
<p>Herr OA Dr. med. R. Ferrari Gemeinschaftsklinikum Koblenz-Mayen Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie Koblenzer Str. 115-155 56073 Koblenz</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. F. Berthold Universitätsklinik Köln Zentrum für Kinderheilkunde Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Kerpener Straße 62 50931 Köln</p>
<p>Herr Dr. med. A. Prokop Kliniken der Stadt Köln gGmbH Kinderkrankenhaus Onkologie/Hämatologie/Station A5 Amsterdamer Str. 59 50735 Köln</p>	<p>Herrn OA Dr. med. Th. Imschweiler Helios Klinikum Krefeld Zentrum f. Kinder- u. Jugendmedizin Päd. Hämatologie / Onkologie / Station K5 Lutherplatz 40 47805 Krefeld</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. H. Christiansen Universitätsklinikum Leipzig Zentrum f. Frauen- und Kindermedizin Pädiatrische Onkologie u. Hämatologie Liebigstraße 20 a 04103 Leipzig</p>	<p>Herr PD Dr. med. M. Lauten Medizinische Universität zu Lübeck Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Hämatologie / Onkologie Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck</p>
<p>Herr PD Dr. med. P. Vorwerk Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Universitätskinderklinik Bereich Päd. Hämatologie und Onkologie Leipziger Straße 44 39120 Magdeburg</p>	<p>Herr PD Dr. med. J. Faber Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Hämatologie / Onkologie Langenbeckstraße 1 55101 Mainz</p>
<p>Herr PD Dr. med. M. Dürken Universitätsklinikum Mannheim Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Kinderonkologie Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68163 Mannheim</p>	<p>Frau Dr. med. B. Schütz Universitätsklinikum Marburg Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Hämatologie / Onkologie Baldinger Straße 35043 Marburg</p>

<p>Herr PD Dr. med. B. Erdlenbruch Johannes Wesling Klinikum Minden Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin Station E22 Hans-Nolte-Straße 1 32429 Minden</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. S. Burdach Städt. Krankenhaus München-Schwabing Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Päd. Hämatologie / Onkologie Kölner Platz 1 80804 München</p>
<p>Frau PD Dr. med. I. Schmid Ludwig-Maximilians-Universität Dr. von Hauner'sches Kinderspital Hämatologie und Onkologie Lindwurmstraße 4 80337 München</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. H. Jürgens Universitätsklinikum Münster Klinik u. Poliklinik f. Kinder- u. Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer-Straße 33 48129 Münster</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. W. Scheurlen Diakonie Neuendettelsau Cnopf'sche Kinderklinik Pädiatrische Onkologie St.-Joh.-Mühlgasse 19 90419 Nürnberg</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. H. Müller Klinikum Oldenburg gGmbH Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Hämatologie / Onkologie Rahel-Straus-Straße 10 26133 Oldenburg</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. S. Corbaciouglu Universität Regensburg Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie u. Onkologie Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93053 Regensburg</p>	<p>Herr PD Dr. med. C. F. Classen Med. Fakultät der Universität Rostock Kinder und Jugendklinik Onkologie, Hämatologie u. Immunologie Rembrandtstraße 16-17 18057 Rostock</p>
<p>Herr OA Dr. med. M. Kasbohm HELIOS Kliniken Schwerin Klinik f. Kinder- u. Jugendmedizin Hämatologie/Onkologie – Station A 2 Wismarsche Str. 393 - 397 19049 Schwerin</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. S. Bielack Klinikum Stuttgart - Olgahospital Klinik f. Kinder- u. Jugendmed./ Päd. 5 Hämatologie / Onkologie / Immunologie Bismarckstr. 8 70176 Stuttgart</p>
<p>Frau OÄ Dr. med. I. Feddersen Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen Kinder- und Jugendmedizin Kinderonkologie Feldstrasse 16 54290 Trier</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. R. Handgretinger Universitätsklinikum Tübingen Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Allg. Pädiatrie, Hämatologie / Onkologie (I) Hoppe-Seyler-Straße 1 72076 Tübingen</p>
<p>Herr Prof. Dr. med. K.-M. Debatin Universitätsklinikum Ulm Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin Pädiatrische Onkologie Eythstraße 24 89075 Ulm</p>	<p>Herr Prof. Dr. med. P. G. Schlegel Universitätsklinikum Würzburg Kinderklinik und Poliklinik Päd. Hämatologie / Onkologie Josef-Schneider-Straße 2 97080 Würzburg</p>