

# ALL-REZ BFM 2002

## Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie

Therapieoptimierungsstudie mit Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie  
der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Fassung vom 25.06.2003

Studienleiter:	G. Henze
Stellvertretender Studienleiter:	R. Fengler
Studienkoordinator, Biometriker:	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](mailto:allrez@charite.de)

## **Vertraulichkeitshinweis**

Das vorliegende Protokoll wurde von den Mitgliedern der Studienkommission der ALL-REZ BFM Studien (Studienleiter, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité Berlin) erstellt. Der Inhalt ist vertraulich zu behandeln und darf ohne Zustimmung der Studienleitung weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

## Für das Protokoll hauptverantwortliche Personen

Studienleiter	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze <sup>1</sup> Tel: +49 (0)30 / 450 566 032 <i>E-mail: guenter.henze@charite.de</i>
Stellvertretender Studienleiter	Dr. med. Rüdiger Fengler <sup>1</sup> Tel: +49 (0)30 / 450 566 011 <i>E-mail: ruediger.fengler@charite.de</i>
Studienkoordinator, Biometriker	Dr. med. Arend von Stackelberg <sup>1</sup> Tel: +49 (0)30 / 450 566 354 <i>E-mail: arend.stackelberg@charite.de</i>
Studiendokumentation	Andrea Kretschmann <sup>1</sup> Tel: +49 (0)30 / 450 566 354 <i>E-mail: allrez@charite.de</i>
Strahlentherapie	Dr. med. M. Albrecht <sup>2</sup> Tel: +49 (0)30 / 3976 3611 <i>E-mail: u.ruehl@khf.de</i>
KMT-Koordination	Prof Dr. T. Klingebiel <sup>3</sup> Tel.: +49 (0)69 / 6301 5094 <i>E-mail: tklingebiel@zki.uni-frankfurt.de</i>

<sup>1</sup> ALL-REZ Studienzentrale  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK  
Augustenburger Platz 1, D – 13353 Berlin  
Tel: +49(0)30-450-566 354; Fax: +49(0)30-450-566 901; E-mail: allrez@charite.de

<sup>2</sup> Klinikum im Friedrichshain  
Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie  
Standort Moabit-Turmstraße  
Turmstr. 21, D – 10559 Berlin  
Telefon: +49 (0)30 / 3976 – 3611; Telefax: +49 (0)30 / 3976 – 3609

<sup>3</sup> Universitäts-Kinderklinik, Hämatologie/Onkologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt  
Telefon: +49 (0)69 / 6301 5094; Telefax: +49 (0)69 / 6301 6700

**Mitglieder der Studienkommission:**

<u>Name</u>	<u>E-mail</u>
Frau Dr. med. M. Albrecht	<i>u.ruehl@khf.de</i>
Prof. Dr. med. J. D. Beck	<i>joern.beck@kinder.imed.uni-erlangen.de</i>
Prof. Dr. med. U. Bode	<i>bode@ukb.uni-bonn.de</i>
Dr. med. W. Dörffel	<i>wdoerffel@berlin.helios-kliniken.de</i>
Dr. med. W. Ebell	<i>wolfram.ebell@charite.de</i>
Dr. med. R. Fengler	<i>ruediger.fengler@charite.de</i>
Prof. Dr. med. H. Gadner	<i>gadner@ccri.univie.ac.at</i>
Prof. Dr. med. U. Göbel	<i>KK04AMBZ@uni-duesseldorf.de</i>
Prof. Dr. med. G. Henze	<i>guenter.henze@charite.de</i>
Frau Prof. Dr. med. G. Janka	<i>janka@uke.uni-hamburg.de</i>
Prof. Dr. med. T. Klingebiel	<i>tklingebiel@zki.uni-frankfurt.de</i>
PD Dr. med. E. Koscielniak	<i>cws.study@olgahospital.s.shuttle.de</i>
Dr. med. G. Mann	<i>mann@ccri.univie.ac.at</i>
Prof. Dr. med. S. Müller-Wehrich	<i>smw@lrz.tu-muenchen.de</i>
PD Dr. med. Ch. Peters	<i>peters@ccri.univie.ac.at</i>
Prof. Dr. med. J. Ritter	<i>ritterj@uni-muenster.de</i>
Prof. Dr. med. M. Schrappe	<i>schrappe.martin@mh-hannover.de</i>

## Referenzlabore

Untersuchung Ansprechpartner	Telefon/FAX	Versandadresse
<b>Zytomorphologie, Zytochemie, Therapie-Response</b>  Dr. A.v.Stackelberg  Labor	Tel: +49 (0)30 450 566 354 Fax: +49 (0)30 450 566 901 Tel: +49 (0)30 450 566 050 Fax: +49 (0)30 450 566 903	ALL-REZ Studienzentrale, Charité CVK Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie Augustenburger Platz 1, D – 13353 Berlin
<b>Molekulargenetik, Zytogenetik</b>  Dr. Dr. K. Seeger	Tel: +49 (0)30 450 566 163 Fax: +49 (0)30 450 559 911	
<b>MRD-Diagnostik</b>  C. Eckert	Tel: +49 (0)30 450 559 029 Fax: +49 (0)30 450 559 911	
<b>Immunologie</b>  Prof. Dr. WD. Ludwig	Tel: +49 (0)30-9417 1362 Fax: +49 (0)30-9417 1308	Immunol. Zellmarkerlabor, Charité, Campus Berlin-Buch Robert Rössle Klinik - MDC Lindenberger Weg 80, D – 13122 Berlin - Buch
<b>MRD-Diagnostik nach SZT</b>  PD Dr. P. Bader	Tel.: + 49 (0)7071 29-83809 Fax.: + 49 (0)7071 29-5365	MRD-/ Chimärismuslabor, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Hoppe-Seyler-Straße 1 D – 72076 Tübingen

## Unterschriften



Berlin, 10.02.2003

Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze  
Studienleiter



Berlin, 10.02.2003

Dr. med. R. Fengler  
Stellvertretender Studienleiter



Berlin, 10.02.2003

Dr. med. A.v. Stackelberg  
Studienkoordinator, Biometriker

## Zusammenfassung

Das Protokoll ALL-REZ BFM 2002 ist eine Anleitung zur Durchführung einer Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Das Design entspricht einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie. Teilnehmende Zentren sind alle Kliniken, die Kinder mit ALL-Rezidiv in Deutschland und Österreich behandeln, sowie einige Zentren in der Schweiz.

Die Studie basiert auf Erfahrungen von 5 seit 1983 konsekutiv durchgeführten Studien der ALL-REZ BFM Gruppe. Insofern erfüllt sie die Kriterien für eine über fast 20 Jahre entwickelte „Evidenz-basierte“ Therapie. Als Induktions- und Konsolidierungs-Behandlung hat sich eine Polychemotherapie in kurzen intensiven Kursen mit therapiefreien Intervallen bewährt, an die sich eine präventive bzw. therapeutische Schädelbestrahlung und eine Dauertherapie anschließt. Eine Reihe von Risikofaktoren, insbesondere der Rezidivzeitpunkt, der Rezidivort und der Immunphänotyp der ALL erlauben eine Unterteilung der Patienten in solche, die eine akzeptable Prognose nach alleiniger Chemotherapie haben und solche, für die nach Erreichen einer zweiten Remission ein hohes Risiko für ein Folgerezidiv besteht und die einer weiteren Intensivierung der Konsolidierungstherapie durch eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) bedürfen. Für eine große und heterogene Gruppe mit intermediärer Prognose war die Indikation zur SZT bisher unklar. Im Rahmen der Vorläuferstudie ALL-REZ BFM 96 konnte jedoch die Menge minimaler Resterkrankung (MRD) nach dem zweiten Induktions-Therapieelement, gemessen durch molekulargenetische quantitative Bestimmung klonaler Marker, als hoch-signifikanter Prädiktor für rezidivfreies Überleben etabliert werden.

Hauptziel der Studie ALL-REZ BFM 2002 ist die randomisierte Prüfung einer weniger hoch dosierten weniger intensiven aber kontinuierlichen Konsolidierungstherapie gegenüber der bisher verwendeten Block-Therapie. Zielvariablen sind die Reduktion von MRD, das ereignisfreie und absolute Überleben sowie die Toxizität beider Strategien.

Nebenziele sind die Verbesserung der Prognose der intermediären Risikogruppe durch Stratifizierung in einen Zweig mit oder ohne allogene SZT abhängig vom MRD-Nachweis nach dem zweiten Induktions-Therapieelement. Darüber hinaus soll die Remissionsrate in allen Gruppen mittels Verdichtung der Induktionstherapie durch Verkürzung der Blockabstände unter Beachtung der im Protokoll vorgegebenen Steuerungsregeln verbessert werden. Eine Reihe von therapiebegleitenden Untersuchungen sollen die Kenntnis über die Erkrankung vertiefen und zu weiteren Prognosefaktoren führen, die eine risikoadaptierte Behandlung erlauben.

Die Laufzeit der Studie beträgt 5 Jahre, in denen voraussichtlich 450 Patienten eingeschlossen werden können.

### Zeitplan:

Beginn der Pilotphase ALL-REZ BFM Pilot 02	01.01.2002
Ende der Pilotphase	31.07.2003
Beginn der Hauptstudie ALL-REZ BFM 2002	01.08.2003
Ende Patientenrekrutierung	31.07.2007
Ende der Laufzeit	31.07.2008
Ende der Studie	31.07.2012

## INHALTSVERZEICHNIS

1	ALLGEMEINE HINWEISE .....	6
1.1	Abkürzungsverzeichnis .....	7
2	EINLEITUNG .....	8
2.1	Design und Ergebnisse der Vorläuferstudien .....	9
2.1.1	Ergebnisse der Studien ALL-REZ BFM 83-90 .....	9
2.1.2	Ergebnisse randomisierter Fragestellungen .....	11
2.1.3	Prognostische Faktoren .....	11
2.2	Studie ALL-REZ BFM 95/96 .....	14
2.2.1	Definition der Risiko-Gruppen (S-Gruppen).....	14
2.2.2	Design .....	14
2.2.3	Ergebnisse der Gesamt- und der Untergruppen.....	15
2.2.4	Randomisation von Filgrastim (G-CSF) .....	17
2.2.5	Pilotprotokolle P99 und P01 .....	18
2.3	Extramedulläre Rezidive .....	19
2.3.1	Isolierte ZNS-Rezidive.....	19
2.3.2	Isolierte Testis-Rezidive.....	20
2.4	Stammzelltransplantation .....	20
2.5	Ergebnisse anderer Studien .....	22
3	STUDIENZIEL UND BEGRÜNDUNG.....	24
3.1	Schlußfolgerungen aus den vorangegangenen Studien .....	24
3.1.1	Chemotherapie .....	24
3.1.2	Therapiesteuerung .....	24
3.1.3	Strategiegruppen, Transplantationsindikation .....	24
3.1.4	Minimal Residual Disease .....	24
3.2	Ziele der Studie ALL-REZ BFM 2002 .....	25
3.3	Vergleich der Blocktherapie mit einer kontinuierlichen Chemotherapie .....	25
3.3.1	Protokoll II-IDA .....	26
3.3.2	R-Blöcke .....	26
3.3.3	Vergleich kumulativer Medikamentendosen.....	26
3.3.4	Toxizität .....	27
3.3.5	Randomisierung .....	27
3.3.6	Monitoring.....	27
3.4	Stratifizierung gemäß MRD nach dem zweiten Therapieelement .....	28
3.5	Verdichtung der initialen Therapie durch kürzere initiale Block-Intervalle .....	29
3.6	Verbesserung der Remissionsrate der Strategiegruppe S4.....	30
3.7	Einheitlicher Einsatz und Monitoring von Asparaginase.....	30
3.8	Weitere Veränderungen und Zielsetzungen .....	31
3.8.1	Vereinfachung der Dauertherapie durch Umstellung auf 6-MP und orales MTX.....	31
3.8.2	Autologe SZT bei isoliertem ZNS-Rezidiv mit ungünstiger Prognose .....	31
3.8.3	Durchführung experimenteller Therapieansätze für Hochrisiko Gruppen .....	32
3.8.3.1	STI571 bei BCR-ABL-positiven Patienten .....	32
3.8.3.2	Reintensivierung bei S3/4 Patienten mit positivem MRD-Befund vor SZT .....	33
3.9	Therapiebegleitende wissenschaftliche Untersuchungen.....	33
3.9.1	Prognostische Relevanz von MRD zu weiteren Zeitpunkten .....	33
3.9.2	Prognostische Relevanz von MRD vor SZT .....	34
3.9.3	Monitoring der Asparaginase-Aktivität.....	34
3.10	Zusammenfassende Begründung, Risiko/Nutzenabwägung .....	34
4	STUDIENPLAN.....	38
4.1	Studiencharakteristik .....	38
4.2	Studienorganisation.....	38
4.3	Ein- und Ausschlußkriterien.....	38
4.4	Dauer der Studienteilnahme .....	39
4.5	Vorgehen nach Folgerezidiv .....	39



4.6	Registrierung und Randomisation .....	40
4.7	Definition der Risikogruppen .....	40
4.7.1	Therapiegruppe S1 .....	41
4.7.2	Therapiegruppe S2 .....	41
4.7.3	Therapiegruppe S3 .....	41
4.7.4	Therapiegruppe S4 .....	41
4.8	Therapieplan .....	41
4.8.1	Therapieübersicht .....	42
4.8.2	Therapieplan für Gruppe S1 .....	43
4.8.3	Therapieplan für Gruppe S2 .....	43
4.8.4	Therapieplan für Gruppe S3 .....	43
4.8.5	Therapieplan für Gruppe S4 .....	44
4.9	Strahlentherapie .....	44
4.9.1	Knochenmarkrezidive .....	44
4.9.2	ZNS-Rezidive .....	44
4.9.3	Testikuläre Rezidive .....	45
4.9.4	Bestrahlungstechnik und Dosierung .....	45
4.10	Weitere Lokalthherapie .....	46
4.10.1	Intrathekale Chemotherapie .....	46
4.10.2	Orchiektomie .....	46
4.11	Stammzelltransplantation .....	46
4.11.1	Definitionen der Stammzell-Spender-Typen .....	46
4.11.2	Indikationen .....	47
4.11.3	HLA-Typisierung .....	47
4.11.4	Transplantationsprotokoll .....	48
4.11.5	Dokumentation .....	49
4.12	Dauertherapie .....	50
4.12.1	VP16-Reinduktionspulse .....	50
5	THERAPIEELEMENTE .....	51
5.1	Zytoreduktive Vorphase .....	51
5.2	Intrathekale Zytostatikatherapie .....	51
5.3	F1-Block .....	52
5.4	F2-Block .....	52
5.5	R2-Block .....	53
5.6	R1-Block .....	53
5.7	Protokoll II-IDA .....	54
6	MEDIKAMENTE .....	55
6.1	Anwendungshinweise .....	55
6.1.1	Asparaginase .....	55
6.1.2	Cyclophosphamid .....	55
6.1.3	Cytarabin .....	55
6.1.4	Daunorubicin .....	56
6.1.5	Dexamethason .....	56
6.1.6	Etoposid .....	56
6.1.7	Idarubicin .....	56
6.1.8	Ifosfamid .....	56
6.1.9	Methotrexat .....	56
6.1.10	Folinsäure-Rescue .....	57
6.1.11	Mercaptopurin .....	57
6.1.12	Prednison .....	57
6.1.13	Thioguanin .....	57
6.1.14	Vincristin .....	57
6.1.15	Vindesin .....	57
6.2	Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen .....	58
6.2.1	Asparaginase .....	58
6.2.2	Cyclophosphamid .....	58
6.2.3	Cytarabin .....	59
6.2.4	Daunorubicin .....	59

6.2.5	Dexamethason .....	59
6.2.6	Etoposid .....	60
6.2.7	Idarubicin .....	60
6.2.8	Ifosfamid .....	60
6.2.9	Methotrexat .....	60
6.2.10	Mercaptopurin .....	61
6.2.11	Prednison .....	61
6.2.12	Thioguanin .....	61
6.2.13	Vincristin .....	62
6.2.14	Vindesin .....	62
<b>7</b>	<b>STEUERUNGSREGELN .....</b>	<b>63</b>
7.1	Allgemeine Prinzipien .....	63
7.2	F-Blöcke .....	63
7.3	Erster Block R2 .....	63
7.4	Erster Block R1 .....	63
7.5	Weitere Blocktherapie R1 und R2 .....	64
7.6	Protokoll II-IDA .....	64
7.7	Toxizitätsabhängige Therapiereduktion .....	64
7.8	Dauertherapie .....	65
7.8.1	Reinduktionspulse .....	66
<b>8</b>	<b>SUPPORTIVTHERAPIE .....</b>	<b>67</b>
8.1	Notfallsituationen .....	67
8.1.1	Akutes Zellzerfallsyndrom .....	67
8.1.2	MTX-Eliminationsstörung .....	67
8.1.3	Paravasat von Anthrazyklinen oder Vinca-Alkaloiden .....	67
8.2	Prophylaktische Maßnahmen .....	68
8.3	Antiemetische Behandlung .....	68
8.4	Interventionelle Supportivtherapie .....	69
8.4.1	Schleimhautdefekte .....	69
8.4.2	Infektion bei Neutropenie .....	69
8.4.3	G-CSF .....	69
8.4.4	Transfusion von Blutprodukten .....	70
<b>9</b>	<b>DIAGNOSTIK .....</b>	<b>71</b>
9.1	Definitionen .....	71
9.1.1	Rezidivort .....	71
9.1.2	Ansprechen auf die Therapie, Verlauf .....	71
9.1.3	Folgerezidiv .....	72
9.2	Initialdiagnostik des ALL-Rezidivs .....	72
9.2.1	Knochenmark .....	72
9.2.2	ZNS .....	74
9.2.3	Testes .....	74
9.2.4	Sonstiges .....	74
9.3	Verlaufsdiagnostik .....	74
9.3.1	Ansprechen auf die Therapie .....	74
9.3.2	Infektiologie .....	75
9.3.3	HLA-Typisierung .....	76
9.3.4	Diagnostik während der Dauertherapie .....	76
9.3.5	Diagnostik bei Therapieende .....	76
9.3.6	Nachsorgeuntersuchungen, Diagnostik der Spätfolgen .....	76
9.4	Minimale Resterkrankung (MRD) .....	77
9.5	Zeitpunkte für Materialgewinnung .....	77
9.6	Materialversand .....	77
9.7	Referenz-Institutionen .....	77
9.8	Laboradressen .....	78
9.8.1	Molekularbiologie und MRD-Diagnostik .....	78
9.8.2	MRD-Diagnostik nach SZT .....	78
9.8.3	Immunologie .....	78

9.9	Wissenschaftliche Begleituntersuchungen .....	79
9.9.1	MRD-Durchflußzytometrie .....	79
9.9.2	Spectral Karyotyping (SKY-) Untersuchungen .....	79
9.9.3	mRNA-Expressionsarrays/Microchip-Analysen .....	79
9.9.4	Resistenz gegenüber Apoptose-Induktion durch Zytostatika in vitro .....	79
10	PATIENTENSICHERHEIT .....	80
10.1	Unerwünschte Ereignisse .....	80
10.1.1	Dokumentation und Bewertung unerwünschter Ereignisse .....	80
10.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	80
10.2.1	Dokumentation und Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse .....	80
11	AUSWERTUNGSKRITERIEN UND STATISTIK .....	81
11.1	Definitionen .....	81
11.2	Kriterien zur Beurteilung der Studienergebnisse .....	81
11.3	Statistische Methoden .....	82
11.4	Fallzahlschätzung .....	83
11.5	Abbruchkriterien .....	83
11.6	Dokumentation und Randomisation .....	84
11.7	Definition und Meldung unerwünschter Ereignisse .....	84
11.8	Qualitätssicherung .....	85
12	ETHISCHE GRUNDLAGEN .....	86
12.1	Deklaration von Helsinki .....	86
12.2	Ethikkommission .....	86
12.3	Aufklärung der Patienten und Einwilligung zur Studienteilnahme .....	86
12.4	Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten .....	86
12.5	Gesetzliche und administrative Regelungen .....	87
12.6	Verfahren zur Protokolländerung .....	87
13	REFERENZEN .....	88

14 ANHANG.....	94
ANHANG1: PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG.....	95
Hinweise zur Patientenaufklärung und Einwilligung zur Behandlung.....	96
Protokoll des Aufklärungsgesprächs .....	98
Patienteninformation und Einwilligung in die Behandlung.....	100
Einwilligung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten.....	104
ANHANG 2: THERAPIEDOKUMENTATIONS-BÖGEN .....	106
BLOCKDOKUMENTATION .....	107
Block F1 .....	107
Block F2 .....	108
Block R2.....	109
Block R1.....	110
Protokoll II-IDA.....	111
VERORDNUNGSPLÄNE .....	112
Block F1 .....	113
Block F2 .....	114
Block R2.....	115
Block R1.....	116
Protokoll II-IDA (Teil 1).....	117
Protokoll II-IDA (Teil 2).....	118
Infusionsplan Methotrexat (1 g/m <sup>2</sup> /36h).....	119
Infusionsplan für Cytarabin im Block F2 .....	120
Infusionsplan für Cytarabin im Block R1.....	121
Infusionsplan für Ifosfamid im Block R2.....	122
Infusionsplan für Cyclophosphamid im Protokoll II-IDA.....	123
Folinsäure-Rescue für Methotrexat (1 g/m <sup>2</sup> /36h).....	124
ANHANG 3: MELDEFORMULARE/SPÄTFOLGENDOKUMENTATION .....	125
ALL-Rezidiv Meldebogen.....	126
Meldung von Ereignissen.....	127
Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen .....	128
Toxizitätsbogen für Zweig A (Protokoll II/IDA) und B (R-Blöcke) .....	129
Therapieverlaufsbogen .....	130
Checkliste Dokumentationsablauf.....	131
Spätfolgenmonitoring: Zeitplan für diagnostisches Follow up .....	132
Spätfolgenmonitoring, Erfassungsbogen.....	133
ANHANG 4: MATERIALBEGLEITSCHNEINE.....	134
Zytologie, Molekulargenetik, MRD .....	135
Immunphänotypisierung.....	136
Chimärismus und MRD nach SZT .....	138
VOTUM DER ETHIKKOMMISSION .....	140
ALL-REZ BFM 2002: LISTE DER TEILNEHMENDEN KLINIKEN.....	142

# 1 ALLGEMEINE HINWEISE

Das Konzept des vorliegenden Therapieprotokolls wurde von Mitgliedern der Studienkommission im Februar 2001 beschlossen und in der BFM - Plenarsitzung im September 2001 vorgestellt. Eine Pilotphase ist von Januar bis Juli 2002 geplant. Ihr Ziel ist es, die Durchführbarkeit der Protokolltherapie zu belegen. Die Hauptstudie beginnt am 01. Juli 2003. Das geplante Ende der Laufzeit ist der 30. Juni 2008.

Die in diesem Studienprotokoll beschriebenen Therapieanweisungen stellen in der vorliegenden speziellen Form und Kombination keine Empfehlungen für eine allgemein anerkannte Behandlung dar, sondern sind vielmehr Richtlinien für eine Therapieoptimierungsstudie. Es ist daher ethisch und rechtlich unzulässig, Patienten in solchen Kliniken nach diesem Protokoll zu behandeln, die keine Studienteilnehmer sind und somit die Anforderungen an die Dokumentation und insbesondere die laufende Rückkopplung mit der Studienleitung nicht erfüllen. Die Patienten und/oder ihre Sorgeberechtigten sind entsprechend aufzuklären.

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 im Protokoll dargestellten 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 der Studie erfaßten Patientendaten werden sorgfältig dokumentiert und in regelmäßigen Abständen ausgewertet. An der Studie 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.

In den Service ist auch die Beratung bezüglich der Indikation zur Stammzelltransplantation (SZT) in individuellen Situationen eingeschlossen. Durch eine kontinuierliche Rückkoppelung mit anderen Stammzelltransplantations-Zentren werden Empfehlungen nach dem jeweils aktuellen Stand der SZT gegeben. Auf Wunsch ist die Studienleitung selbstverständlich dazu bereit, Patienten an Transplantationszentren zu vermitteln. Auch an der Studienzentrale stehen Stammzelltransplantations-Plätze zur Verfügung.

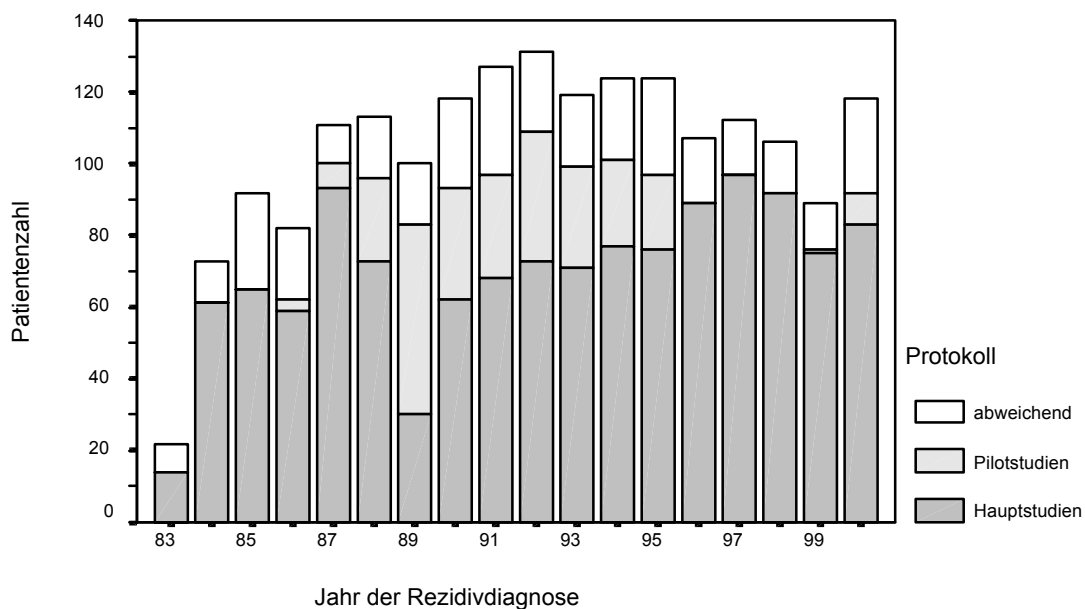
## 1.1 Abkürzungsverzeichnis

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

## 2 EINLEITUNG

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). An der Studie 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 bei etwa 35%. Das vorrangige Ziel der ALL - REZ BFM Studien ist es daher, die Heilungsaussichten dieser Kinder zu verbessern. Zu den geprüften 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 (Schrappe *et al.*, 2000). 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**



## 2.1 Design und Ergebnisse der Vorläuferstudien

### 2.1.1 Ergebnisse 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. In Strategie A, frühe Knochenmarkrezidive, wurden 9 Blöcke, in Strategie B, späte Knochenmarkrezidive, 8 Blöcke und in Strategie C, isolierte extramedulläre Rezidive, zunächst 4, ab Studie ALL-REZ BFM 85 6 Blöcke gegeben. Dabei kamen alternierend zwei unterschiedliche Zytostatika-Kombinationen, die Blöcke R1 und R2, sowie in Strategie A der Studie 83 ein Induktionsprotokoll E und in den Studien 85 und 87 ein zusätzlicher Induktionsdoppelblock, das Protokoll F, zur Anwendung (Abbildung 2). In allen Blöcken war mittelhoch- oder hochdosiertes Methotrexat enthalten. Die kumulative Anthrazyklindosis lag bei 200 bzw. 150 mg/m<sup>2</sup> Daunorubicin (Henze et al., 1994a; Henze et al., 1991).

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. Eine Verbesserung der Ergebnisse durch den R3-Block läßt sich nach inzwischen 10-jähriger Beobachtungszeit nicht erkennen (Abbildung 4).

In der Studie 90 wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen von einer Wirksamkeit der Protokolltherapie auszugehen war. 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 schließt sich an die intensive Blocktherapie eine Strahlentherapie an. Bestrahlte wurde das befallene Extrakompartment 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 (Bührer *et al.*, 1994). Seit der Studie 90 erhalten alle Patienten mit Knochenmarkrezidiv eine Schädelbestrahlung mit 12 Gy.

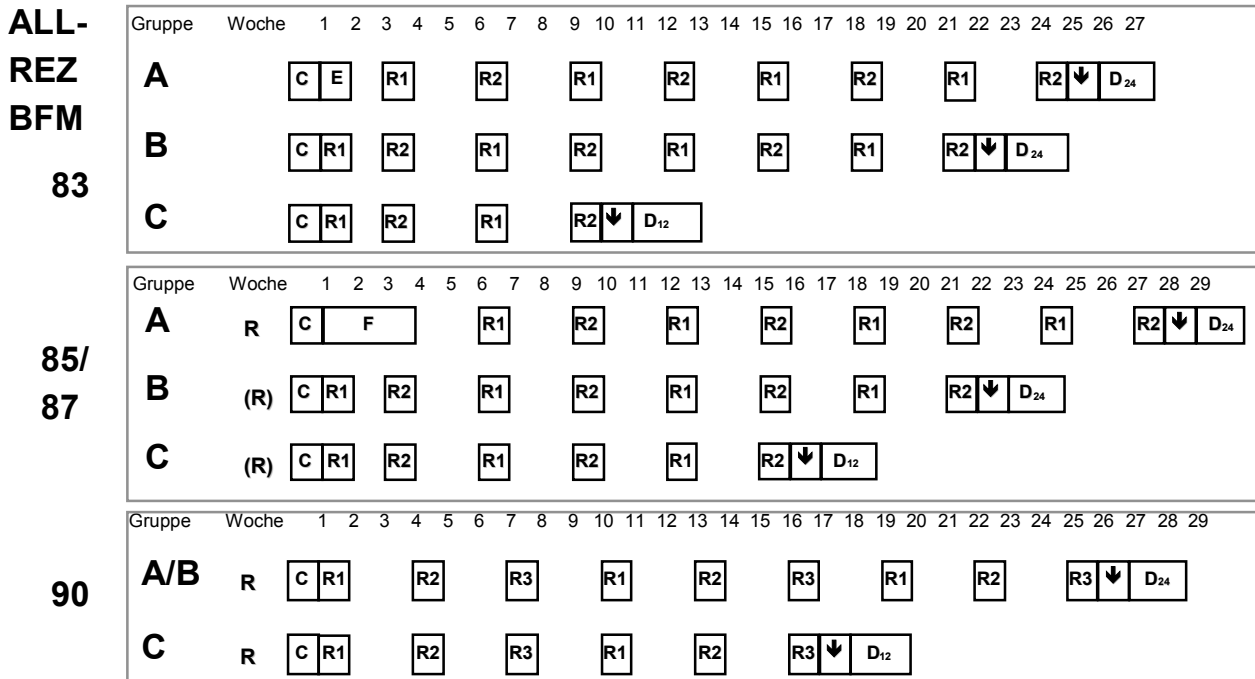
Nach Beendigung der intensiven Therapiephase erhielten Patienten der Gruppen A/B eine 24-monatige und Patienten der Gruppe C eine 12-monatige Dauertherapie mit 6-Thioguanin (6-TG, täglich p.o.) und Methotrexat (MTX, 14-tägig i.v.).

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 (Borgmann *et al.*, 1997; Borgmann *et al.*, 1995a; Dopfer *et al.*, 1991). 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 sind in Abbildung 3 dargestellt. Wegen des Ausschlusses der PPG in der Studie 90 sind Patienten mit entsprechendem Risikoprofil in dieser Analyse der Vergleichbarkeit halber auch aus den anderen Studien ausgeschlossen. Es zeigt sich ein weitgehend konstantes EFS von 30-40% ohne nennenswerte Verbesserungen im Studienverlauf.

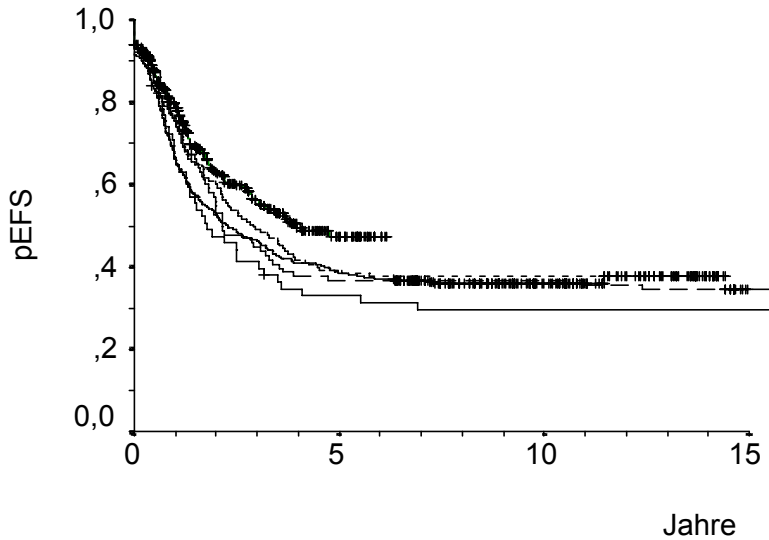


Abbildung 2: Therapiedesign der Studien ALL-REZ BFM 83 bis 90



C, zytoreduktive Vorphase; D<sub>24 / 12</sub>, Dauertherapie 24 / 12 Monate; R, Randomisation; ↓, Strahlentherapie; E / R1 / R2 / R3 / F (= F1 / F2), Polychemotherapie-Blöcke.

Abbildung 3: Ereignisfreies Überleben der Protokollpatienten, Studien ALL-REZ BFM 83-95/96, PPG ausgeschlossen; Stand 09/01

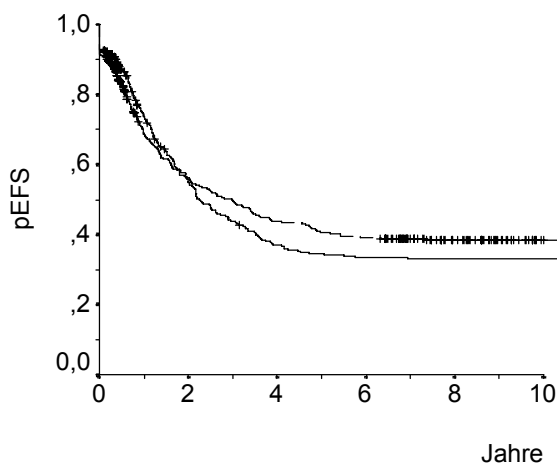


—	<b>83:</b>	n= 65; cens.= 20; pEFS= .30 ± .06
- - -	<b>85:</b>	n= 101; cens.= 36; pEFS= .35 ± .05
- - - -	<b>87:</b>	n= 151; cens.= 57; pEFS= .38 ± .04
- - - - -	<b>90:</b>	n= 374; cens.= 136; pEFS= .36 ± .03
- - - - -	<b>95/96</b>	n= 408; cens.= 253; pEFS= .47 ± .03
		p = 0.017

### 2.1.2 Ergebnisse randomisierter Fragestellungen

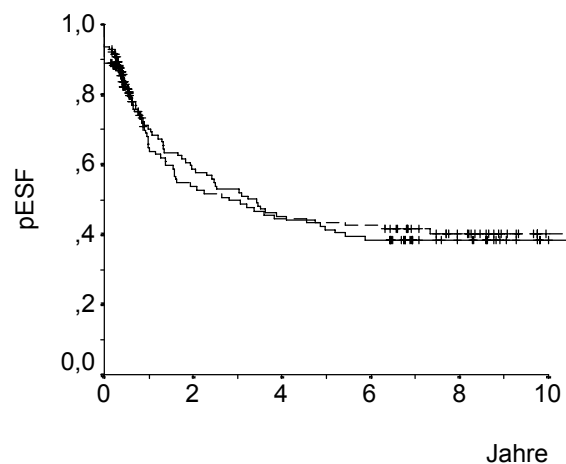
In der Studie 85 wurde die Applikation von HD-MTX  $1\text{g}/\text{m}^2/36\text{h}$  mit zweimaliger Leukovorin-Gabe gegen  $12\text{g}/\text{m}^2/4\text{h}$  mit zwölfmaliger Leukovorin-Gabe randomisiert. Da sich kein Vorteil der höheren MTX-Dosis abzeichnete und vom Trend her eher mehr Folgerezidive zu verzeichnen waren, wurde die Randomisation vorzeitig abgebrochen (Henze *et al.*, 1991). In der Studie 87 wurde die Reihenfolge von HD-MTX und HD-ARA-C im F-Protokoll randomisiert. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Zweig mit MTX als erstem Element gegenüber dem Zweig mit ARA-C als erstem Element. In der Studie 90 wurde HD-MTX  $5\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  mit dreimaliger Leukovorin-Gabe gegenüber  $1\text{g}/\text{m}^2/36\text{h}$  randomisiert geprüft. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 8,6 Jahren ergibt sich weder ein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des EFS noch bezüglich der Verhinderung extramedullärer Folgerezidive (Abbildung 5), (Henze *et al.*, 1994b). Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen wird im Weiteren in den Therapieblöcken F1, R1 und R2 MTX in der Dosis von  $1\text{g}/\text{m}^2$  in einer 36-Stunden-Infusion und nachfolgend zweimaliger Leukovorin-Gabe eingesetzt.

**Abbildung 4: Historischer Vergleich Blocktherapie mit (Studie 90) versus ohne R3 (Studien 83-87), PPG ausgeschlossen, SZT zensiert**



--- mit R3: n = 374; zens.= 187; pEFS= .38 ± .03  
 — ohne R3: n = 317; zens.= 133; pEFS= .33 ± .03  
 p = 0.47

**Abbildung 5: Randomisation MTX  $1\text{g}/\text{m}^2$  versus  $5\text{g}/\text{m}^2$ , PPG ausgeschlossen, SZT zensiert, ALL-REZ BFM 90; Stand 09/01**

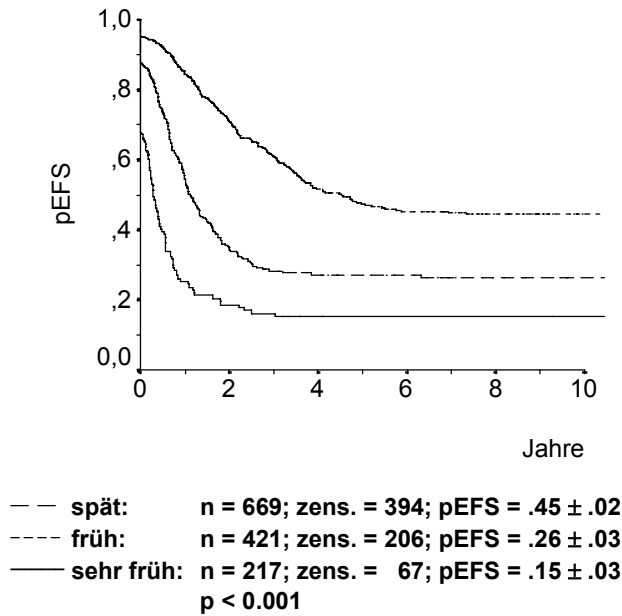


5  $\text{g}/\text{m}^2$ : n = 128; zens.= 65; pEFS= .40 ± .05  
 1  $\text{g}/\text{m}^2$ : n = 141; zens.= 71; pEFS= .38 ± .05  
 p = 0.96

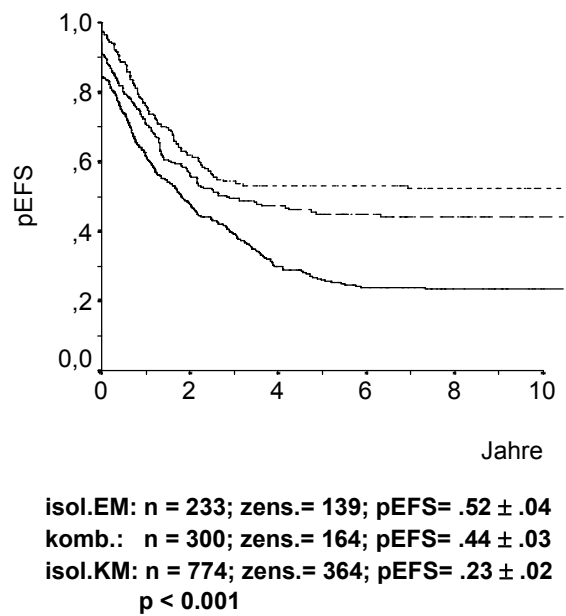
### 2.1.3 Prognostische Faktoren

Im Verlauf der Studien 83 bis 90 konnten diverse prognostische Faktoren etabliert werden, die als Basis für eine risikoadaptierte Stratifizierung dienen. Der Zeitpunkt (Abbildung 6) und die Lokalisation (Abbildung 7) 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 (Bührer *et al.*, 1993). Kinder mit Rezidiv einer T-ALL haben ein signifikant schlechteres EFS als Kinder mit einer B-Vorläufer-ALL (Abbildung 8), (Henze, 1997). Für Kinder mit ZNS-Rezidiv konnten zusätzlich das männliche Geschlecht und ein höheres Alter bei ALL-Erstdiagnose als prognostisch ungünstige Parameter gefunden werden (Stackelberg *et al.*, 1999). 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 (Abbildung 10), (Beyermann *et al.*, 1997). 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 lange erste Remission und niedrige Blastenzahl im Blutbild bei Rezidiv-Diagnose. Während TEL-AML1 in der univariaten Analyse ein prognostisch günstiger Parameter ist (Abbildung 11), (Seeger *et al.*, 1998), ergibt sich in der multivariaten Analyse bzw. einer matched-pair Analyse ein Trend, aber keine signifikant unabhängige prognostische Bedeutung (Seeger *et al.*, 2001).

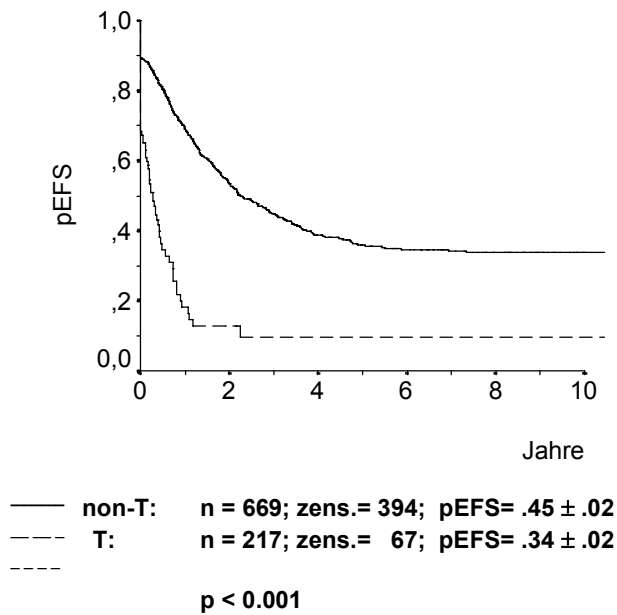
**Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Rezidiv-Zeitpunkt, Studien 83-96, SZT zensiert; Stand 09/01**



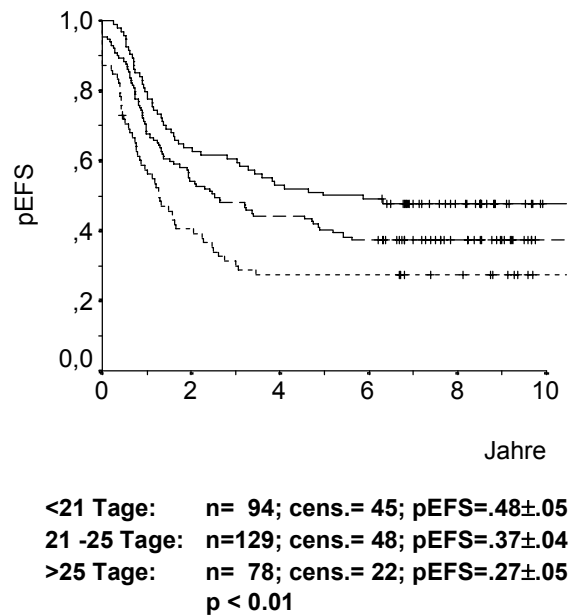
**Abbildung 7: EFS in Abhängigkeit von der Rezidiv-Lokalisation, Studien 83-96, SZT zensiert (isol.EM, isoliert extramedullär; komb., kombiniert Knochenmark; isol.KM, isoliert Knochenmark)**



**Abbildung 8: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Immunphänotyp, Studien 83-96, SZT zensiert; Stand 09/01**

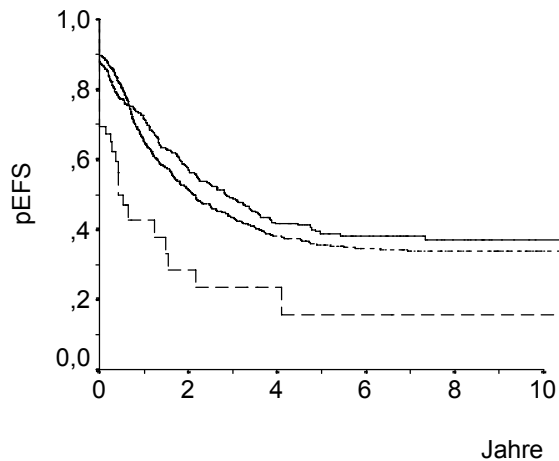


**Abbildung 9: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von den Intervallen der ersten beiden Therapieelemente; ALL-REZ BFM 90, alle dokumentierten Patienten; Stand 09/01**



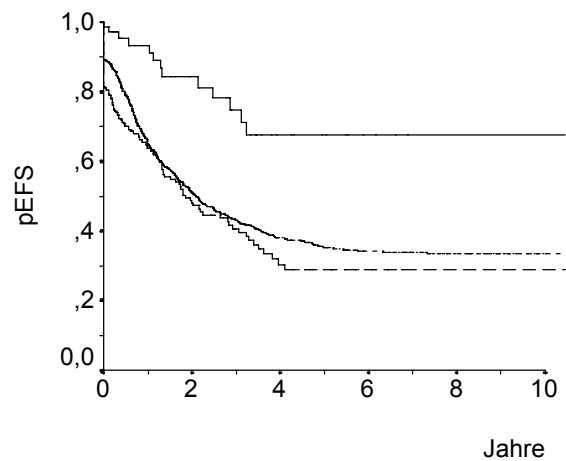
Erstmals wurde in der Studie ALL - REZ BFM 90 der Einfluß der Therapiedichte während der Blocktherapie auf die Prognose untersucht. Patienten mit kürzeren initialen Blockintervallen hatten ein günstigeres ereignisfreies Überleben (Abbildung 9) (Hartmann *et al.*, 1995).

**Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von BCR-ABL-Expression, Studien 83-96, SZT zensiert; Stand 09/01**



— BCR-ABL-: n = 546; zens = 318; pEFS= .37 ± .03  
 - - - no data: n = 715; zens.= 331; pEFS= .34 ± .02  
 - · - BCR-ABL+: n = 46; zens.= 18; pEFS= .16 ± .09  
 p < 0.001

**Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von TEL-AML1-Expression, Studien 83-96, SZT zensiert; Stand 09/01**



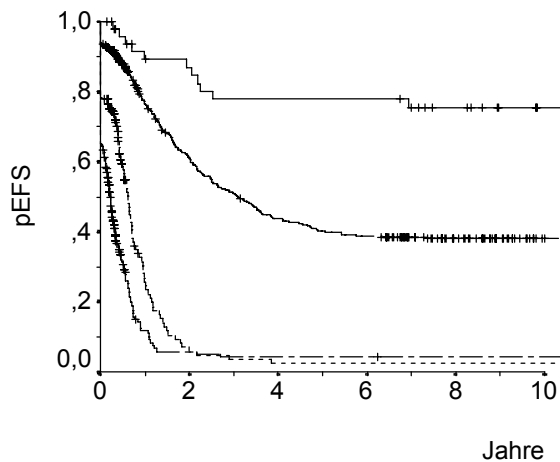
— TEL-AML1+: n = 70; zens.= 57; pEFS=.68 ± .08  
 - - - no data: n=903; zens.= 415; pEFS=.33 ± .02  
 - · - TEL-AML1-: n=306; zens.=136; pEFS=.29 ± .04  
 p < 0.001

## 2.2 Studie ALL-REZ BFM 95/96

### 2.2.1 Definition der Risiko-Gruppen (S-Gruppen)

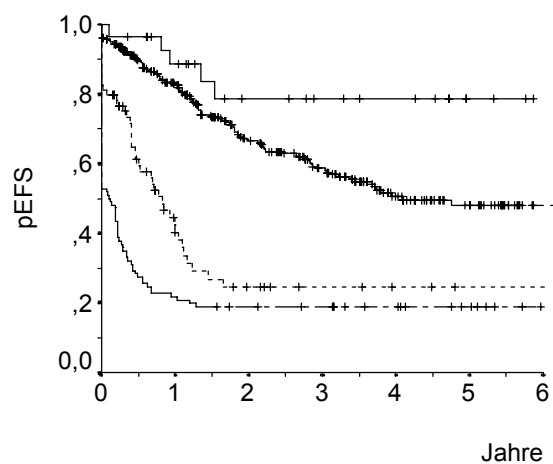
Aus den bekannten prognostischen Faktoren Zeitpunkt, Ort und Immunphänotyp des Rezidivs wurden neue Risikogruppen, die Strategiegruppen S1 bis S4 entwickelt (Tabelle 8, S.40). Retrospektiv auf vorangegangene Studien angewandt hatten Patienten der Gruppe S1 eine befriedigende Prognose nach alleiniger 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 (Abbildung 12).

Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strategiegruppe, Studien 83-90, SZT zensiert; Stand 09/01



— S1:	n = 51; zens. = 40; pEFS = .75 ± .06
- - S2:	n = 577; zens. = 277; pEFS = .38 ± .02
... S3:	n = 153; zens. = 46; pEFS = .02 ± .02
- · - S4:	n = 252; zens. = 60; pEFS = .04 ± .02
	p < 0.001

Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strategiegruppe, Studie 95/96, Chemotherapie und SZT; Stand 09/01



n = 29; zens. = 24; pEFS = .79 ± .09
n = 325; zens. = 206; pEFS = .48 ± .04
n = 69; zens. = 26; pEFS = .25 ± .06
n = 106; zens. = 20; pEFS = .19 ± .04
p < 0.001

### 2.2.2 Design

Das Design der Studie ALL-REZ BFM 95/96 ist in Abbildung 14 dargestellt. Die Studie 95 ist die Pilotisierung der Studie 96 und unterscheidet sich nur dadurch, daß in der Studie 96 der Einsatz von G-CSF randomisiert geprüft wurde, während in der Studie 95 eine nicht randomisierte Zuweisung durch die Studienzentrale erfolgte. Bis auf die randomisierte Fragestellung werden Ergebnisse beider Studien zusammen dargestellt.

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.

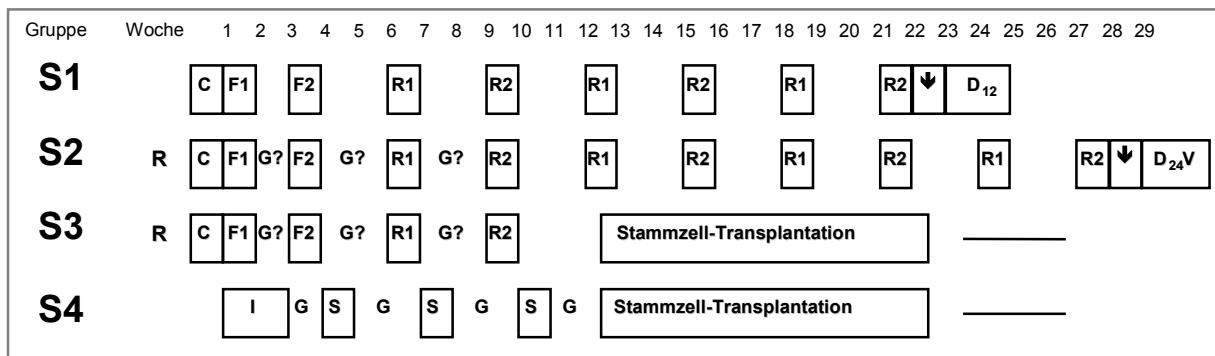
Patienten der Gruppe S2 erhielten nach den Induktionsblöcken F1 und F2 8 alternierende Blöcke R1 und R2. Es schloß sich eine Schädelbestrahlung für alle Patienten mit ZNS- oder Knochenmarkbeteiligung an sowie eine 24-monatige Dauertherapie mit VP16 Reinduktionspulsen. Nach Erreichen einer kompletten Remission konnte alternativ eine Stammzelltransplantation erfolgen, je nach Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders und der Indikationen in den S2-Untergruppen (Definition siehe S.21).

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 Folgerezidiven zu rechnen war.

Abbildung 14: Therapiedesign der Studie ALL-REZ BFM 95/96



C, zytoreduktive Phase; D<sub>12</sub>, Dauertherapie 12 Monate; D<sub>24V</sub>, Dauertherapie 24 Monate mit VP16 Reinduktionen; R, Randomisation; ↓, Strahlentherapie; R1 / R2 / F1 / F2, Polychemotherapie-Blöcke

### 2.2.3 Ergebnisse der Gesamt- und der Untergruppen

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) ergibt sich ein signifikant besseres Ergebnis gegenüber den Vorläuferstudien mit einem pEFS von 47% ± 3% (Abbildung 3, S.10). Vergleicht man die Ergebnisse der Strategieguppen S1 - S4 mit nach gleichen Kriterien retrospektiv gruppierten Vorläuferstudien, so 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 ist 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 (Tabelle 1). Patienten der Gruppen

S3 und S4, die in CR transplantiert wurden, haben ein EFS von 40%. Alle Patienten, die trotz Erreichens einer CR nicht frühzeitig transplantiert wurden, hatten ein Folgeereignis (Abbildung 15).

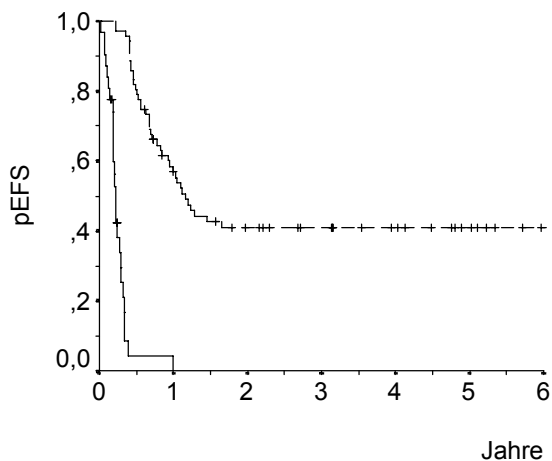
Die Wahrscheinlichkeit ereignisfreien Überlebens der Gruppe S2 ist signifikant besser als in den Vorläuferstudien (Abbildung 16).

**Tabelle 1: Ergebnisse der Induktionstherapie für die Gruppe S4 in Abhängigkeit von den Therapieprotokollen; PPG eingeschlossen**

ALL-REZ BFM	85 / 87		90 (PPG)		95/96	
	N	%	N	%	N	%
Protokoll Patienten	54	100	131	100	106	100
Induktionstod	3	6	12	9	12	11
Nonresponse	12	22	37	28	38	36
Komplette Remission*	39	72	82	63	56	53

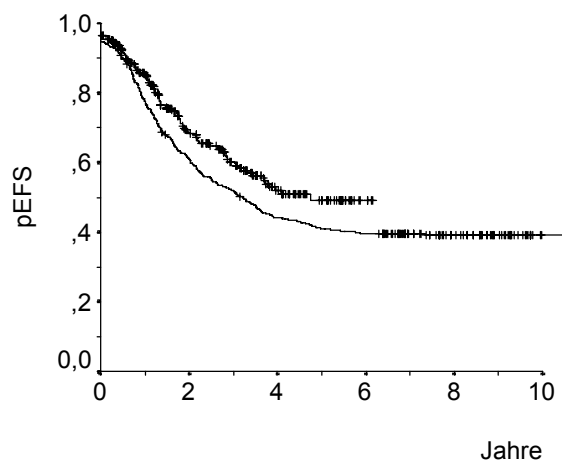
\* Studien 85/87 versus 95/96: p = 0.03

**Abbildung 15: Ereignisfreies Überleben von Patienten der Gruppen S3 und S4 nach Erreichen einer CR mit versus ohne SZT; Studien 95/96; Stand 09/01**



--- SZT: n = 71; zens. = 31; pEFS = .41 ± .06  
 — keine SZT: n = 31; zens. = 4; pEFS = .00 ± .00

**Abbildung 16: EFS von Patienten mit der Gruppe S2; Studien 95/96 versus 83-90; PPG ausgeschlossen; Stand 09/01**

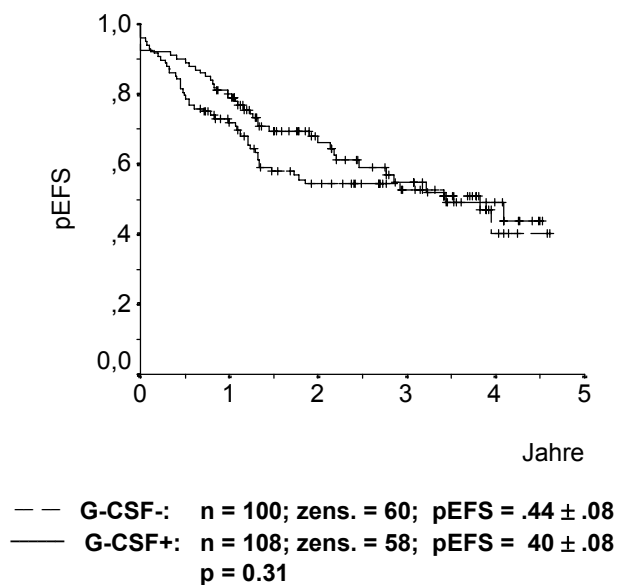


95/96: n = 313; zens. = 204; pEFS = .49 ± .04  
 83-90: n = 514; zens. = 202; pEFS = .39 ± .02  
 p = 0.013

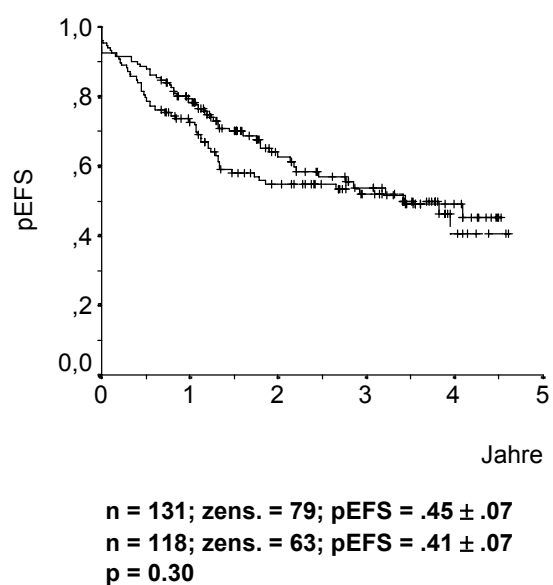
### 2.2.4 Randomisation von Filgrastim (G-CSF)

Die Randomisation von G-CSF (Filgrastim) in den Gruppen S2 und S3 wurde im Januar 2001 protokollgemäß beendet. Der Anteil der randomisierten Patienten lag über 80%. In der Gruppe ohne G-CSF wurde bei einem signifikant höheren Anteil von dem Randomisationsergebnis abgewichen. Als vorläufiges Ergebnis waren die initialen Blockabstände in dem G-CSF-Zweig signifikant kürzer (Abbildung 20). Der überwiegende Teil der Patienten wurde jedoch zu den im Protokolldesign vorgegebenen Zeitpunkten und möglicherweise entgegen der vorgeschriebenen Steuerungsregeln weiterbehandelt, so daß der volle Umfang der möglichen Verdichtung der Induktionstherapie in beiden Zweigen nicht voll ausgeschöpft wurde. Das ereignisfreie Überleben in beiden Zweigen ist weder in der *intention-to-treat* Analyse (Abbildung 18), noch in der *randomized-treatment-received* Analyse (Abbildung 17) signifikant unterschiedlich. Eine Verdichtung der initialen Therapie durch die stringenteren Steuerungsregeln der Studie läßt sich im historischen Vergleich wegen des unterschiedlichen Protokoll-Designs nicht belegen. Dennoch findet sich, wie in der Studie 90 eine prognostische Relevanz des Abstandes zwischen den ersten beiden Therapieelementen (F1/F2) unabhängig vom randomisierten Einsatz von G-CSF (Abbildung 19). Vorläufige Ergebnisse der im Rahmen der Studie erhobenen Toxizitätsdaten (modifiziert nach WHO) ergaben keinen Unterschied in beiden Zweigen.

**Abbildung 17: G-CSF-Randomisation: *Randomized-treatment-received* Analyse; Stand 09/01**

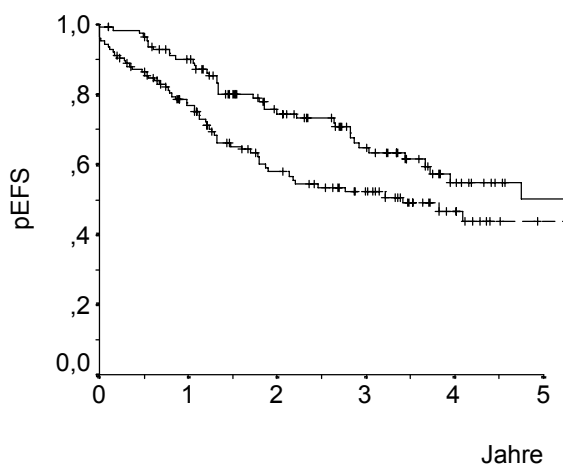


**Abbildung 18: G-CSF-Randomisation: *Intention-to-treat* Analyse; Stand 09/01**





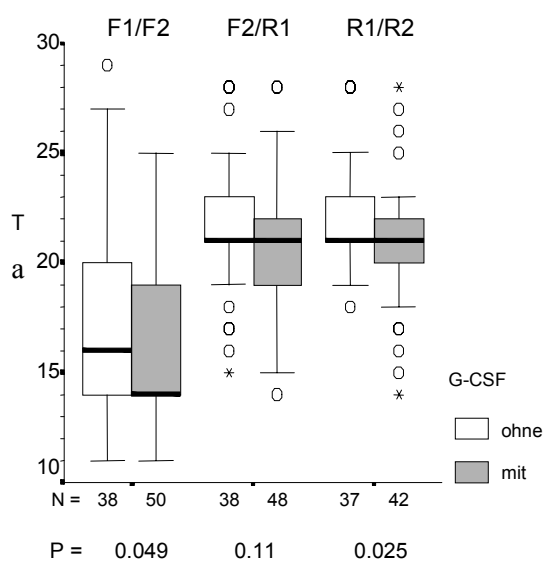
**Abbildung 19: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Abstand zwischen den ersten beiden Therapieelementen F1/F2; ALL-REZ BFM 95/96, Strategiegruppe S2**



**Blockabstand:**

— ≤ 14 Tage: n= 114; zens.= 75; pEFS= .50 ±.07  
 - - - > 14 Tage: n= 126; cens.= 70; pEFS= .44 ±.06  
 p = 0.02

**Abbildung 20: Abstände zwischen den ersten 4 Therapieblöcken der Zweige mit und ohne G-CSF; ALL-REZ BFM 95/96, Strategiegruppe S2/S3 mit dokumentierten Abständen**



**2.2.5 Pilotprotokolle P99 und P01**

Nachdem sich eine Verschlechterung der Remissionsrate in der Gruppe S4 verglichen mit Ergebnissen der Vorläuferstudien abzeichnete, wurde im Juli 1999 eine Pilotstudie für diese Gruppe zur Prüfung von einem modifizierten Protokoll II begonnen. Der erste Teil war konzipiert wie Protokoll II-IDA, der zweite Teil entsprach jedoch einem CWS Rezidiv-Protokoll mit 2 x 1,5 g/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid und VP16 4 x 150 mg/m<sup>2</sup> (CV). Als weitere Blöcke wurden modifizierte R3 Blöcke (R3m) mit Hochdosis-Cytarabin (HD-ARA-C) und VP16 gegeben. Nach Erreichen einer CR war obligatorisch eine SZT vorgesehen. Nach dieser Strategie erreichten 43% von 14 Patienten mit erstem eine Remission (Tabelle 2). Bei allen Patienten mit CR wurde diese an Tag 15 oder 33 des Protokoll II-IDA-CV erreicht. Eine zusätzliche Bedeutung des Elementes HD-CPM/VP16 ließ sich nicht belegen.

Die Studie P01 pilotisierte für die S4-Gruppe den Zweig A der jetzigen Studie ALL-REZ BFM 2002 mit einer Induktion mit den Blöcken F1 und F2 gefolgt von einer Konsolidierung mit Protokoll II-IDA und anschließend einer KMT, soweit eine CR erreicht werden konnte. Mit dieser Strategie erreichten 73% der Patienten einer CR (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Ergebnisse der Pilotstudien P99 und P01**

ALL-REZ BFM	P99		P01	
	N	%	N	%
Protokoll-Patienten	14	100	15	100
Induktionstod	2	14	-	-
Nonresponse	6	43	4	27
CR	6	43	11	73
Therapietod	1	7	1	7
Rezidiv	4	29	1	7
Zweitmalignom	1	7	-	-
CCR	-	-	9	60

## 2.3 Extramedulläre Rezidive

Bei Kindern mit kombinierten Rezidiven gilt die gleiche Lokalthherapie wie bei Kindern mit isoliert extramedullären Rezidiven. Die im Vergleich zu isolierten Knochenmarkrezidiven günstigere Prognose läßt vermuten, daß das Rezidiv aus dem Extrakompartiment heraus das Knochenmark wiederbesiedelt hat. Diese Zellen scheinen weniger resistent zu sein, als bei isolierten Knochenmarkrezidiven.

Kinder mit isoliert extramedullären Rezidiven wurden in den ALL-REZ BFM Studien ebenso wie Kinder mit systemischen Rezidiven mit einer intensiven Polychemotherapie behandelt, jedoch war die Behandlungsdauer kürzer als die der Kinder mit Knochenmarkrezidiv. Bei retrospektiven Analysen zeigte sich ein deutlicher prognostischer Unterschied in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivs. Bei Einführung der Strategieguppen S1-S4 wurden Kinder mit frühen und sehr frühen isoliert extramedullären Rezidiven in die Gruppe S2 integriert. Damit wurde die Therapie für diese Patienten gegenüber den Vorläuferstudien deutlich verlängert und intensiviert.

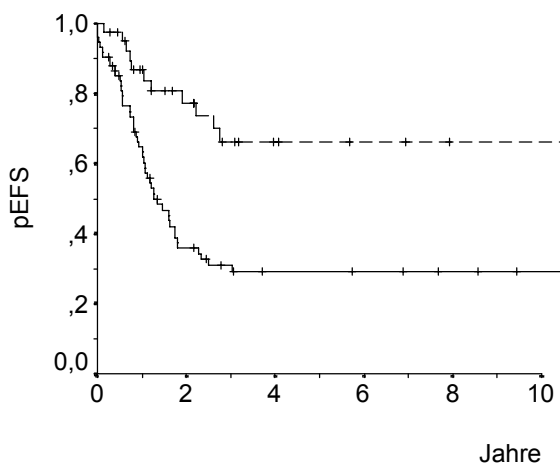
Isoliert extramedulläre Rezidive treten in aller Regel im ZNS oder im Testis auf, also Organen mit einer funktionellen Schranke gegenüber dem Blutkreislauf und damit mit einem gewissen Schutz vor systemisch applizierten Zytostatika. In seltenen Fällen gab es andere Lokalisationen wie Haut, Nieren, Ovarien oder Knochen. Da bei diesen Rezidivorten nicht von einer Schranke gegenüber einer systemischen Chemotherapie auszugehen ist, erfolgte i.d.R. keine spezifische Lokalthherapie.

### 2.3.1 Isolierte ZNS-Rezidive

Kinder mit isolierten ZNS-Rezidiven erhielten 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  $\leq 18$  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.

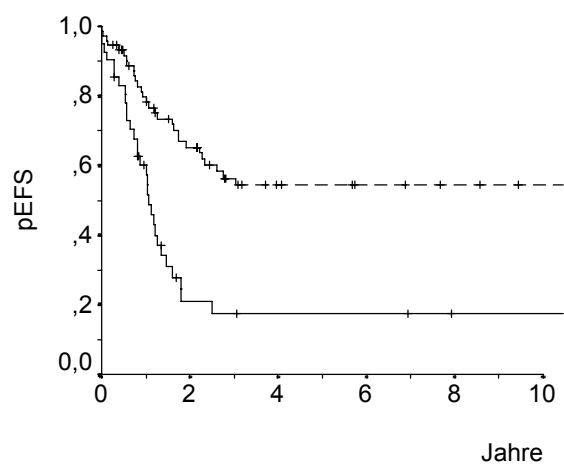
Im Gegensatz zu anderen Manifestationen erwiesen sich bei Kindern mit isoliertem ZNS-Rezidiv das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose als signifikante prognostische Faktoren (Abbildung 21, Abbildung 22), (Stackelberg *et al.*, 1999). In einer multivariaten Cox-Regression sind für diese Patientengruppe der frühe Zeitpunkt, das männliche Geschlecht, ein hohes Alter bei Erstdiagnose und T-Immunphänotyp signifikante und unabhängige ungünstige prognostische Faktoren.

**Abbildung 21: EFS von Kindern mit isoliertem ZNS-Rezidiv (früh oder sehr früh, S2) abhängig vom Geschlecht; ALL-REZ BFM 83 - 96; Stand 09/01**



--- Mädchen: n = 40; zens. = 29; pEFS =  $.66 \pm .08$   
 — Jungen: n = 74; zens. = 26; pEFS =  $.29 \pm .06$   
 p < 0.001

**Abbildung 22: EFS von Kindern mit isoliertem ZNS-Rezidiv (früh oder sehr früh, S2) abhängig vom Alter bei Erstdiagnose; ALL-REZ BFM 83 - 96; Stand 09/01**



< 6 Jahre: n = 73; zens. = 44; pEFS =  $.54 \pm .06$   
 ≥ 6 Jahre: n = 41; zens. = 11; pEFS =  $.17 \pm .07$   
 p < 0.001

### 2.3.2 Isolierte Testis-Rezidive

Isolierte Testis-Rezidive treten i.d.R. später auf als isolierte ZNS-Rezidive. Die Strategieguppe S1 mit späten isoliert extramedullären Rezidiven setzt sich zu 2/3 aus Kindern mit testikulären Rezidiven zusammen.

Als Lokaltherapie 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 bioptisch nicht befallener Hoden wurde mit nur 15 Gy bestrahlt, wodurch meist eine ausreichende endokrine Restfunktion zum spontanen Eintritt in die Pubertät gewährleistet ist (Wolfrom *et al.*, 1997).

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.

## 2.4 Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation stellt eine alternative intensivierete 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 (Dopfer *et al.*, 1991). 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 (Borgmann *et al.*, 1995a). In den 90er Jahren wurden eine Reihe von Patienten mit autologer SZT nach einer myeloablativen Hochdosis-Therapie behandelt. Da eine Verbesserung des ereignisfreien und rezidivfreien Überlebens nicht erreicht werden konnte, wurde dieser konventionelle Ansatz der autologen SZT nicht weiter verfolgt (Tabelle 4, Abbildung 25)(Borgmann *et al.*, 1995b).

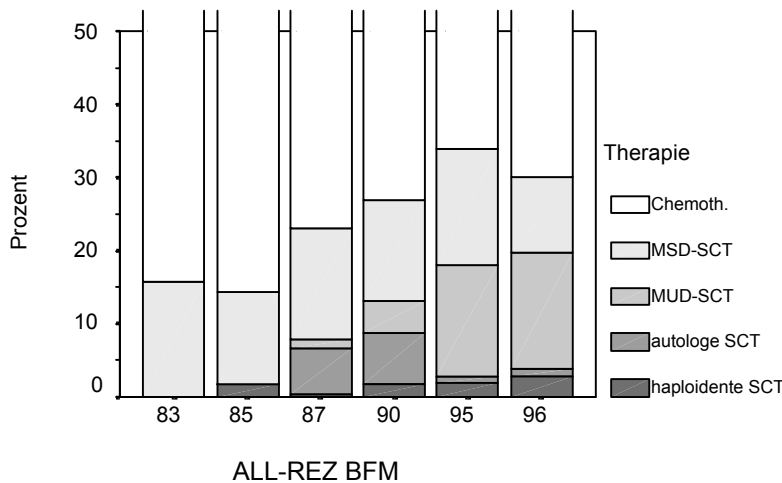
Seit Beginn der 90er stand zunehmend die Möglichkeit einer SZT vom HLA-identischen unverwandten Spender (*matched unrelated donor*, MUD) zur Verfügung. Mittlerweile kann für ca. 75% der Patienten innerhalb von 3 Monaten ein passender Spender gefunden werden. Die therapieassoziierte Mortalität und die durch T-Zell-Depletion und GvHD bedingte Morbidität bei SZT vom unverwandten Spender ist gegenüber der SZT vom verwandten Spender deutlich erhöht, so daß sie in der Regel nur bei Patienten mit besonders ungünstiger Prognose durchgeführt wurde (Abbildung 25).

Im Konzept der Studie ALL-REZ BFM 95/96 ist 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 jedoch Unklarheit bei der Indikation der SZT vom unverwandten Spender (Abbildung 26). Als prognostisch relevante Faktoren innerhalb der Strategieguppe S2 wurden der Zeitpunkt, der Ort des Rezidivs, die initiale Blastenzahl, BCR-ABL-Expression und der zytologische Response erkennbar (Beyermann *et al.*, 1997; Bühner *et al.*, 1996). Die kryptische Translokation t(12;21) (TEL-AML1) erwies sich als Parameter, der mit günstigen prognostischen Faktoren korreliert ist, jedoch zum jetzigen Zeitpunkt bei einem kurzen follow-up keine unabhängige prognostische Relevanz aufweist (Seeger *et al.*, 1998; Seeger *et al.*, 2001).

Eine Einteilung in weitere Subgruppen S2A-D basierend auf diesen Risikofaktoren wurde von der Studienkommission und der Päd-AG-KBT als Richtlinie zur SZT-Indikation eingeführt (Abbildung 24, Tabelle 3). Dabei kamen folgende Empfehlungen zur Geltung:

- S2A - Chemotherapie, optional MFD-SZT
- S2B - MFD-SZT, Chemotherapie versus high-resolution-MUD-SZT
- S2C - MFD-SZT, MUD-SZT, haploidente oder autologe SZT
- S2D - Chemotherapie, ggf. autologe SZT

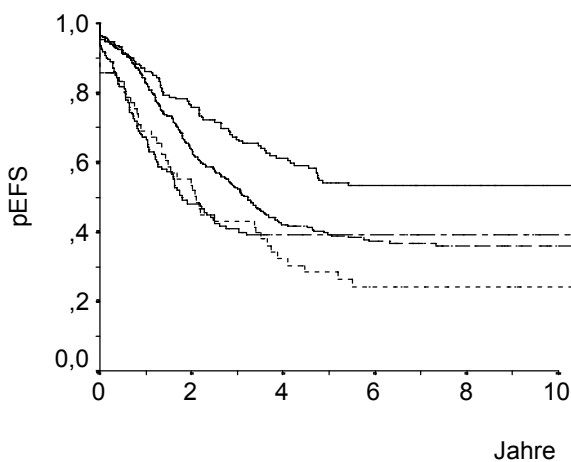
Die Ergebnisse der SZT bei Patienten der Gruppe S2 sind in Tabelle 4 und Abbildung 26 aufgeführt.



**Abbildung 23:** Anteil an Patienten mit Stammzelltransplantation (SCT) nach Erreichen einer kompletten Remission im Verlauf der Studien ALL-REZ BFM; Patienten mit protokollgerechter Behandlung nach Pilot- und Hauptstudien.

(MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor)

**Abbildung 24:** 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

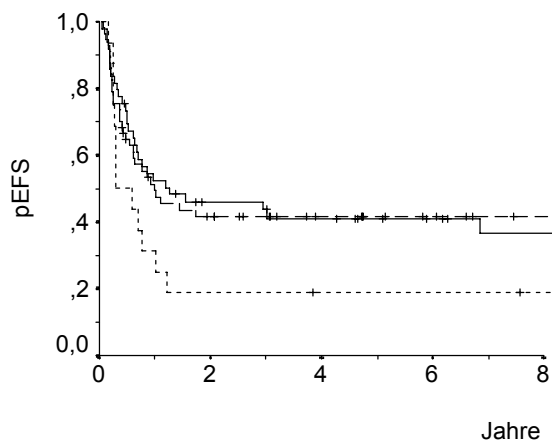
**Tabelle 3:** Definition der S2 Subgruppen A-D

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	

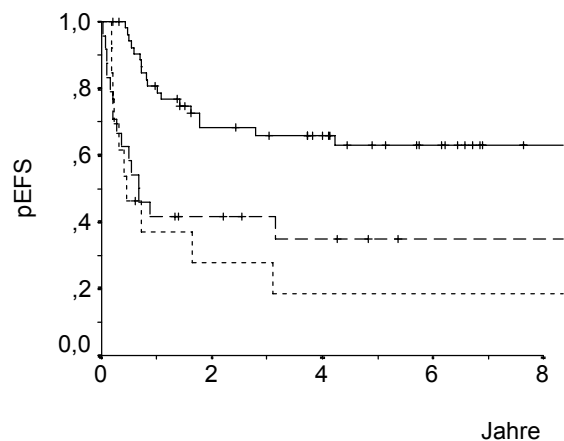
**Tabelle 4 Ereignisse der Gruppen S3/S4 und S2 nach SZT, Studien 90-96; Stand 09/01**

Strategiegruppe SZT	S3 / S4						S2					
	M F D		M U D		autolog		M F D		M U D		autolog	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Gesamt	49	100	57	100	16	100	54	100	24	100	13	100
Therapietod	7	14	12	21	-	-	1	2	11	46	-	-
Zweitmalignom	1	2	2	4	-	-	-	-	1	4	-	-
Rezidiv	21	43	18	32	13	81	17	32	3	13	10	77
CCR	20	41	25	44	3	19	36	67	9	38	3	23

MFD, HLA-matched family donor; MUD, HLA- matched unrelated donor

**Abbildung 25: Ereignisfreies Überleben der Gruppen S3/S4 nach Stammzelltransplantation, Studien 90-96; Stand 09/01**

— MFD-SZT: n = 49; zens. = 20; pEFS = .37 ± .08  
 - - MUD-SZT: n = 57; zens. = 25; pEFS = .41 ± .07  
 ··· autolog: n = 16; zens. = 3; pEFS = .19 ± .10  
 p = 0.19

**Abbildung 26: Ereignisfreies Überleben der Gruppe S2 nach Stammzelltransplantation, Studien 90-96; Stand 09/01**

n = 54; zens. = 36; pEFS = .63 ± .07  
 n = 24; zens. = 9; pEFS = .35 ± .11  
 n = 13; zens. = 3; pEFS = .18 ± .12  
 p < 0.001

## 2.5 Ergebnisse anderer Studien

Die Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer ALL stand nicht in dem Maße wie bei Erstdiagnose im Vordergrund von prospektiven multizentrischen Studien. Häufig wurden die betroffenen Patienten in kleineren Pilot- oder Phase-I/II-Studien behandelt mit dezentraler Dokumentation. In Publikationen spiegelt sich diese Situation z.T. wieder indem die Ergebnisse, nicht aber die Therapieprotokolle beschrieben werden. Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien ist beeinträchtigt durch die unterschiedlich intensive und effektive Erstbehandlung sowie durch unterschiedliche Definitionen und Risikofaktoren.

Die Pediatric Oncology Group (POG) führt eine risikoadaptierte Polychemotherapie und Strahlentherapie bei Kindern mit ALL-Rezidiv durch auf der Basis einer im Vergleich zur ALL-REZ BFM Therapie weniger intensiven aber kontinuierlicheren Therapie mit weniger therapiefreien Intervallen. Die mit dieser Strategie erreichten Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der ALL-REZ BFM Gruppe (Buchanan, 1990; Buchanan *et al.*, 2000; Sadowitz *et al.*, 1993; Wofford *et al.*, 1992). Bei der Behandlung von Kindern mit isolierten ZNS-Rezidiven erzielte die POG außerordentlich gute Ergebnisse (Ritchey *et al.*, 1999; Winick *et al.*, 1993). Das Konzept einer kontinuierlicheren Therapie wird im Vergleich zur Blocktherapie in der Studie ALL-REZ BFM 2002 aufgegriffen und prospektiv geprüft.

Die Britische Gruppe MRC-UKALL publizierte Ergebnisse von Kindern mit ALL-Rezidiv mit einer zunächst heterogenen Behandlung (Wheeler *et al.*, 1998). Im Verlauf wurde hinsichtlich der Chemotherapie ein Konzept mit Polychemotherapie-Blöcken verfolgt, ähnlich dem der ALL-REZ BFM Gruppe (Lawson *et al.*, 2000). Hinsichtlich der Transplantationsindikation kam die britische Gruppe zu ähnlich differenzierten Ergebnissen, insbesondere auch dazu, daß sich bei Patienten mit intermediärem Risiko ein Vorteil durch die allogene SZT nicht nachweisen läßt und daß die Indikation durch prospektiv kontrollierte Studien oder durch weitere Risikofaktoren geklärt werden müsse (Wheeler *et al.*, 1998).

Die Studiengruppe der Skandinavischen Länder (NOPHO) publizierte ebenfalls vergleichbare Ergebnisse einer insgesamt heterogenen Behandlung von Kindern mit ALL-Rezidiv in Abhängigkeit vom Rezidiv-Zeitpunkt (Schroeder *et al.*, 1995). Bei einer retrospektiven Analyse erbrachte die SZT vom verwandten Spender bei Kindern mit frühem Knochenmarkrezidiv signifikant bessere Ergebnisse als alleinige Chemo/Radiotherapie. Bei Patienten mit spätem Knochenmarkrezidiv ließ sich ein solcher Unterschied nicht feststellen (Schroeder *et al.*, 1999).

Die Childrens Cancer Group (CCG) publizierte Ergebnisse einer großen Patientenzahl mit ALL-Rezidiv jedoch ohne detaillierte Angaben zur durchgeführten Therapie (Gaynon *et al.*, 1998). Die Studiengruppe des St. Jude's Research Hospital publizierte beachtliche Ergebnisse der Behandlung von Kindern mit Knochenmark- und ZNS-Rezidiv einer ALL bei einer vergleichsweise kleinen Patientenzahl (Pui *et al.*, 1988; Ribeiro *et al.*, 1995; Rivera *et al.*, 1996).

Der Patientengruppe der Kinder mit ALL-Rezidiv wird zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt. Sie stellt eine besondere Herausforderung an die Kinderonkologie dar, mit resistenten Leukämien, die einer intensiven Chemo-Radiotherapie bedürfen und zum Teil einer zusätzlichen Intensivierung durch Stammzelltransplantation. Innerhalb dieser Gruppe finden sich Subgruppen, wie Kinder mit ZNS- oder Testis-Rezidiv, mit spezifischen Anforderungen und kleinen Fallzahlen. Um prospektiv randomisierte Studien für solche Subgruppen in einem zeitlich vertretbaren Rahmen durchführen zu können, sind Kooperationen zumindest im europäischen Raum erforderlich.

## 3 STUDIENZIEL UND BEGRÜNDUNG

### 3.1 Schlußfolgerungen aus den vorangegangenen Studien

#### 3.1.1 Chemotherapie

Die Ergebnisse der ALL-REZ BFM Studien sind im internationalen Vergleich gut. Das Therapieprinzip 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 kann beibehalten werden. Die Induktions- und Konsolidierungstherapie der Strategiegruppe S4 mit I- und S-Blöcken erbrachte im historischen Vergleich zu den Vorläuferstudien eine schlechtere Remissionsrate. Die höchsten Remissionsraten in dieser Gruppe wurde mit den Blöcken F1 und F2 in den Studien ALL-REZ BFM 85 und 87 erzielt. Demnach soll in der Folgestudie die Induktionstherapie auch für die Gruppe S4 einheitlich mit den Blöcken F1 und F2 erfolgen.

Die Asparaginase-Therapie der Vorläuferstudien war heterogen. Je nach bereits vorliegender Sensibilisierung gegenüber konventioneller E.coli-Asparaginase wurde in erster oder zweiter Linie PEG-Asparaginase eingesetzt. Untersuchungen der Asparaginase-Aktivität im Serum wurden bei Dosierungen von 500 - 1000 U/m<sup>2</sup> durchgeführt. Als weitere Alternative bei Unverträglichkeit wurde Erwinia-Asparaginase eingesetzt.

Da sich bei der Studie ALL-REZ BFM 96 kein Unterschied des EFS zwischen den Zweigen mit oder ohne G-CSF feststellen läßt, wird für die Folgestudie G-CSF nicht mehr zur Therapieintensivierung eingesetzt, sondern nur für die klassische supportivtherapeutische Indikation bei Patienten mit besonders komplikationsreichen Verläufen und entsprechend langen Therapiepausen.

#### 3.1.2 Therapiesteuerung

Der Abstand der initialen Therapieblöcke R1, R2 und R3 in der Studie ALL-REZ BFM 90 und der Induktionsblöcke F1 und F2 in der Studie ALL-REZ BFM 95/96 hat sich als signifikanter prognostischer Faktor erwiesen (Hartmann *et al.*, 1995). Auf Grund der bisherigen klinischen Daten erscheint eine konsequente Durchführung der initialen Therapie weiterhin wesentlich.

#### 3.1.3 Strategiegruppen, Transplantationsindikation

Die Strategiegruppen S1-4 haben sich bei der Studie ALL-REZ BFM 95/96 bewährt. Diese Aufteilung ermöglicht eine sehr deutliche Diskriminierung der Überlebenswahrscheinlichkeit und erlaubt somit, Patientengruppen zu definieren, die keine (S1) oder auf jeden Fall eine (S3/4) Stammzelltransplantation zur Remissionserhaltung benötigen. 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.

#### 3.1.4 Minimal Residual Disease

Für die Strategiegruppe S2 hat sich der molekulargenetische Nachweis von minimaler Resterkrankung (MRD) mit Hilfe von klonalen Markern nach dem 2. Therapieelement (F2) als signifikanter Parameter für die Prädiktion eines Folgerezidivs erwiesen (Abbildung 27, S.29). Eine Stratifizierung in einen Zweig mit obligater allogener SZT bei positivem MRD-Befund ( $MRD \geq 10^{-3}$ ) und Weiterführung der Polychemo- und Dauertherapie bei negativem MRD-Befund ( $MRD < 10^{-3}$ ) soll in der Folgestudie geprüft werden.

### 3.2 Ziele der Studie ALL-REZ BFM 2002

Ziel der Studie ist 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. Daneben soll das Wissen über die Erkrankung vergrößert werden. Ziele der Studie ALL-REZ BFM 2002 sind im Einzelnen:

- Klärung im prospektiv randomisierten Vergleich, 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 Tumorlast ist. Vergleich der Toxizität beider Strategien. Zielgrößen sind hier die Wahrscheinlichkeit ereignisfreien und absoluten Überlebens, Therapietodesraten sowie Toxizitätsraten nach modifizierten WHO-Kriterien, darüber hinaus die Raten der MRD-Niveaus zu den vorgegebenen Punktionsterminen.
- Klärung im historischen Vergleich, ob sich durch Stratifizierung der Gruppe S2 gemäß dem MRD-Befund 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 läßt. Zielgrößen sind hier die Wahrscheinlichkeit ereignisfreien und absoluten Überlebens, sowie Therapietodesraten.
- Klärung im historischen Vergleich, ob sich durch Vereinheitlichung der Induktionstherapie mittels Vorgabe kürzerer Blockintervalle (unter Beachtung der Steuerungsregeln) die Remissionsrate verbessern läßt. Zielgrößen sind hier die Wahrscheinlichkeit ereignisfreien und absoluten Überlebens, sowie die Dauer der Blockintervalle.
- Verbesserung der Remissionsrate der Strategiegruppe S4 durch eine modifizierte Induktions-/Konsolidierungstherapie.
- Vereinheitlichung der Asparaginase-Therapie mit routinemäßigem Monitoring der Asparaginase-Aktivität.

### 3.3 Vergleich der Blocktherapie mit einer kontinuierlichen Chemotherapie

Seit 1983 basiert die Induktions- und Konsolidierungschemotherapie der ALL-REZ BFM Gruppe auf hochdosierten Polychemotherapie-Blöcken mit anschließenden therapiefreien Intervallen zur Regeneration der Knochenmarkfunktion (Henze *et al.*, 1994a; Henze *et al.*, 1991). Vorangegangen waren Therapieversuche mit alleiniger Wiederholung der Primärtherapie (Creutzig & Schellong, 1980). Bei der Behandlung der ALL-Ersterkrankung hatte sich das Prinzip einer kontinuierlichen Polychemotherapie über mehrere Wochen (Protokoll I) bewährt. Insbesondere die Einführung von Protokoll II als Reintensivierung bei der ALL-BFM Therapie sowohl für Standardrisiko Patienten als auch für Hochrisiko-Patienten führte zu einer signifikanten Reduktion der Rezidive (Henze *et al.*, 1990; Nachman *et al.*, 1997; Riehm *et al.*, 1987; Schrappe *et al.*, 2000). Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Studien der Pediatric Oncology Group (POG) auf eine gute Wirksamkeit von weniger hochdosierter aber kontinuierlicher Chemotherapie bei der Behandlung von Kindern mit ALL-Rezidiv (Buchanan *et al.*, 1991; Buchanan *et al.*, 2000; Ritchey *et al.*, 1999). Die kumulativen Medikamentendosen der meisten eingesetzten Zytostatika sind deutlich geringer, als die bei Einsatz der R-Blöcke (s. Kapitel 3.3.3). Bei komplikationslosem Verlauf ist eine zwangsläufige protokollbedingte Hospitalisierung nur im Rahmen des Cyclophosphamid-Kurses notwendig. Demgegenüber ist während der R-Blöcke eine stationäre Behandlung von 5 bis 6 Tagen zwingend erforderlich. Die Durchführbarkeit und Effektivität von einem modifizierten Protokoll II wurde in den Pilotprotokollen P99 und P01 geprüft (S.18).

Durch quantitatives Monitoring von MRD läßt sich die antileukämische Wirksamkeit von Therapieelementen auch nach Erreichen einer zytologischen Remission als Reduktion von MRD beurteilen. In einem prospektiv randomisierten Vergleich soll geklärt werden, ob eine Blocktherapie mit den bisher verwandten R-Blöcken oder eine kontinuierliche Chemotherapie mit einem modifizierten Protokoll II (Prot-II-IDA) als Konsolidierungstherapie geeigneter ist zur Reduktion von minimaler residueller Tumorlast sowie zum Erhalt einer kompletten Remission.



### 3.3.1 *Protokoll II-IDA*

Gegenüber dem Protokoll II der ALL-BFM-Erstbehandlung werden einige Modifikationen eingeführt:

Einsatz von Asparaginase: Soweit keine Unverträglichkeiten bestanden, wird zunächst 4 x 10.000 U/L native Coli-Asparaginase im Abstand von 5 Tagen verabreicht. Als Alternative stehen 2 x 1000 U/L PEG-Asparaginase im Abstand von 10 Tagen oder 10 x 10.000 U/L Erwinia-Asparaginase im Abstand von 48 Stunden zur Verfügung.

Statt 4 x 30 mg/m<sup>2</sup> Adriamycin werden 4 x 6 mg/m<sup>2</sup> Idarubicin verabreicht. Idarubicin hat sich bei *in vitro* Zytostatika-Resistenz-Testungen im Vergleich zu anderen Anthrazyklinen als besonders gut wirksam zur Apoptose-Induktion von Leukämiezellen bei Rezidiv einer ALL erwiesen (Prokop, persönliche Mitteilung). Idarubicin wird im Vergleich zu Daunorubicin eine geringere Kardiotoxizität zugeschrieben (Berman, 1993; Villani *et al.*, 1989). Darüber hinaus wurde eine bessere Liquorgängigkeit festgestellt (Reid *et al.*, 1990). Eine gute klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Idarubicin konnte im Rahmen der Studie ALL-REZ BFM 90 IDA-Pilot belegt werden (Neuendank *et al.*, 1997). Bei einem randomisierten Vergleich von Idarubicin gegenüber Daunorubicin der CCG zeigte Idarubicin zunächst eine bessere antileukämische Wirksamkeit, Langzeitergebnisse erbrachten jedoch keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen beiden Anthrazyklinen (Feig *et al.*, 1996). Legt man ein Dosisäquivalent IDA zu DNR von 1 zu 6 zugrunde, so wird mit der Rezidivtherapie inklusive der R-Blöcke eine kumulative Anthrazyklindosis von maximal 214 mg/m<sup>2</sup> erreicht. Diese erscheint bei einer üblicherweise erreichten Vorbelastung mit 240 mg/m<sup>2</sup> durch die initiale ALL-BFM Therapie in Anbetracht des langsameren Applikationsmodus mit niedrigeren Spitzenspiegeln akzeptabel.

Im Vergleich zu dem konventionellen Protokoll II wird die Dexamethason-Dosis zur Vermeidung von Toxizität und Verzögerung der Protokolldurchführung von 10 mg/m<sup>2</sup> auf 6 mg/m<sup>2</sup> gesenkt. Protokoll II-IDA beginnt darüber hinaus direkt mit Dexa/VCR/IDA unter Aussparung der einwöchigen Dexa-Vorphase. Damit ist die Zeitabfolge von Protokoll II-IDA im Therapiearm A und der drei R-Blöcke im Therapiearm B synchronisiert und die Zweige werden vergleichbar.

### 3.3.2 *R-Blöcke*

Der Therapiearm mit R-Blöcken entspricht weitgehend der bisher eingesetzten Standard-Therapie. Gegenüber dem Design der Studie ALL-REZ BFM 96 ergibt sich hinsichtlich der R-Blöcke folgende Modifikation:

Nach den Induktionsblöcken F1/2 folgt zuerst der Block R2, dann R1. Bei der vollen Gabe von 8 R-Blöcken in der S2 Gruppe bleiben die kumulativen Anthrazyklin-Dosen gleich, es ändert sich lediglich die Reihenfolge. Begründung:

Das Intervall zwischen Diagnose und erster Anthrazyklin-Gabe wird verkürzt.

Eine Vergleichbarkeit mit dem anthrazyklinhaltigen Protokoll II-IDA ist eher gegeben.

Auf Protokoll II-IDA folgt gemäß der neuen Reihenfolge Block R1 ohne DNR. Damit wird die kumulative Anthrazyklindosis in diesem Arm um 35 mg/m<sup>2</sup> reduziert, und die weitere Abfolge der R-Blöcke in beiden Armen ist synchronisiert.

### 3.3.3 *Vergleich kumulativer Medikamentendosen*

Die kumulativen Medikamentendosen sind in dem Arm B mit R2/R1/R2 wesentlich höher als in dem Arm A mit Protokoll II-IDA. Bei Asparaginase ist das Verhältnis der kumulativen Dosen zwischen beiden Armen je nach Präparat unterschiedlich. Einzig die Anthrazyklin-Äquivalenzdosis (unter Annahme einer 6-fachen Äquivalenzdosis von IDA gegenüber DNR) im Protokoll II-IDA liegt deutlich über der in dem Arm B (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Kumulative Medikamentendosen der Elemente  
Protokoll II-IDA und R2/R1/R2**

Medikament \ Therapie	Protokoll II-IDA	R2/R1/R2
Dexamethason [mg/m <sup>2</sup> ]	100	300
Vincristin [mg/m <sup>2</sup> ]	6	3
Vindesin [mg/m <sup>2</sup> ]	-	6
Idarubicin [mg/m <sup>2</sup> ]	24	-
Daunorubicin [mg/m <sup>2</sup> ]	-	70
Anthrazyklin-Äquivalenz [mg/m <sup>2</sup> ]	144	70
Coli-Asparaginase [U/m <sup>2</sup> ]	40.000	30.000
Cyclophosphamid [mg/m <sup>2</sup> ]	1000	-
Ifosfamid [mg/m <sup>2</sup> ]	-	4000
Cytarabin [mg/m <sup>2</sup> ]	600	4000
Methotrexat i.v. [mg/m <sup>2</sup> ]	-	3000
6-TG/6-MP [mg/m <sup>2</sup> ]	840	1500
Pred/MTX/ARA-C i.th. (n)	3	3

### 3.3.4 Toxizität

Neben der antileukämischen Effektivität wird die Toxizität beider Strategien verglichen. In dem Zweig A wird die Toxizität von Beginn Protokoll II-IDA bis zum zweiten Teil (Tag 1 – 28) und vom Beginn des zweiten Teils (ab Tag 29) bis zum Beginn des nächsten R-Blocks dokumentiert. Im Zweig B wird die Toxizität der ersten 3 R-Blöcke jeweils bis zum Beginn des nächsten Blocks dokumentiert. Zur Erhebung der Toxizität dient die Formvorlage im Anhang Seite 111. Dabei kommen die von der WHO empfohlenen Toxizitätskriterien zur Anwendung.

### 3.3.5 Randomisierung

Die Zuordnung zu den Therapiegruppen mit Protokoll II-IDA (Zweig A) oder mit R-Blöcken (Zweig B) erfolgt mittels Randomisation. Diese wird zu Beginn der Rezidivtherapie nach Meldung des Patienten und Erhalt der schriftlichen Einwilligung durchgeführt.

### 3.3.6 Monitoring

Es sind KM-Punktionen neben den obligaten Punktionen nach dem ersten (F1) und zweiten (F2) Therapieelement zu Beginn der weiteren R-Blöcke (1. R1, 2. R2, 2. R1) bzw. an Tag 15 und 28 des Protokoll II-IDA sowie zu Beginn des 1. R1-Blockes nach Protokoll II-IDA vorgesehen. Anhand des MRD-Verlaufes kann die antileukämische Effektivität beider Strategien verglichen werden und kurzfristig die Frage beantwortet werden, welche Strategie geeigneter ist, minimale Resterkrankung zu eliminieren.

### 3.4 Stratifizierung gemäß MRD nach dem zweiten Therapieelement

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. Im Rahmen der ALL-Erstbehandlung konnte der prognostische Wert von MRD bereits belegt werden (Biondi *et al.*, 2000; van Dongen *et al.*, 1998). Bei retrospektiven Analysen der Studie ALL-REZ BFM 96 erwies sich der MRD-Befund nach dem zweiten Therapieelement (F2) bei Patienten der Gruppe S2 mit Knochenmarkbeteiligung als signifikanter Prädiktor für rezidivfreies Überleben. In seit Beginn 2001 auch prospektiv durchgeführten MRD-Untersuchungen konnten bis jetzt 72 Patienten eingeschlossen werden. Das pEFS von Patienten mit einer residuellen Tumorlast oberhalb von  $10^{-3}$  liegt bei  $24\% \pm 18\%$  gegenüber  $86\% \pm 8\%$  bei Patienten mit einer residuellen Tumorlast unterhalb dieses Grenzwertes (Abbildung 27) (Eckert *et al.*, 2001). Die Prognose der zu diesem Zeitpunkt MRD-negativen Patienten ist damit erfreulich gut, und es bedarf keiner weiteren Intensivierung der remissionserhaltenden Therapie. Eine allogene SZT von einem unverwandten Spender ist für diese Patientengruppe nicht vorgesehen, eine SZT von einem verwandten Spender kann, muß aber nicht durchgeführt werden. Demgegenüber ist die Prognose der zu diesem Zeitpunkt MRD-positiven Patienten so ungünstig, daß zur Intensivierung der remissionserhaltenden Therapie obligatorisch eine allogene SZT vom HLA-identischen verwandten oder unverwandten Spender vorgesehen ist.

Durch den MRD-Befund verschiebt sich die Indikation zur SZT vom HLA-identischen unverwandten Spender. Diese Verschiebung betrifft alle S2-Untergruppen. Es finden sich sowohl MRD-positive ( $\geq 10^{-3}$ ) Patienten unter denen, für die bis jetzt keine SZT-Indikation bestand (S2A), als auch MRD-negative ( $< 10^{-3}$ ) Patienten unter denen, für die nach herkömmlichen Kriterien unbestritten eine SZT-Indikation bestand (S2C). Daneben klärt sich die SZT-Indikation für die bis dahin unklare intermediäre Gruppe (S2B) (Tabelle 6).

Folgende Kriterien müssen von den MRD-Studienpatienten erfüllt werden:

- Knochenmark vom Zeitpunkt der Rezidiv-Diagnose und von den geforderten Zeitpunkten während der Therapie in ausreichender Menge ( $1 \times 10^7$  Zellen bzw.  $5 \times 10^6$  Zellen) und Qualität (Isolation von DNA).
- Nachweis von klonalen T-Zell Rezeptor und Immunglobulin Genumlagerungen in der DNA des Rezidivdiagnosematerials: Verwendung von mindestens zwei monoklonalen Markern zum Quantifizieren von MRD.
- Die klonalen Marker, die zum Quantifizieren herangezogen werden, sollten eine Sensitivität von  $10^{-4}$ , mindestens jedoch von  $10^{-3}$  erreichen. Im individuellen Zweifelsfall erfolgt eine Entscheidung durch die Studienzentrale.

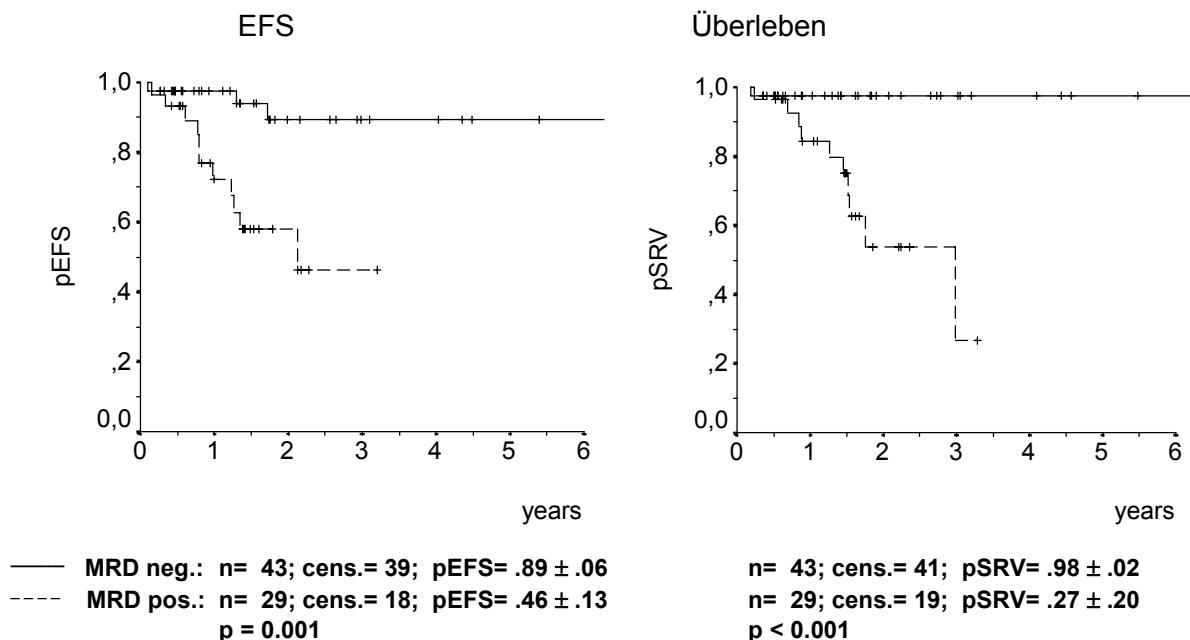
Patienten der Strategiegruppe S2, für die sich kein MRD-Befund erheben läßt, werden weiterhin unter Berücksichtigung der etablierten Risikofaktoren den Zweigen mit oder ohne SZT vom HLA-identischen unverwandten Spender zugeordnet.

Zielgröße dieser Fragestellung ist das ereignisfreie und absolute Überleben der gesamten S2 Gruppe sowie der S2-Untergruppen im historischen Vergleich.

**Tabelle 6: Transplantationsindikation nach der Untergruppierung S2A-C gegenüber dem MRD-Ergebnis (Stand 08/01)**

	SZT	MRD neg.	MRD pos.	Gesamt
		-	+	
S2 A	-	11	11	22 (31%)
S2 B	?	28	14	42 (58%)
S2 C	+	4	4	8 (11%)
Gesamt		43 (60%)	29 (40%)	72 (100%)

**Abbildung 27: Ereignisfreies und absolutes Überleben abhängig vom MRD-Status nach dem 2. Therapieelement, Gruppe S2, ALL-REZ BFM 95/96 (Stand 8/01)**



### 3.5 Verdichtung der initialen Therapie durch kürzere initiale Block-Intervalle

Der Dosisintensität bei der Chemotherapie maligner Erkrankungen wird eine prognostische Bedeutung zugeschrieben (Hryniuk, 1988). Im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien wurde die Dosisintensität als die Zeitspanne, in der die ersten 4 Therapie-Blöcke protokollgerecht verabreicht wurden, kalkuliert. Die Dosisintensität verringert sich durch größere Abstände zwischen den Blöcken oder durch Dosisreduktion in den Blöcken. Der Abstand der initialen Therapieblöcke R1, R2 und R3 hatte sich in der Studie ALL-REZ BFM 90 als signifikanter prognostischer Faktor herausgestellt (Abbildung 9, S. 12) (Hartmann *et al.*, 1995). Auch in der Studie ALL-REZ BFM 95/96 läßt sich die prognostische Bedeutung der initialen Therapiedichte belegen, wobei die Vergleichbarkeit mit der Vorläuferstudie durch ein unterschiedliches Design der Induktionstherapie beeinträchtigt ist (Abbildung 19, S.18). Die Auswertung der Blockabstände und der Blutbilder vor dem jeweiligen Blockbeginn läßt jedoch erkennen, daß in der klinischen Routine entgegen den im Protokoll formulierten Steuerungsregeln häufig die in

der Therapieübersicht vorgegebenen Abstände eingehalten wurden. Deshalb werden im Folgeprotokoll die initialen Blockabstände in der Übersicht verkürzt (14 Tage) vorgegeben, damit eine Verlängerung der Abstände nur in klinisch begründeten Fällen unter Berücksichtigung der im Protokoll angegebenen Steuerungsregeln stattfindet.

### 3.6 Verbesserung der Remissionsrate der Strategieguppe S4

Die Strategieguppe S4 umfaßt Patienten mit einer außerordentlich schlechten Prognose. Für diese Gruppe bezeichnend ist eine niedrige Remissionsrate, eine hohe Rate an Induktionstodesfällen und eine hohe Rate an Folgerezidiven nach Erreichen einer kompletten Remission. In der Studie ALL-REZ BFM 90 wurde diese Gruppe als *Poor Prognosis Group* (PPG) bezeichnet und aus der Hauptstudie ausgeschlossen. Sie wurde zum Teil mit R-Blöcken, zum Teil nach einer Folge von Pilotprotokollen behandelt. Im Rahmen dieser Therapien kam es weiterhin zu einer hohen Rate an Induktionstodesfällen (Dörffel *et al.*, 1993; Henze *et al.*, 1995; Neuendank *et al.*, 1997). In der Studie ALL-REZ BFM 95/96 wurden I- und S-Blöcke geprüft, die sich in einer Pilotphase als weniger intensiv und gut steuerbar erwiesen hatten und die u.a. Zytostatika enthielten, die im Rahmen der Erstbehandlung noch nicht eingesetzt worden waren. Grundlage dafür waren Ergebnisse von *in vitro* Zytostatika-Resistenz-Testungen (Klumper *et al.*, 1995). Die neuen Blöcke zeigten jedoch nicht den erhofften Erfolg, die Rate an Induktionstodesfällen lag bei über 10% und die Remissionsrate nur knapp über 50%. Von Patienten in CR konnten über 60% transplantiert werden, mit einem pEFS nach SZT von gut 40% (Abbildung 15, S. 16). Da bei der retrospektiv definierten Gruppe in den Studien ALL-REZ BFM 85 und 87 mit den Induktionsblöcken F1 und F2 signifikant bessere Remissionsraten erreicht werden konnten, wird auf diese Therapie zurückgegriffen (Tabelle 1, S. 16). Somit ist die Induktionstherapie mit F-Blöcken für alle Gruppen einheitlich.

### 3.7 Einheitlicher Einsatz und Monitoring von Asparaginase

Alle Patienten, die im Rahmen der Primärbehandlung noch nicht allergisch auf native E.coli-Asparaginase reagiert haben, werden im Rezidivprotokoll weiterhin mit diesem Präparat behandelt. Aus Daten der ALL-BFM 95 Studie geht hervor, daß mit 10.000 U/m<sup>2</sup> bei dem überwiegenden Teil der Patienten eine mindestens 4 Tage anhaltende Asparaginaseaktivität von deutlich über 100 U/L im Serum erreicht werden kann (Muller *et al.*, 2001). Daher wurden im Protokoll II-IDA 5-tägige Abstände gewählt. Bei Unverträglichkeit und/oder stiller Inaktivierung im Rahmen der Erst- oder Rezidivbehandlung wird als alternatives Präparat PEG-Asparaginase mit einer Dosierung mit 1000 U/m<sup>2</sup> eingesetzt (Muller *et al.*, 2000; Vieira Pinheiro *et al.*, 2001). Daten zur Pharmakokinetik von PEG-Asparaginase liegen über Dosierungen von 500 und 1000 U/m<sup>2</sup> vor. Nach diesen Daten erscheint eine Dosis von 1000 U/m<sup>2</sup> angemessen und wirksam. Erfolgt auch für dieses Präparat eine Sensibilisierung oder eine Früheliminierung, so wird als letzte Alternative Erwinia-L-Asparaginase 3 x 10.000 U/m<sup>2</sup> i.m. im Rahmen der F- und R-Blöcke bzw. 10 x 10.000 U/m<sup>2</sup> i.m. im Rahmen von Protokoll II-IDA im Abstand von 48 Stunden verabreicht, soweit gegen diese Präparate nicht bereits allergisch reagiert wurde.

Es erfolgt ein Monitoring der Asparaginase-Aktivität im Serum an Tag 5 nach nativer Coli-Asparaginase, an den Tagen 2, 7 und 14 nach PEG-Asparaginase und jeweils 48 Stunden nach Erwinia-Asparaginase. Zusätzlich erfolgt eine Untersuchung des Asparagin-Spiegels im Liquor zu den regulären Lumbalpunktionen um eine ausreichende ZNS-Wirksamkeit der Therapie belegen zu können.

In einer Pilotphase ab Dezember 2001 wurde die Verträglichkeit von nativer E.coli-Asparaginase nach allergischer Reaktion gegen primär eingesetzte PEG-Asparaginase geprüft. Dabei wurden wiederholt heftige allergische Reaktionen hervorgerufen, so daß diese Präparate-Reihenfolge verlassen wurde.

## 3.8 Weitere Veränderungen und Zielsetzungen

### 3.8.1 Vereinfachung der Dauertherapie durch Umstellung auf 6-MP und orales MTX

Bei dem randomisierten Vergleich von 6-MP versus 6-TG bei Therapiesteuerung nach Leukozytenzahlen konnte kein Unterschied im EFS, aber eine höhere Toxizität nach 6-TG festgestellt werden (Erb *et al.*, 1998; Harms & Janka-Schaub, 2000). Wiederholt traten auch bei Patienten mit ALL-Rezidiv in der Dauertherapie Unverträglichkeiten mit anhaltenden Aplasien auf, die zu langen Therapiepausen führten und letztendlich zum Umsetzen auf das besser verträgliche Präparat 6-MP zwangen. Da es in der Literatur keinen Anhalt für eine bessere Wirksamkeit von 6-TG gibt, wird die Dauertherapie der Folgestudie auf 6-MP in gleicher Dosierung umgestellt.

Die 14-tägige intravenöse Applikation von MTX in der Dauertherapie bereitet nicht selten Compliance-Probleme. Gelegentlich war deshalb ein Umsetzen auf wöchentlich orales MTX erforderlich. Obwohl die Bioverfügbarkeit von oral gegenüber parenteral appliziertem MTX beeinträchtigt ist, kann die Wirksamkeit der Dauertherapie durch Steuerung nach Leukozytenwerten gewährleistet werden (Balis *et al.*, 1998; Hamilton & Kremer, 1997). Daher hat die Studienkommission entschieden, eine Angleichung an die Dauertherapie der Erstbehandlung vorzunehmen und auf eine wöchentliche orale Applikation umzustellen.

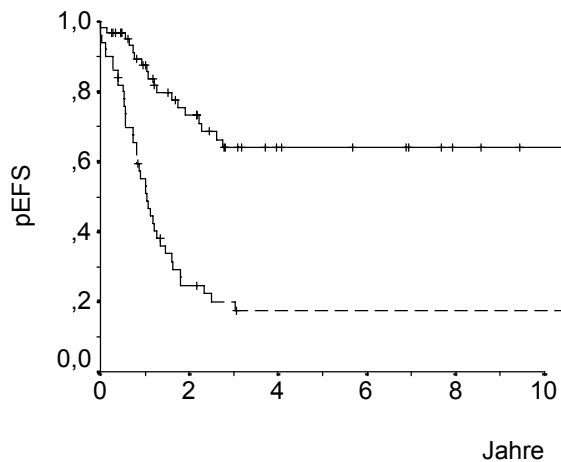
### 3.8.2 Autologe SZT bei isoliertem ZNS-Rezidiv mit ungünstiger Prognose

Durch zusätzliche Risikofaktoren läßt sich die Gruppe von Kindern mit frühen oder sehr frühen isolierten ZNS-Rezidiven prognostisch differenzieren. In einer multivariaten Analyse kommt dem Geschlecht, dem Alter bei Erstdiagnose, dem Immunphänotyp und dem Zeitpunkt des Rezidivs eine unabhängige prognostische Relevanz zu. Aus Einzelanalysen der jeweiligen Subgruppen läßt sich eine Einteilung in 2 Risikogruppen ableiten, die das Kollektiv in eine prognostisch ungünstige und in eine prognostisch günstige Gruppe unterteilt (Tabelle 7). Während Kinder der prognostisch günstigen Gruppe (ZNS-S, 60%) nach der in der Gruppe S2 vorgesehenen Chemo-Radiotherapie behandelt werden, bedarf es für die Kinder der prognostisch ungünstigen Gruppe (ZNS-H) einer Intensivierung (Abbildung 28, Abbildung 29). Da das Risiko einer allogenen SZT vom unverwandten Spender angesichts des fraglichen GvL-Effektes im ZNS nicht gerechtfertigt erscheint (Borgmann *et al.*, 1995a), und von der italienischen Studien-Gruppe AIEOP gute Ergebnisse der autologen SZT bei Kindern mit isoliertem ZNS-Rezidiv publiziert sind (Messina *et al.*, 1998), wird für diese Gruppe eine modifizierte autologe SZT mit Immunmodulation, Reinduktion und Dauertherapie vorgesehen. Die SZT ist im Anschluß an den R2 Block Woche 16 anzustreben. Eine entsprechende Therapieempfehlung wird bei Vorliegen der o.g. Risikokonstellation der meldenden Klinik von der Studienzentrale zugesandt.

**Tabelle 7: Einteilung von Kindern mit frühem oder sehr frühem isoliertem ZNS-Rezidiv in Hoch- (H) und Standard- (S) Risikopatienten**

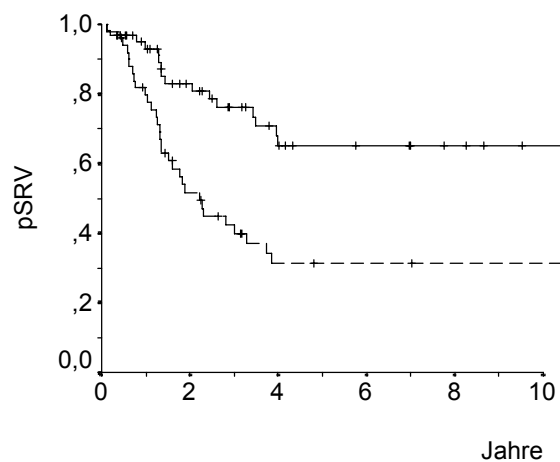
	Geschlecht	Männlich		Weiblich	
		Alter ED [Jahre]	≥ 6	< 6	≥ 6
Immunphänotyp	Zeitpunkt				
T	Sehr früh	H		H	
	früh				
Non-T	Sehr früh	H	H	S	
	früh	H	S		

**Abbildung 28: EFS von Kindern mit isoliertem ZNS-Rezidiv (früh oder sehr früh, S2) nach Einteilung in Hoch- (H) und Standard- (S) Risiko ; ALL-REZ BFM 83 - 96; Stand 09/01**



— ZNS-S: n = 61; zens. = 43; pEFS =  $.64 \pm .07$   
 - - ZNS-H: n = 50; zens. = 11; pEFS =  $.17 \pm .06$   
 p < 0.001

**Abbildung 29: Überleben von Kindern mit isoliertem ZNS-Rezidiv (früh oder sehr früh, S2) nach Einteilung in Hoch- (H) und Standard- (S) Risiko ; ALL-REZ BFM 83 - 96; Stand 09/01**



n = 61; zens. = 45; pSRV =  $.65 \pm .07$   
 n = 50; zens. = 19; pSRV =  $.31 \pm .07$   
 p = 0.003

### 3.8.3 Durchführung experimenteller Therapieansätze für Hochrisiko Gruppen

Für Hoch-Risiko-Patienten, insbesondere Patienten der Gruppe S4 und Patienten mit BCR-ABL positiven Leukämien sind im Studienverlauf Therapiemodifikationen vorgesehen, sobald belegt werden kann, daß das Konzept der Studie ALL-REZ BFM 2002 für diese Gruppe keine Verbesserung gegenüber den Vorläuferstudien erzielt.

#### 3.8.3.1 STI571 bei BCR-ABL-positiven Patienten

Mit der Substanz STI571 (Glivec®, Novartis) läßt sich die BCL-ABL Thyrosin-Kinase inhibieren. *In vitro* wird somit die Proliferation von BCR-ABL-positiven Zell-Linien gehemmt. Das Medikament wird in zahlreichen klinischen Anwendungsstudien zumeist bei Erwachsenen mit CML geprüft. Darüber hinaus wird in Deutschland eine Studie zur Behandlung von Kindern mit CML vor und nach SZT durchgeführt (Koordination Prof. Suttorp, Dresden). Daneben werden Studien zur Behandlung von Patienten mit BCR-ABL positiver ALL durchgeführt. Als Monotherapie bewirkt STI571 vorübergehende Remissionen und Teilremissionen. Präklinische Studien belegen eine Vielzahl von Resistenzmechanismen lymphoblastischer und myeloischer Zell-Linien gegenüber der Substanz, u.a. die erhöhte Amplifikation des Onkogens (Schindler *et al.*, 2000; Weisberg & Griffin, 2000). Die Entwicklung von Resistenzmechanismen bei der Behandlung der BCR-ABL-positiven ALL kann möglicherweise durch Kombination von STI571 mit weiteren Zytostatika reduziert werden. *In vitro* Zytotoxizitäts-Untersuchungen basierend auf dem MTT-Assay weisen auf einen synergistischen Effekt der Substanz mit den meisten üblicherweise verwendeten Medikamenten hin, inclusive Vincristin, Cytarabin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid. Lediglich für Methotrexat konnte für die meisten eingesetzten Zell-Linien ein antagonistischer Effekt demonstriert werden (Kano *et al.*, 2001). Allerdings hat sich der MTT-Assay für die Beurteilung der zytotoxischen Wirksamkeit von MTX als nicht geeignet erwiesen, so daß dieses Ergebnis einer Überprüfung mit anderen Methoden bedarf.

Im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien werden etwa 4 Patienten pro Jahr mit erstem Rezidiv einer BCR-ABL-positiven ALL gemeldet. Da zum Zeitpunkt der Rezidiv-Diagnose die molekulargenetische Charakterisierung der ALL schon bekannt ist, besteht die Chance, mit einem therapeutischen Fenster die Wirksamkeit von STI571 initial zu prüfen. Die Prüfung von STI571 ist in einer eigenen Studie unter Berücksichtigung des Arzneimittelgesetzes geplant. Dazu ist statt der Dexamethason-Vorphase

eine 2-wöchige zytoreduktive Vorphase mit STI571 vorgesehen. Nach 2 Wochen kann die Wirksamkeit an Hand des Blutbildes und einer Kontroll-KM-Punktion beurteilt werden. Es erfolgt eine Weiterbehandlung mit STI571 parallel zu den protokollgemäß vorgesehenen Therapieelementen, solange jeweils Dexamethason vorgesehen ist. Somit ist während Protokoll II-IDA im Zweig A eine zusammenhängende 3-wöchige Behandlung vorgesehen, während die Behandlung in dem Zweig B parallel zu den R-Blöcken jeweils wochenweise statt findet.

Die Dosierung erfolgt nach den bei dem *Internationalen Treffen zur Anwendung von STI571 bei Kindern mit Ph+ ALL* am 25.06.2001 in Hannover erarbeiteten Empfehlungen. Die genaue Durchführung und Dokumentation der Behandlung erfolgt nach Rücksprache mit der Studienleitung. Die Anwendung von STI571 soll im Rahmen einer eigenen kooperativen Studie mehrerer Europäischer Studiengruppen geprüft werden, um bei der geringen Fallzahl zu schlüssigen Aussagen kommen zu können. Die Effektivität der Behandlung wird im historischen Vergleich beurteilt. Darüber hinaus erfolgt eine Quantifizierung der BCR-ABL mRNA als Verlaufsparmeter.

### 3.8.3.2 Reintensivierung bei S3/4 Patienten mit positivem MRD-Befund vor SZT

Wenn sich die schlechte Prognose von Patienten der Gruppen S3/S4 mit positivem MRD-Befund vor SZT im Studienverlauf bestätigt, ist die Prüfung eines Reintensivierungsblocks zur Eliminierung von MRD vor SZT vorgesehen. Dafür kommt ein Therapieschema mit Fludarabin, HD-ARA-C und Daunoxome (FLAD) in Frage, das auf Erfahrungen mit dem Protokoll IDA-FLAG (Fludarabin, HD-ARA-C, Idarubicin und G-CSF) vor allem bei der Behandlung von AML-Rezidiven hin konzipiert wurde (Bellott *et al.*, 2001; Fleischhack *et al.*, 1998; McCarthy *et al.*, 1999). Ein entsprechendes Konzept wird zur Zeit von der MRC/UKALL Studiengruppe geprüft. Von dieser Gruppe war eine besonders hohe Rezidivrate bei Kindern mit positivem MRD-Befund vor SZT berichtet worden, die möglicherweise auf eine vergleichsweise intensive T-Zell-Depletion im Rahmen der Konditionierung vor SZT zurück zu führen ist (Knechtli *et al.*, 1998).

Gegebenenfalls wird ein entsprechendes Schema als Addendum dem vorliegenden Protokoll beigelegt. Die Behandlung soll in Kooperation mit der Britischen Studiengruppe erfolgen.

## 3.9 Therapiebegleitende wissenschaftliche Untersuchungen

In der Studie ALL-REZ BFM 2002 sind darüber hinaus weitere therapiebegleitende wissenschaftliche Untersuchungen vorgesehen.

### 3.9.1 Prognostische Relevanz von MRD zu weiteren Zeitpunkten

Zusätzlich zu dem in der Gruppe S2 obligaten Zeitpunkt für MRD-Diagnostik nach dem F2 Block sind zur Überprüfung des Remissionsstatus 3 (S3/4) bzw. 4 (S2) weitere Knochenmarkpunktionen jeweils zu Beginn der folgenden Blöcke (Zweig B) oder Therapieabschnitte (Zweig A) vorgesehen. Zu diesen Zeitpunkten soll auch eine Bestimmung von MRD erfolgen. Dies gilt für den jeweiligen Beginn jeden R-Blocks bis einschließlich des 2. R1 Blocks bzw. zeitgleich mit der vorgesehenen Lumbalpunktion (Zweig B). Analog ist im Protokoll II-IDA der Tag 15 und der Tag 29 vorgesehen, sowie Tag 1 des 1. R-Blocks (R1) nach Protokoll II-IDA (Zweig A). An Hand der zusätzlichen MRD-Zeitpunkte wird zum einen die antileukämische Wirksamkeit der randomisierten Therapieelemente verfolgt, zum anderen kann die prognostische Relevanz von MRD zu diesen Zeitpunkten determiniert werden. Dies gilt für alle Strategiegruppen. Für Kinder mit isoliert extramedullärem Rezidiv erfolgt die Detektion der klonalen Sonden in enger Zusammenarbeit mit den MRD-Labors in Heidelberg (Dr. Flohr, ALL-BFM), Hannover (Dr. Schrauder, ALL-BFM-HR) und Hamburg (Dr. zur Stadt, COALL) unter Berücksichtigung der klonspezifischen DNA-Sequenzen aus dem Erstdiagnose-Material. Angaben zum Versand und Laboradressen finden sich in den Kapiteln 9.6/9.7/9.8, S.77/78, Materialbegleitscheine im Anhang S. 134.



### 3.9.2 Prognostische Relevanz von MRD vor SZT

Minimale Resterkrankung vor SZT konnte in retrospektiven Analysen als signifikanter prädiktiver Parameter für Folgerezidive nach SZT determiniert werden (Knechtli *et al.*, 1998; Oakhill *et al.*, 1996). Die Autoren der MRC-UKALL Gruppe verwandten jedoch eine intensive *ex - und in vivo* T-Zell-Depletion mit dem monoklonalen Antikörper CAMPATH-1 (anti-CD52). Präliminäre Ergebnisse retrospektiver Analysen von Patienten mit ALL-Rezidiv der BFM Gruppe bestätigen zwar die prognostische Relevanz von MRD vor SZT, jedoch überleben auch einige Patienten mit hoher residueller Resterkrankung nach SZT rezidivfrei (Bader, persönliche Mitteilung). Es besteht demnach Bedarf für eine prospektive Klärung der prognostischen Relevanz von MRD vor SZT, bevor Strategien geprüft werden, die einen positiven MRD-Befund berücksichtigen. Als Zeitpunkt für diese Analyse ist nicht die Punktion direkt vor Durchführung der SZT vorgesehen, da aus dieser Untersuchung keine Konsequenz hinsichtlich der SZT gezogen werden könnte, sondern die KMP vor dem 4. R-Block (2. R1) im Zweig B bzw. dem ersten R-Block nach Protokoll II-IDA (1. R1) im Zweig A, etwa in der Woche 13 nach Diagnose. Dabei kommt ein Reintensivierungsblock zur Reduktion von MRD vor SZT oder eine Modifikation der Transplantationsprozedur mit reduzierter GvHD-Prophylaxe oder adoptiver Immuntherapie in Frage. Die MRD-Quantifizierung ab dem Zeitpunkt der SZT wird von dem molekularbiologischen Labor der Universität Tübingen (Dr. P. Bader) parallel zu den dort bereits laufenden Chimärismus-Untersuchungen (Bader *et al.*, 1998; Bader *et al.*, 1999; Bader *et al.*, 2000) und in enger Kooperation mit dem molekularbiologischen Labor der Charité Berlin (Dr. Seeger, Fr. Eckert) durchgeführt. Angaben zum Versand und Laboradressen finden sich in den Kapiteln 9.6/9.7/9.8, S.77/78, Materialbegleitscheine im Anhang S. 135-138.

### 3.9.3 Monitoring der Asparaginase-Aktivität

Fünf Tage nach Applikation von nativer Coli-Asparaginase, 2, 7 und 14 Tage nach Applikation von PEG-Asparaginase bzw. 48 Stunden nach Applikation von Erwinia-Asparaginase erfolgt ein Monitoring der Asparaginase-Aktivität im Serum. Die Bestimmung der Asparaginase-Aktivität ist obligat, da bei einem substantiellen Teil der Patienten eine stille Inaktivierung bzw. Früheliminierung erfolgt, die vermutlich mit einer weitgehenden Unwirksamkeit des Präparates gleichzusetzen ist. Auch nach Erwinia-Asparaginase i.m. ist ein Monitoring der Aktivität wesentlich, da zur Dauer der Aktivität nach dieser Applikationsform noch keine Daten existieren und zur Gewährleistung eines vergleichbaren pharmakologischen Effektes möglicherweise eine Anpassung der Dosis oder der Applikationsfrequenz erforderlich ist.

Die Proben zur Bestimmung der Asparaginase-Aktivität werden an des pharmakologische Labor der Universitäts-Kinderklinik Münster (Prof. J. Boos) gesandt. Parallel dazu ist eine Evaluierung des Kits zur Bestimmung von Asparaginase-Aktivität der Firma medac an ausgewählten Zentren geplant.

## 3.10 Zusammenfassende Begründung, Risiko/Nutzenabwägung

Das vorliegende Protokoll ALL-REZ BFM 2002 stellt eine Anleitung zur Durchführung einer Therapieoptimierungsprüfung dar. Basis dazu ist eine in konsekutiven Studien erarbeitete Standardtherapie, die eine Behandlung mit im internationalen Vergleich guten Ergebnissen unter Gewährleistung einer umfangreichen krankheitsspezifischen Diagnostik, einer anspruchsvollen Qualitätskontrolle und einen für den Patienten hohen Sicherheitsstandard darstellt. Das Behandlungskonzept wird damit den Ansprüchen einer „evidenzbasierten Therapie“ gerecht.

Das Rezidiv einer ALL stellt prinzipiell eine prognostisch ungünstige Situation dar. Betroffene Patienten haben mit einer Langzeitheilungschance von ca. 35% zu rechnen. Bei dem größeren Teil der ungünstigen Ereignisse handelt es sich um Folgerezidive, die in einem Zeitraum bis zu 6 Jahren nach Rezidivdiagnose auftreten können. Bei der insgesamt intensiven und toxischen Therapie, insbesondere aber auch bei der für einen Teil der Patienten notwendigen allogenen SZT, können auch therapiebedingte Todesfälle auftreten. Nach der erneuten und intensivierten Chemotherapie können späte Organschädigungen und in seltenen Fällen Zweitmalignome auftreten. Insbesondere nach SZT ist mit z.T. erheblichen Spätfolgen, häufig einhergehend mit einer chronischen Graft-versus-host Reaktion zu rechnen.

Eine Intensivierung der Therapie erscheint vor diesem Hintergrund für prognostisch ungünstige Gruppen gerechtfertigt. Die Dauer der Patientenrekrutierung wird für 4 Jahre veranschlagt. Eine Weiterbeobachtung für mindestens weitere 5 Jahre ist notwendig, um den Zeitraum der häufigen Folgeereignisse zu erfassen. Spätfolgen werden im Rahmen von extra hierzu konzipierten Studien für einen darüber hinaus gehenden Zeitraum erfasst.

Die Ergebnisse der Studie haben direkten Einfluß auf die weitere Behandlung von Kindern mit ALL-Rezidiv. Erfolgreich durchgeführte Studien der ALL-REZ BFM Gruppe werden in vielen Ländern, die nicht an der Studie beteiligt sind, als Standardtherapie übernommen. Die beratende Funktion der Studienzentrale geht insofern weit über das für die Hauptstudien relevante Gebiet hinaus.

- **Protokoll II-IDA versus R-Blöcke**

Der Zweig A mit Protokoll II-IDA ist der Ansatz zu einer Therapieoptimierung gegenüber dem Standard-Zweig B mit R-Blöcken zur Konsolidierung der erreichten Remission. Ziel ist die Optimierung der antileukämischen Effektivität und die Reduktion der Organtoxizität (s. Kapitel 3.2., S. 25). Zudem ist durch den geringeren Bedarf an Hospitalisierung mit Protokoll II-IDA eine signifikante Kostensparnis zu erwarten. Das Protokoll ist besser steuerbar, als die bisher eingesetzten Therapieblöcke. Das Risiko des neuen Zweigs mit Protokoll II-IDA für eine erhöhte Toxizität ist daher als gering einzuschätzen. Mit einem vergleichbaren Protokoll liegen umfangreiche Erfahrungen im Rahmen der ALL-Primärtherapie und inzwischen auch der Rezidivtherapie vor.

- **Stratifizierung gemäß dem MRD-Befund nach dem zweiten Therapieelement**

Das MRD-Monitoring erlaubt bei Patienten der S2-Gruppe eine Selektion der Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko gegenüber solchen mit einem geringen Rezidivrisiko. Dadurch läßt sich eine SZT-Indikation klar stellen. Sie obliegt nicht mehr der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes, der Familien und den lokalen Interessen der behandelnden Zentren. Dies ist als eindeutiger Vorteil für die Patienten zu werten. Die Gefahr, daß ein Patient mit guter Prognose durch Transplantation zu intensiv behandelt wird oder, daß einem Patienten mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit die notwendige intensivierete remissionserhaltende Therapie in Form der allogenen SZT vorenthalten wird, wird durch Stratifizierung gemäß dem MRD-Befund nach dem 2. Therapieelement deutlich geringer. Tabelle 6 (S. 29) belegt zwar, daß nach dem MRD-Kriterium für mehr Patienten, als bei früheren Studien eine Transplantations-Indikation gestellt wird. Diese Tatsache korrespondiert aber auch mit den nach wie vor unbefriedigenden Ergebnissen der gesamten S2 Gruppe mit einem pEFS von 35-40%, bei der sich bis jetzt das Auftreten von Folgerezidiven individueller Patienten nicht sicher voraussagen ließ.

Deshalb ist der Einsatz von MRD als Stratifizierungskriterium in dieser Patientengruppe aus ethischen Gesichtspunkten bei dem jetzigen Kenntnisstand notwendig. Ein Standard-Arm bzw. eine randomisierte Einführung dieses Kriteriums macht in diesem Fall keinen Sinn, da historisch kein standardisiertes Vorgehen gegeben war. Statistische Interferenzen mit der Hauptstudienfrage müssen aus diesen Gründen in Kauf genommen werden. Ein günstiger Effekt hinsichtlich des EFS dieser Gruppe läßt sich im historischen Vergleich ermitteln.

- **Verkürzung der therapiefreien Intervalle**

Durch die Vorgabe von kürzeren Intervallen zwischen den Blöcken wird im Design dieses Protokolls eine Intensivierung der Induktionstherapie umgesetzt, die schon in der Studie ALL-REZ BFM 96 Ziel war, die aber aus Gründen der Stationsroutine nicht immer protokollgemäß verwirklicht wurde. Insofern stellt diese Modifikation des Protokolls eine Standardisierung des Vorgehens dar. Es wird vermieden, daß ein Fortsetzen der Therapie aus nicht medizinischen Gründen aufgeschoben wird. Eine Verdichtung der initialen Therapie kann prinzipiell mit einer erhöhten Toxizität einhergehen. Die im Protokoll vorgegebenen Steuerungsregeln dienen dazu, unkalkulierbare Risiken zu vermeiden. In Anbetracht der bisherigen Erfolge und der publizierten Daten sollte der Patient jedoch durch eine möglicherweise bessere Remissionsrate und ein besseres EFS von dieser Intensivierung profitieren, wodurch das Risiko einer höheren Toxizität gerechtfertigt erscheint.

Die Effektivität der Therapieverdichtung kann im historischen Vergleich an dem ersten Endpunkt, der Remissionsrate, eingeschätzt werden.

- **Anpassung der Induktionstherapie für die Gruppe S4**

Die Induktionstherapie der S4-Gruppe mit den Blöcken F1 und F2 wurde bereits in den Studien ALL-REZ BFM 85 und 87 durchgeführt. Die Toxizität dieser Therapie ist somit bekannt und kalkulierbar. In historischen Kontrollen konnte ein Vorteil dieser Induktion gegenüber der Induktion mit I- und S-Blöcken der Studie ALL-REZ BFM 96 belegt werden. Insbesondere die Hoffnung, daß sich die Rate an Induktionstodesfällen senken lassen könne, wurde nicht erfüllt. Für die Patienten besteht mit der Induktion durch F-Blöcke somit ein Nutzen mit einem geringen Risiko. Darüber hinaus ergibt sich der Vorteil eines einheitlichen Designs für alle Strategieguppen.

- **Vereinheitlichung der Asparaginase-Therapie**

Die genaue Festlegung der Asparaginase-Therapie dient ebenfalls der Vereinheitlichung gegenüber der uneinheitlichen Praxis in den Vorläufer-Studien. Das Risiko, durch stille Inaktivierung eine nicht wirksame Behandlung zu erhalten wird durch obligates Monitoring der Asparaginase-Aktivität minimiert. Endpunkte bei der Prüfung dieser Asparaginase-Therapie sind die Dauer der Asparaginase-Aktivität im Serum und das Auftreten von Medikamenten-Unverträglichkeit.

- **Modifikation der Dauertherapie**

Die Umstellung der Dauertherapie auf Mercaptopurin p.o. täglich und MTX p.o. wöchentlich stellt für die Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität während dieser langen Zeit dar. Diese Therapie ist aus der Erstbehandlung der ALL gut bekannt und wird in der Regel besser vertragen, darüber hinaus entfallen die Compliance-Probleme bei den 14-tägigen intravenösen Applikationen. Mit einer schlechteren Wirksamkeit ist nicht zu rechnen, da die Therapie nach Leukozyten- und Leberwerten gesteuert wird.

- **Autologe SZT bei Kindern mit prognostisch ungünstigem isolierten ZNS-Rezidiv**

Die Einführung der autologen SZT für Kinder mit prognostisch ungünstigem isoliertem ZNS-Rezidiv beruht auf neueren Erkenntnissen, die erlauben, eine Gruppe von Patienten mit sehr schlechter Prognose abzugrenzen. Da diese Patientengruppe nach alleiniger Chemotherapie ein EFS von < 20% zu erwarten hat, ist eine Intensivierung der Konsolidierungstherapie zwingend geboten. Dabei ist die antileukämische Effektivität der autologen SZT für dieses Kollektiv nur durch Angaben aus der Literatur gesichert. Eigene Erfahrungen der ALL-REZ BFM Gruppe sprechen gegen die Wirksamkeit einer allogenen SZT bei isoliert extramedullären Rezidiven. Die in diesem Protokoll vorgeschlagene Stratifizierung erlaubt ein einheitliches Vorgehen und definiert insbesondere auch eine Patientengruppe, für die sicherlich keine zusätzliche Intensivierung mit entsprechender zusätzlicher Toxizität indiziert ist.

- **Therapiemodifikation für Hoch-Risiko Patienten im Studienverlauf**

Mögliche Therapiemodifikationen für Patienten mit BCR-ABL positiven Leukämien oder der S4 Gruppe finden bei den Studienzielen Erwähnung, um eine enge Rücksprache mit der Studienleitung zu gewährleisten. Entsprechende Modifikationen werden den zuständigen Gremien rechtzeitig angezeigt. Sie werden durch eigene Protokolle mit gesonderten Ethik-Voten beantragt und sind nicht Bestandteil dieses Protokolls.

- **Studienrelevante Verlaufsdagnostik**

Die Remissionskontrolle durch Knochenmarkpunktionen zu Beginn der Blöcke im Rahmen der Induktions- und Konsolidierungstherapie wurde in Vorläuferstudien uneinheitlich gehandhabt. Obligat im Protokoll vorgeschrieben waren Punktionen nur bis zum Erreichen einer zytologischen Remission. In dem vorliegenden Protokoll sind einheitlich Knochenmarkpunktionen bis zu Beginn des ersten R1-Blocks nach Protokoll II-IDA (Zweig A) bzw. des zweiten R1-Blocks (Zweig B) vorgesehen. Diese Punktionen erlauben eine zytologische Remissionskontrolle für alle Patienten. Beginnende Rezidive vor einer geplanten SZT können so systematisch erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Die zu diesen Zeitpunkten durchgeführten MRD-Untersuchungen erlauben eine direkte Beurteilung der antileukämischen Wirksamkeit eingesetzter Therapieelemente. Sie können als erster Endpunkt der randomisierten Hauptfrage der Studie herangezogen werden. Gleichzeitig können weitere Zeitpunkte hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz beurteilt und in späteren Studien berücksichtigt werden. Der di-

rekte Nutzen für den Patienten beschränkt sich auf die zytologische Remissionskontrolle. Die MRD-Daten dieser zusätzlichen Punktions-Zeitpunkte werden nicht mitgeteilt, sondern prospektiv evaluiert. Die Knochenmarkpunktion erfolgt im Rahmen der für die protokollgemäße Lumbalpunktion zu jedem Blockbeginn notwendigen Sedierung bzw. Narkose. Je nach den lokalen Gepflogenheiten kann die Knochenmarkpunktion eine zusätzliche oder vertiefte Sedierung/Narkose erfordern. Mit einem mäßigen, meist nicht behandlungsbedürftigen Punktionsschmerz muß ggf. gerechnet werden.

## 4 STUDIENPLAN

### 4.1 Studiencharakteristik

Die Studie ALL-REZ BFM 2002 stellt eine Therapieoptimierungsprüfung dar. Die Hauptfrage der remissionserhaltenden Wirkung einer kontinuierlichen (Zweig A, Prüfgruppe) gegenüber einer diskontinuierlichen Konsolidierungs-Chemotherapie (Zweig B, Kontrollgruppe) wird in Form einer prospektiven offen randomisierten Prüfung beantwortet. Die Randomisierung erfolgt in Blöcken - und getrennt nach Strategie-Gruppen, so daß Imbalancen zwischen den Untergruppen vermieden werden.

Daneben werden folgende Fragen im Vergleich zu historischen Kontroll-Gruppen der Studien ALL-REZ BFM 83-90 beantwortet: Verbesserung des EFS in der Gruppe S2 mit Knochenmarkbeteiligung durch Stratifizierung der weiteren Konsolidierungstherapie mit SZT oder Chemotherapie gemäß dem MRD-Befund nach dem zweiten Induktions-Element; Verbesserung der Remissionsrate in allen Gruppen durch Vereinheitlichung der Induktionstherapie durch Vorgabe kürzerer therapiefreier Intervalle unter Beachtung der Steuerungsregeln sowie durch Angleichung der Induktion für die Gruppe S4.

Weitere Modifikationen gegenüber der Vorläuferstudie ALL-REZ BFM 96 dienen der Vereinheitlichung der Therapie sowie der leichteren Durchführung: Einheitlich festgelegtes Vorgehen bei dem Einsatz von L-Asparaginase, Umstellung der Dauertherapie.

### 4.2 Studienorganisation

An der Studie sind knapp 100 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt. Die Zahl der eingebrachten Patienten pro Zentrum und Jahr reicht abhängig von der Zentrumsgröße von < 1 bis maximal 5. 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.142.

Aus Erfahrungen der früheren Studien kann angenommen werden, daß so gut wie alle Kinder mit ALL-Rezidiv aus Deutschland und Österreich in die Studie eingeschlossen werden können. Von den beteiligten Schweizer Zentren werden alle im jeweiligen Zentrum behandelten Patienten eingebracht. Die Compliance zu den randomisierten Fragestellungen der Vorläuferstudien lag über 80%, womit auch in dieser Studie gerechnet werden kann.

Bis zum Beginn der Förderung und der Hauptstudie erfolgte seit Januar 2002 eine Pilotisierung des Konzepts, um eine Durchführbarkeit belegen und um logistische Probleme erkennen und beheben zu können. Um die erforderliche Fallzahl zu erreichen, ist eine Rekrutierungsphase von 4 Jahren zu erwarten. Ein Zwischenbericht mit vollständigen Daten zur Toxizität, zur Remissionsrate und mit präliminären Ergebnissen zum EFS kann ca. 6 Monate nach Ende der Rekrutierungsphase erfolgen. Ein endgültige Auswertung des ereignisfreien und absoluten Überlebens sowie erste Daten zu Spätfolgen kann ca. 5 Jahre nach Beendigung der Rekrutierung erfolgen.

### 4.3 Ein- und Ausschlußkriterien

Alle Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Rezidiv einer non-B-ALL bzw. einem non-B-NHL und gesicherter Diagnose durch eine zytologische Untersuchung werden grundsätzlich in die Studie aufgenommen. Sie sind von den teilnehmenden Kliniken der Studie zuzuführen und der Studienzentrale zu melden, sofern die Einwilligung des Patienten und/oder der Sorgeberechtigten vorliegt und der Therapiebeginn innerhalb der Laufzeit der Studie liegt. Die Art der Erstbehandlung spielt keine Rolle für die Aufnahme der Patienten in die Studie, ihre Bedeutung als möglicher Einflußfaktor soll jedoch untersucht werden.

Studienpatienten sind alle der Studienleitung gemeldeten und in die Studie aufgenommenen Patienten. Protokollpatienten sind diejenigen Studienpatienten, bei denen keiner der unten genannten Gründe für einen Ausschluß vorliegt oder eintritt.

Als Beobachtungspatienten werden die Studienpatienten geführt, die keine Protokollpatienten sind, das heißt, bei denen mindestens einer der folgenden Ausschlußgründe besteht oder während der Behandlung bekannt wird. Sie werden gegebenenfalls gesondert ausgewertet.

Auszuschließen sind Patienten,

- die zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs das 18. Lebensjahr vollendet haben,
- bei denen eine Therapie mit kurativem Ansatz von ihnen selbst bzw. ihren Sorgeberechtigten abgelehnt wird,
- bei denen eine Schwangerschaft besteht,
- die einen Säugling stillen,
- bei denen wesentliche Bestandteile der Rezidivbehandlung von ihnen selbst bzw. ihren Sorgeberechtigten abgelehnt werden oder aus medizinisch nicht gerechtfertigten Gründen entfallen,
- die die Einwilligung zur Datenweitergabe verweigern,
- bei denen gleichzeitig eine schwere Grundkrankheit besteht, aufgrund der die protokollgemäße Therapie nicht durchführbar ist (z.B. Fehlbildungssyndrome, Herzfehler, Stoffwechselerkrankungen).

Patienten mit Systemerkrankungen wie Morbus Down, Mukoviszidose oder Diabetes mellitus werden in die Studie aufgenommen. Wegen zu erwartender erhöhter Toxizität sollte jedoch nach Rücksprache mit der Studienzentrale eine Dosisreduktion erfolgen.

Patienten mit Folge rezidiven oder Rezidiv nach SZT werden ebenfalls der Studie gemeldet. Von der Studienzentrale werden Therapieempfehlungen auch für dieses Patientenkollektiv erarbeitet.

#### **4.4 Dauer der Studienteilnahme**

Die reguläre Dauer der Studienteilnahme erstreckt sich auf die intensive Therapiephase, die Dauertherapie und eine Nachbeobachtung bis 5 Jahre nach Rezidivdiagnose. Um auch seltene späte Folgeereignisse erfassen zu können erfolgt ein Daten-Recall auch nach Ablauf der regulären Studienteilnahme. Relevante Spätfolgen werden von der Studienzentrale nicht systematisch erfasst, werden bei Meldung aber registriert und hinsichtlich des weiteren Therapiedesigns reflektiert.

Ein Ausscheiden aus der Studie erfolgt bei Nonresponse, Folge rezidiv oder Therapietod sowie bei einem signifikanten Abweichen von der Protokolltherapie ohne medizinische Gründe. Eine medizinisch begründete Abweichung ist kein Kriterium zum Ausscheiden aus der Studie. Vielmehr wird eine solche Abweichung registriert und zur Beurteilung der Studien-Durchführbarkeit herangezogen.

Die Studienzentrale bietet eine Beratung für die weitere Behandlung nach Nonresponse an.

Auch nach Ausscheiden aus der Studie erfolgt eine weitere Beobachtung des Patienten und insbesondere die Meldung des Todesfalls zur Beurteilung des absoluten Überlebens.

#### **4.5 Vorgehen nach Folge rezidiv**

Patienten mit Folge rezidiv können erneut gemeldet werden. Die Studienzentrale bietet eine Einschätzung der individuellen Prognose und eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen an. Für einen Teil der Patienten kann auch bei zweitem Rezidiv ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden.

## 4.6 Registrierung und Randomisation

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 inklusive eine Einwilligung zur Randomisation vorliegt, werden mit dem Meldebogen (s. Anhang, S. 126) der Studienzentrale gemeldet. Auf diesem Formblatt werden die erforderlichen klinischen Angaben vollständig dokumentiert, die zu einer Zuordnung in die Strategiegruppen erforderlich sind, sowie die Einwilligung oder Ablehnung der Erziehungsberechtigten in die Randomisation. Erst nach Erhalt der Einwilligung der Erziehungsberechtigten erfolgt durch die Studienzentrale eine Randomisierung. Das Ergebnis wird dem Prüfzentrum mit einer Zusammenfassung der gemeldeten Risikoparameter, einer Zuordnung in die Strategiegruppen und einer Stellungnahme zur Transplantationsindikation zugesandt.

Die Meldung des Patienten muß innerhalb von 14 Tagen nach Rezidivdiagnose erfolgt sein. Die Mitteilung des Randomisierungsergebnisses erfolgt innerhalb eines Arbeitstages.

## 4.7 Definition der Risikogruppen

Die Risikogruppen S1 bis S4 werden gemäß der Definition der Studien ALL-REZ BFM 95/96 eingeteilt (Tabelle 8). Parameter für diese Einteilung sind der Zeitpunkt (Tabelle 9) und der Ort (Tabelle 10) des Rezidivs sowie der Immunphänotyp.

**Tabelle 8: 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	<b>S2</b>	<b>S4</b>	<b>S4</b>	<b>S2</b>	<b>S4</b>	<b>S4</b>
früh	<b>S2</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S2</b>	<b>S4</b>	<b>S4</b>
spät	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S2</b>	<b>S1</b>	<b>S4</b>	<b>S4</b>

**Tabelle 9: 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 10: 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	

#### **4.7.1 Therapiegruppe S1**

Der Therapiegruppe S1 werden alle Patienten mit späten isoliert extramedullären Rezidiven zugeordnet. Diese haben mit einem EFS von über 0.75 die beste Prognose. Das Ziel der Studie für diese Patientengruppe ist die Bestätigung dieses günstigen Ergebnisses. Die Gruppe wird in die Randomisation von Protokoll II-IDA versus R-Blöcke einbezogen.

#### **4.7.2 Therapiegruppe S2**

Zur Therapiegruppe S2 gehören Patienten mit sehr frühen oder frühen isoliert extramedullären Rezidiven, sowie späten non-T-Knochenmarkrezidiven und Patienten mit kombinierten, frühen oder späten non-T-Rezidiven. Das EFS dieser Gruppe beträgt etwa 0.45 nach 5 Jahren. In dieser Gruppe soll eine Verbesserung der Prognose durch eine höhere initiale Therapiedichte und eine differenzierte Indikation zur allogenen SZT durch MRD-Monitoring erreicht werden, sowie eine Überprüfung der Remissionsqualität im Rahmen der Randomisationsfrage durch MRD. Kinder mit isoliertem ZNS-Rezidiv werden gemäß einer spezifischen Risikogruppierung in einen Therapiearm mit Chemo/Radiotherapie und einen Arm mit autologer SZT stratifiziert. Die in der Studie 95/96 eingeführten Reinduktionspulse während der Dauertherapie werden beibehalten.

#### **4.7.3 Therapiegruppe S3**

In die Therapiegruppe S3 gehören alle Patienten mit frühen, isolierten non-T Knochenmarkrezidiven (EFS 0.25). Bei 80% der Kinder läßt sich erneut eine Remission erreichen, die nach alleiniger Chemotherapie im Median nur 8 Monate dauert. Deshalb ist hier das Erreichen einer Remission und eines transplantationsfähigen Zustandes vordringlich. Die Remissionsrate und - Qualität vor SZT soll durch eine dichte Induktionstherapie erreicht werden. Durch Randomisation soll die für Remissionsrate, Remissionsqualität vor SZT und EFS bessere Strategie ermittelt werden. Die Stammzelltransplantation ist früh vorgesehen, das heißt i.d.R. nach dem dritten R-Block in Zweig B bzw. nach Ende von Protokoll II-IDA in Zweig A.

#### **4.7.4 Therapiegruppe S4**

Patienten mit sehr frühen kombinierten oder isolierten Knochenmarkrezidiven, sowie alle Patienten mit Knochenmarkrezidiven einer T-ALL gehören zur Therapiegruppe S4. Sie erreichen bisher nur in 50 - 60% der Fälle eine Remission mit einer medianen Remissionsdauer von 3 Monaten nach alleiniger Chemotherapie. Die Induktionsbehandlung sowie die Randomisation der Konsolidierungsphase erfolgt analog zu den anderen Gruppen. Ist kein Ansprechen auf die Therapie zu erkennen, so soll den Kindern eine entscheidende Verschlechterung ihrer Lebensqualität durch eine unwirksame Intensivbehandlung erspart werden. Bei Erreichen einer Remission soll wie in Therapiegruppe S3 zügig eine SZT durchgeführt werden. Bei Ausbleiben einer Verbesserung der Ergebnisse im Verlauf können Patienten dieser Gruppe nach Rücksprache mit der Studienzentrale experimentellen Therapiestrategien zugeführt werden.

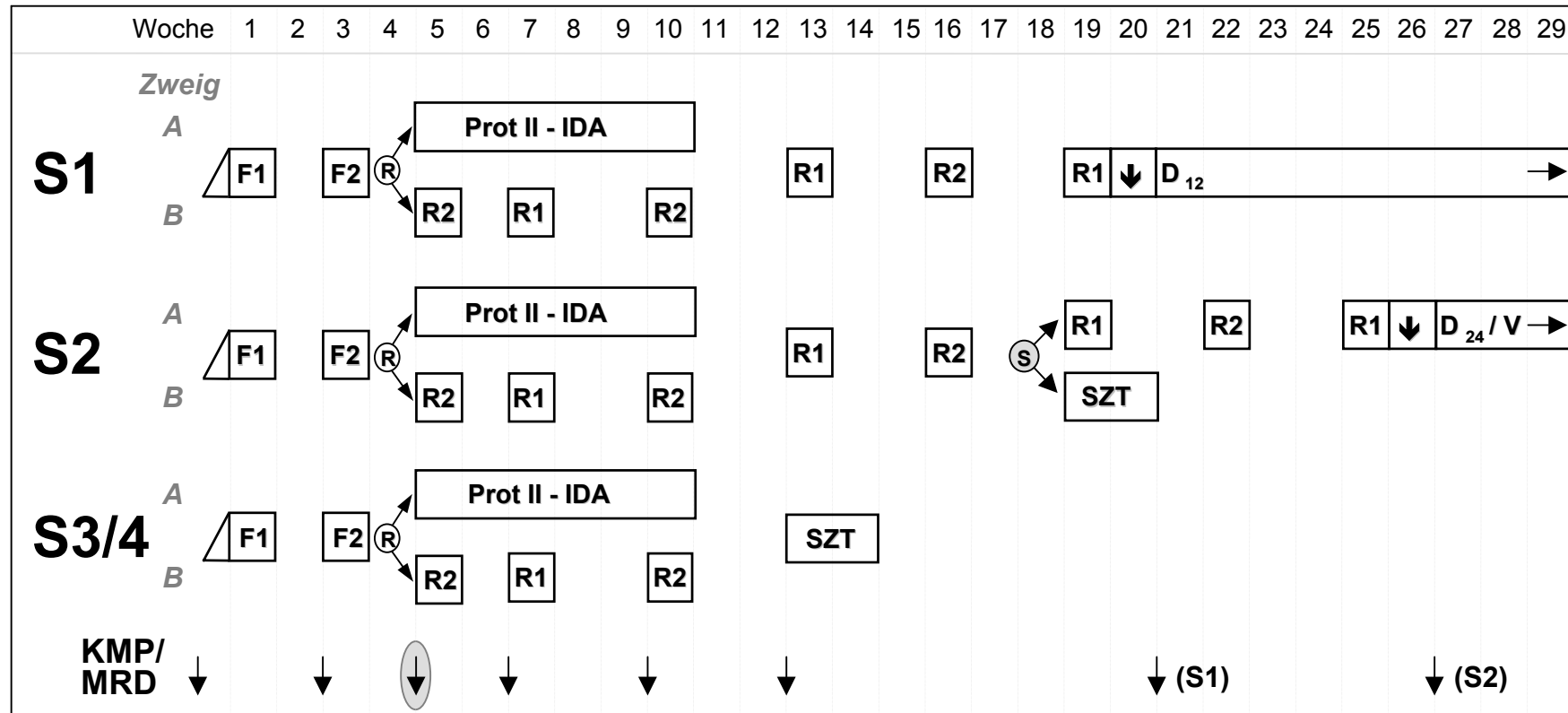
### **4.8 Therapieplan**

Der Therapieplan für die vier strategischen Gruppen ist auf Seite 42 graphisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind Richtwerte, die nach Möglichkeit einzuhalten sind. Verlängerungen der Therapieintervalle zwischen den Blöcken F1, F2 und den ersten R-Blöcken (R2 und R1) bzw. Protokoll II-IDA, sind nur aus klinischen Gründen anhand der entsprechenden Steuerungsregeln vorgesehen. Die Reihenfolge der R-Blöcke wird für alle Gruppen umgestellt.

Nach Eingang der Rezidivmeldung und einer Einwilligung der Patienten bzw. ihrer Eltern in die Randomisierung wird eine randomisierte Zuordnung in die Therapiearme mit R-Blöcken (B) oder Protokoll II-IDA (A) durchgeführt und der behandelnden Klinik mitgeteilt. Gleichzeitig wird ein Formblatt mit der zum Zeitpunkt der Meldung bestehenden individuellen Transplantationsindikation zugestellt.



# Therapieübersicht ALL - REZ BFM 2002



D12/D24, 12/24 Monate Dauertherapie; ®, Randomisierung; ©, Stratifizierung; V, VP16-Reinduktionspulse; ↓, lokale Strahlentherapie; ⬇, KMP-Zeitpunkt für die Postremissions-Stratifizierung in S2; SZT, Stammzelltransplantation; KMP, Knochenmarkpunktion; MRD, minimal residual disease; Chemotherapieblöcke: F1, F2, R2, R1, Protokoll II-IDA.

#### 4.8.2 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 4.10 (S. 46). Die weitere Therapie erfolgt je nach Ergebnis der Randomisation mit Protokoll II-IDA und 3 weiteren Blöcken R1/2/1 oder mit 6 R-Blöcken beginnend mit R2. Es schließt sich eine spezifische Lokaltherapie an, die gemäß den in Kapitel 4.10 (S. 46) 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.

#### 4.8.3 Therapieplan für Gruppe S2

Auf die zytoreduktive Vorphase mit Dexamethason folgen die Induktionsblöcke F1 und F2. Die weitere Therapie erfolgt je nach Ergebnis der Randomisation mit Protokoll II-IDA und 5 weiteren Blöcken beginnend mit R1 (Zweig A) bzw. mit 8 R-Blöcken beginnend mit R2 (Zweig B). Zu achten ist auf eine stringente Durchführung der ersten 4 Therapieblöcke bzw. des ersten Teils von Protokoll II-IDA. Bei extramedullärer Manifestation schließt sich eine spezifische Lokaltherapie an, die gemäß den in Kapitel 4.10 (S. 46) aufgeführten Richtlinien erfolgt. Alle Kinder mit isoliertem oder kombiniertem Knochenmarkrezidiv erhalten eine präventive ZNS-Bestrahlung in altersabhängiger Dosierung (s. Kapitel 4.9 (S. 44)). Anschließend wird eine remissionserhaltende Dauertherapie für 24 Monate mit VP16-Reinduktionspulsen durchgeführt. Die Dauertherapie erfolgt mit wöchentlich oral verabreichtem MTX und täglich verabreichtem 6-MP.

Für Kinder der Gruppe S2 mit Knochenmarkbeteiligung ist zügig zu klären, ob ein HLA-identisches Geschwister als Stammzell-Spender zur Verfügung steht. In dieser Gruppe ist 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 klonspezifischen Sonden aus dem Material der Rezidivdiagnose etwa 1 - 3 Wochen nach Beginn des ersten R-Blocks bzw. des Protokoll II-IDA zu rechnen. Bei Nachweis von MRD oberhalb des Schwellenwertes von  $10^{-3}$  besteht die Indikation für eine Stammzelltransplantation auch von einem ( $\geq 9/10$ ) HLA-identischen verwandten oder unverwandten Spender. Die Fremdspendersuche sollte gut vorbereitet sein und gleich nach Erhalt eines positiven MRD-Befundes eingeleitet werden. Dabei ist eine Rücksprache mit dem zugehörigen Transplantations-Zentrum sowie mit der Studienzentrale des Transplantationsprotokolls ALL SZT-BFM 2003 bzw. den in Kapitel 4.11.4 (S. 48) aufgeführten Ansprechpartnern anzuraten. Eine Transplantation kann bei stringenter Suche nach 5 R-Blöcken bzw. 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 herkömmlichen Kriterien (S2A-D) durch die ALL-REZ BFM Studienzentrale.

Kinder mit isolierten ZNS-Rezidiven der Gruppe S2 werden nach den in Kapitel 3.8.2 (S. 31) Kriterien subklassifiziert. Bei Vorliegen der Standard-Risiko-Kriterien erfolgt eine Chemo/Radiotherapie mit anschließender Dauertherapie unter Berücksichtigung der spezifischen Lokaltherapie. Bei Vorliegen der Hochrisiko-Kriterien wird die Durchführung einer autologen SZT gemäß einer gesonderten Therapieempfehlung in Anlehnung an das assoziierte Protokoll für autologe SZT (Schmid *et al.*, 1996) empfohlen. Dazu ist eine frühzeitige Rücksprache mit dem zugehörigen Transplantations-Zentrum und der Studienzentrale erforderlich. Bei in ausreichender Menge eingesandtem Diagnosematerial und Berücksichtigung der klonspezifischen Sonden aus dem Erstdiagnose-Material kann ein MRD-Monitoring erfolgen und insbesondere die Leukämie-Freiheit des autologen Transplantats beurteilt werden.

#### 4.8.4 Therapieplan für Gruppe S3

Auf die zytoreduktive Vorphase mit Dexamethason folgen die Induktionsblöcke F1 und F2. Die weitere Therapie erfolgt je nach Ergebnis der Randomisation mit Protokoll II-IDA bzw. mit 3 R-Blöcken

beginnend mit R2. Zu achten ist auf eine stringente Durchführung der ersten 4 Therapieblöcke bzw. des ersten Teils von Protokoll II-IDA.

Es besteht die obligatorische Indikation für eine SZT. Die Suche nach einem Stammzell-Spender sollte zügig durchgeführt werden. Nach Erreichen einer kompletten Remission sollte i.d.R. nach Protokoll II-IDA bzw. nach dem 3. R-Block transplantiert werden. Findet sich kein passender verwandter oder unverwandter Spender, 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 prognostisch ungünstige Aussage eines hoch positiven Befundes ( $> 10^{-3}$ ), so ist eine Veränderung des Protokolls im Verlauf der Studie für diese Patienten denkbar.

#### **4.8.5 Therapieplan für Gruppe S4**

Für die Gruppe S4 gelten die gleichen Richtlinien wie für die Gruppe S3. Ein wichtiges Ziel ist die Verbesserung der Remissionsrate durch Einführung der F-Blöcke. Gerade bei Patienten der Hochrisiko-Gruppen ist im Verlauf von einer hohen residuellen Leukämiezelllast auszugehen, so daß die anti-leukämische Wirksamkeit der randomisierten Therapieelemente gut beurteilbar ist. Sollte sich eine Verbesserung der Remissionsrate im Studienverlauf nicht abzeichnen, so ist für die Gruppe S4 die Prüfung experimenteller Induktionstherapien vorgesehen.

### **4.9 Strahlentherapie**

Bei der Rezidivbehandlung der ALL kommt der Bestrahlung des ZNS zur Verhinderung von Folgerezidiven große Bedeutung zu. Dies gilt nicht nur für Patienten mit ZNS-Rezidiv, sondern auch für alle Patienten mit isolierten oder kombinierten Knochenmarkrezidiven.

Nach den Ergebnissen der Studie ALL - REZ BFM 85 ist bei Kindern mit Knochenmarkrezidiv auch ohne nachweisbare Beteiligung des ZNS die Heilungschance signifikant größer, wenn das ZNS bestrahlt wurde (Bührer *et al.*, 1994).

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 bzw. der Strahlenbeauftragten Frau Dr. Albrecht erfolgen.

#### **4.9.1 Knochenmarkrezidive**

Kinder mit Knochenmarkrezidiv erhalten eine Bestrahlung des Hirnschädels und der oberen 3 Halssegmente mit 12 Gy. Beträgt die Vorbelastung mehr als 24 Gy (bei Kindern  $< 2$  Jahren 18 Gy), so sollte in Absprache mit der Studienleitung eine Intensivierung der intrathekalen Therapie anstelle der Strahlentherapie erwogen werden. Liegt die Bestrahlung im Rahmen der Frontline-Therapie weniger als 24 Monate zurück, so gilt dies schon für eine Vorbelastung von 18 Gy (bei Kindern  $< 2$  Jahren von 15 Gy).

#### **4.9.2 ZNS-Rezidive**

Patienten mit ZNS-Rezidiv erhalten eine Bestrahlung des Schädels und der oberen 3 Halssegmente mit 18 Gy. Es gibt keinen eindeutigen Beleg dafür, daß die craniospinale Bestrahlung der cranialen überlegen ist. Besonders bei isolierten ZNS-Rezidiven zeigt sich aber ein Trend zu Gunsten einer craniospinalen Bestrahlung. Eine craniospinale Bestrahlung ist daher zulässig.

Liegt die Vorbelastung über 18 Gy (bei Kindern < 2 Jahren über 15 Gy) ist die Dosis auf 15 Gy zu reduzieren. Bei einem Intervall von weniger als 24 Monaten zur 1. Bestrahlungsserie, sollte bereits bei einer Vorbelastung von mehr als 15 Gy (bei Kindern < 2 Jahren von mehr als 12 Gy) die Dosis auf 15 Gy reduziert werden.

#### **4.9.3 Testikuläre Rezidive**

Bei klinisch unilateralem Befall soll im Rahmen einer Orchiektomie der kontralaterale Hoden biopsiert werden. Ist dort bioptisch kein Befall nachzuweisen, erfolgt eine lokale Bestrahlung mit 15 Gy. Nach dieser Dosis kann noch mit einer ausreichenden endokrinen Restfunktion zum spontanen Eintritt in die Pubertät gerechnet werden. Ist die Histologie positiv oder fehlt die bioptische Sicherung, so soll der klinisch unauffällige Hoden wie bisher mit 18 Gy bestrahlt werden. Wird ein klinisch befallener Hoden nicht entfernt, so soll er mit 24 Gy bestrahlt werden. Nach dieser Dosis ist mit einer Atrophie der bestrahlten Hoden und einer fehlenden endokrinen Funktion zu rechnen.

Eine rein sonografisch dargestellte testikuläre Infiltration ohne klinische Vergrößerung muß bioptisch gesichert werden und wird wie ein klinisch nicht befallener Hoden rein nach dem bioptischen Befund behandelt.

#### **4.9.4 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.

Die Richtlinien für die Bestrahlungstherapie wurden von Frau Dr. Albrecht zusammengestellt. Bei speziellen Fragen wenden Sie sich bitte an sie:

Frau OA Dr. M. Albrecht  
Klinikum im Friedrichshain  
Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie  
Standort Moabit-Turmstraße  
Turmstr. 21, D – 10559 Berlin  
Telefon: +49 (0)30 / 3976 – 3611  
Telefax: +49 (0)30 / 3976 – 3609  
e-mail: u.ruehl@khf.de

## 4.10 Weitere Lokaltherapie

### 4.10.1 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 des Therapiezweiges 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.

Die Dosierung der intrathekalen Dreifachtherapie erfolgt altersabhängig (Kapitel 5.2, S. 51)

### 4.10.2 Orchiektomie

Die Orchiektomie ist die Lokaltherapie 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 4.9.3 beschriebenen Kriterien.

## 4.11 Stammzelltransplantation

Die allogenen Stammzelltransplantationen (SZT) bei Patienten der Studie ALL-REZ BFM 2002 mit Transplantationsindikation erfolgen gemäß dem Protokoll ALL SZT-BFM 2003. 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. Nach der zurückliegenden sehr heterogenen und zentrumsspezifischen Herangehensweise bei Indikation und Durchführung der allogenen SZT ist nun eine einheitliche Behandlung und damit eine Auswertbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

### 4.11.1 Definitionen der Stammzell-Spender-Typen

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

- 1) HLA-genidente Geschwister: **Matched Sibling Donor = MSD**
- 2) Verwandte oder unverwandte SZ-Spender, die in 10/10 (HLA Matched Family/Unrelated Donor) oder 9/10 (1 Antigen Mismatched Family/Unrelated Donor) HLA-Merkmalen mit dem Empfänger übereinstimmen: **Matched Donor = MD**
- 3) 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 MSD und MD bevorzugt Knochenmark, bei MMD periphere Stammzellen) und die
- Verfügbarkeit

als Auswahlkriterien hinzugezogen.

#### **4.11.2 Indikationen**

Eine schematische Übersicht der mit der Studienkommission und der Päd-AG-KBT abgestimmten Indikationen unterschiedlicher Transplantationsformen in den einzelnen Risikogruppen findet sich in Tabelle 11.

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 (MSD) anzusehen, gefolgt von Spendern der Gruppe 2 (MD). Läßt sich innerhalb von 2-3 Monaten kein passender Spender finden, so besteht die Option, eine Transplantation von einem Spender der Gruppe 3 (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 2003 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 Beginn des ersten R-Blocks (Zweig B) bzw. des Protokoll II-IDA (Zweig A) zu rechnen. Eine Transplantation vom unverwandten Spender in der S2 Gruppe kann bei stringenter Suche somit i.d.R. erst nach 5 R-Blöcken bzw. nach 2 R-Blöcken nach Abschluß des Protokoll II-IDA durchgeführt werden. Für Patienten mit MRD-Nachweis  $\geq 10^{-3}$  der Gruppe S2 kommen als unverwandte Spender nur solche der Gruppe 1 (MSD) und 2 (MD) in Frage. Findet sich kein passender MSD oder MD, so erhält der Patient die protokollgemäße Chemo/Radio- und Dauertherapie. Steht keine MRD-Diagnostik zur Stratifizierung zur Verfügung, so wird die Transplantationsindikation nach den herkömmlichen Kriterien gestellt.

Patienten der Gruppe S2 mit isoliertem ZNS-Befall und Hochrisiko-Kriterien (s. Kapitel 3.8.2, S.31) erhalten eine autologe SZT.

#### **4.11.3 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.

Tabelle 11: Transplantationsindikation der einzelnen Risikogruppen

Subgruppe*	S1	S2							S3/S4
		MRD					ZNS		
		<10 <sup>-3</sup>		n.d.		≥10 <sup>-3</sup>	SR	HR	
	A	B/C	A	B/C	A/B/C				
MSD-SZT	-	-	+	+	+	+	-	-	+
MD-SZT	-	-	-	-	+	+	-	-	+
MMD-SZT	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Autologe SZT	-	-	-	-	-	-	-	+	-

**Legende:** MSD, matched sibling donor (Gruppe 1); MD, matched (≥ 9/10 AG) family/unrelated donor (Gruppe 2); MMD, mismatched (< 9/10 AG) family/unrelated donor (Gruppe 3); MRD, minimal residual disease; ZNS-HR, isoliertes ZNS-Rezidiv Hochrisiko; ZNS-SR, isoliertes ZNS-Rezidiv Standardrisiko.

\* Definition S2A-D Tabelle 3, S. 21; Definition ZNS-SR/HR Tabelle 7, S. 31

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.

Bei Bedarf bietet das Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika des Universitätsklinikums Düsseldorf im Rahmen einer Studie kostenlos eine hochauflösende HLA-C Typisierung an (Kontakt PD Dr. D. Dilloo, Tel: 0211 / 8116224 oder Dr. J. Enczmann, Tel: 0211 / 8118684).

#### 4.11.4 Transplantationsprotokoll

Die Stammzelltransplantationen erfolgen gemäß dem aktuellen der ALL-BFM und ALL-REZ BFM Studien assoziierten Protokoll ALL SZT-BFM 2003. 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 im Protokoll der ALL-REZ BFM Studie festgelegten Kriterien gestellt. Im Folgenden sind die Kontaktadressen der ALL SZT-BFM 2003 Studienzentrale und der Ansprechpartner für einzelne Transplantationsformen bei Kindern mit ALL in CR2 aufgeführt:

- ALL SZT-BFM 2003 Studienzentrale

Peters, Christina, Dr.  
 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](mailto:peters@ccri.univie.ac.at)

- Transplantationsbeauftragter der ALL-REZ BFM Studie

Klingebiel, Thomas, Prof. Dr. med.  
Universitäts-Kinderklinik, Hämatologie/Onkologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt  
Tel.: +43(0)69 / 6301 5094  
Telefax: +49 (0)69 / 6301 6700  
e-mail: tklingebiel@zki.uni-frankfurt.de

- Ansprechpartner für MD / MUD-SZT

Ebell, Wolfram, Dr.  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK  
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Knochenmarktransplantation, OHC  
Augustenburger Platz 1  
D-13353 Berlin  
Tel.: +49-30 - 450-566014  
Fax: +49-30 - 450-566919  
e-mail: wolfram.ebell@charite.de

- Ansprechpartner für MMD-SZT / haploidente SZT

Friedrich, Wilhelm, PD, Dr.  
Universitäts-Kinderklinik und Poliklinik  
Abteilung Pädiatrie II  
Prittwitzstraße 43  
D-89075 Ulm  
Tel.: +49-731-502-7726  
Fax: +49-731-502-6685  
e-mail: wilhelm.friedrich@medizin.uni-ulm.de

- Autologe Stammzelltransplantation

Henze, Günter, Prof. Dr. med. Dr. h.c.  
Kühl, Jörn, Dr. med.  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie, OHC  
Augustenburger Platz 1  
D-13353 Berlin  
Tel.: +49-30-450-566032  
Fax: +49-30-450-566906  
e-mail: guenter.henze@charite.de

#### **4.11.5 Dokumentation**

Die primär behandelnde Klinik erhält nach Meldung des Patienten mit der Zustellung des Randomisationsbescheides eine Zusammenfassung der bis zu diesem Zeitpunkt in der Studienzentrale vorliegenden klinischen Daten und eine Stellungnahme zu der Transplantationsindikation. Es erfolgt eine Rückmeldung über die bereits bekannten Spendermodalitäten und die Intention zur Durchführung einer SZT auf einem der ersten Stellungnahme beigelegten Formblatt. 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. Sobald der Patient in einem Transplantationszentrum zur SZT aufgenommen ist, erfolgt eine Meldung mit dem durch das Pädiatrische SZT-Register erstellten Dokumentationsbogen an die ALL-REZ BFM Studien-



zentrale, die die Daten an das Pädiatrische SZT-Register und die entsprechenden SZT-Koordinatoren weiterleitet. Die Studienzentrale schickt dem Transplantations-Zentrum eine Zusammenfassung der vorliegenden Patientendaten zu.

Zu Tag 100 nach SZT erfolgt eine Dokumentation des Therapieverlaufs durch das Transplantations-Zentrum an Hand des entsprechenden Stammzellregister-Dokumentationsbogens (Formularsatz Med A), der an die ALL-REZ BFM Studienzentrale gesandt wird. Diese gewährleistet den Datentransfer an das Pädiatrische SZT-Register und die entsprechenden Transplantations-Koordinatoren.

## **4.12 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 geplant und beginnt, sobald eine ausreichende Knochenmarkreserve erreicht ist. Sie besteht aus der abendlichen oralen Einnahme von 6-Mercaptopurin ( $50 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ ) und einer wöchentlichen Einnahme von Methotrexat ( $20 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ ). Die Therapie wird nach Leukozytenwerten gesteuert.

### **4.12.1 VP16-Reinduktionspulse**

In der Therapiegruppe S2 sind vier VP16-Reinduktionspulse geplant. Der erste Puls wird zu Beginn der sechsten Woche der Dauertherapie verabreicht. Der Abstand von Beginn eines Pulses zum Beginn des nächsten Pulses beträgt acht Wochen. Jeder Puls besteht aus einer 10-tägigen oralen Gabe von Etoposid  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/d}$ . Die Dauertherapie wird durch die Reinduktionspulse nicht unterbrochen.

## 5 THERAPIEELEMENTE

### 5.1 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<sup>2</sup> 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.

### 5.2 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 Therapiezweiges 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 12** 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 Plazierung 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 12, 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.

Nachfolgend sind die einzelnen Blockelemente mit den darin verwendeten Medikamenten und Dosierungen sowie die Applikationsabfolge in tabellarischer Übersicht dargestellt.

### 5.3 F1-Block

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag					
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m <sup>2</sup> /d	1	2	3	4	5	
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d	1					6
Methotrexat	MTX	36 h Infusion	1 g/m <sup>2</sup>	1					
Coli-Asparaginase	Coli-ASP*	6 h Infusion	10.000 U/m <sup>2</sup>				4		
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1					
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1					
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig	1					

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

### 5.4 F2-Block

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag				
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m <sup>2</sup> /d	1	2	3	4	5
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d	1				
Cytarabin	ARA-C	3 h Infusion	2 x 3 g/m <sup>2</sup> /d	1	2			
Coli-Asparaginase	Coli-ASP*	6 h Infusion	10.000 U/m <sup>2</sup>				4	
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig					5
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig					5
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig					5

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

## 5.5 R2-Block

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag					
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m <sup>2</sup> /d	1	2	3	4	5	
Thioguanin	6-TG	oral	100 mg/m <sup>2</sup> /d	1	2	3	4	5	
Vindesin	VDS	intravenös	3 mg/m <sup>2</sup> /d	1					
Methotrexat	MTX	36 h Infusion	1 g/m <sup>2</sup>	1					
Ifosfamid	IFO	1 h Infusion	400 mg/m <sup>2</sup> /d	1	2	3	4	5	
Daunorubicin	DNR	24 h Infusion	35 mg/m <sup>2</sup>					5	
Coli-Asparaginase Coli-ASP*		6 h Infusion	10.000 U/m <sup>2</sup>						6
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1					
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1					
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig	1					

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

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

## 5.6 R1-Block

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag					
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m <sup>2</sup> /d	1	2	3	4	5	
Mercaptopurin	6-MP	oral	100 mg/m <sup>2</sup> /d	1	2	3	4	5	
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d	1					6
Methotrexat	MTX	36 h Infusion	1 g/m <sup>2</sup>	1					
Cytarabin	ARA-C	3 h Infusion	2 x 2 g/m <sup>2</sup>					5	
Coli-Asparaginase Coli-ASP*		6 h Infusion	10.000 U/m <sup>2</sup>						6
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1					
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1					
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig	1					

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

### 5.7 Protokoll II-IDA

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag																					
Dexamethason	DEXA	oral	6 mg/ m <sup>2</sup> /d	1 bis 14				danach ausschleichen																	
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/ m <sup>2</sup> /d	1		8		15		22															
Idarubicin	IDA	intravenös	6 mg/ m <sup>2</sup> /d	1		8		15		22															
Coli-Asparaginase*	Coli-Asp	6 h Infusion	10.000 U/m <sup>2</sup>	1	6		11		16																
Cyclophosphamid	CPM	intravenös	1 g/m <sup>2</sup> /1h										29												
Cytarabin	ARA-C	intravenös	75 mg/m <sup>2</sup> /d											31	32	33	34					38	39	40	41
Thioguanin	6-TG	oral	60 mg/ m <sup>2</sup> /d											29 bis 43											
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1				15						31								38			
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1				15						31								38			
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig	1				15						31								38			

\* Bei allergischer Reaktion oder stiller Inaktivierung alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.  
 Bei einer ZNS-Beteiligung ist am Tag 8 eine zusätzliche intrathekale Zytostatikatherapie zu verabreichen

## 6 MEDIKAMENTE

### 6.1 Anwendungshinweise

#### 6.1.1 *Asparaginase*

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

Bei allen Patienten kommt primär native Coli-Asparaginase (Asparaginase medac<sup>®</sup>) 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, 6, 11 und 16 von Protokoll II-IDA eine Dosis von 10.000 U/m<sup>2</sup> per infusionem über 6 Stunden verabreicht. Die Asparaginaseinfusion soll mit reduzierter Geschwindigkeit begonnen und schrittweise gesteigert werden.

Obligatorisch erfolgt 5 Tage nach jeder Coli-Asparaginase-Applikation eine Kontrolle der Asparaginase-Aktivität im Serum durch das pharmakologische Labor der Universitäts-Kinderklinik Münster, Prof. Dr. Boos. Läßt sich auf Grund dieser Werte eine stille Inaktivierung nachweisen oder kommt es zu einer manifesten allergischen Reaktion, so ist für alle weiteren Blöcke auf PEG-Asparaginase (On-caspar<sup>®</sup>, medac) mit einer Dosis von 1000 U/m<sup>2</sup> KOF über 2 Stunden i.v. umzustellen, soweit diese im Rahmen der Erstbehandlung vertragen wurde. Im Protokoll I-IDA wird in diesem Fall PEG-Asparaginase an den Tagen 1 und 11 verabreicht. Ein obligatorisches Monitoring der PEG-Asparaginase-Aktivität erfolgt 2, 7 und 14 Tage nach Applikation. Besteht bereits eine Unverträglichkeit auch gegenüber diesem Präparat oder erfolgt eine allergische Reaktion gegen dieses Präparat im Rahmen der Rezidivtherapie, so wird auf ein drittes Präparat, Erwinia-Asparaginase (Erwinase<sup>®</sup>, Ipsen ltd.) mit einer Dosis von 10.000 U/m<sup>2</sup> KOF intramuskulär 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.

#### 6.1.2 *Cyclophosphamid*

Cyclophosphamid wird im Protokoll II-IDA am Tag 29 in einer Dosis von 1g/m<sup>2</sup> per infusionem über 1 Stunde verabreicht. Vor, sowie 4 und 8 Stunden nach der Cyclophosphamid-Infusion soll Mesna (400 mg/m<sup>2</sup> KOF) intravenös gegeben werden. Es ist eine ausreichende Hydrierung mit 3000 ml Infusionsflüssigkeit pro m<sup>2</sup> über 24 Stunden nach Beginn zu gewährleisten (siehe Infusionsplan im Anhang, S.123).

#### 6.1.3 *Cytarabin*

Cytarabin wird im Block F2 am Tag 1 und 2 (2 x 3g/m<sup>2</sup> KOF) sowie im Block R1 am Tag 5 (2 x 2 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF intravenös zu geben. Eine antiemetische Prophylaxe mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten erfolgt eine Stunde (bzw. 3 Stunden bei oraler Applikation) vor der Cytarabin Infusion, dann im Ab-

stand von 12 Stunden, zum Beispiel mit Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> KOF per os oder intravenös (s. Infusionspläne Anhang S.120 und 121).

Im Protokoll II-IDA wird Cytarabin am Tag 31 bis 34 und am Tag 38 bis 41 in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös verabreicht.

Cytarabin ist darüber hinaus Bestandteil der intrathekalen Therapie in altersabhängiger Dosierung (Kapitel 5.2., Tabelle 12, S. 51)

#### **6.1.4 Daunorubicin**

Daunorubicin 35 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### **6.1.5 Dexamethason**

Dexamethason wird in einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag jeweils am Tag 1 bis 5 der Protokolle F1, F2, R1 und R2 verabreicht sowie in einer Dosierung von 6 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### **6.1.6 Etoposid**

Etoposid wird während der Dauertherapie der Gruppe S2 als Reinduktionspuls über 10 Tage oral in deiner Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF/d verabreicht. Insgesamt sind 4 solcher Reinduktionspulse vorgesehen.

#### **6.1.7 Idarubicin**

Idarubicin am Tag 1, 8, 15 und 22 des Protokolls II-IDA in einer Dosis von 6 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### **6.1.8 Ifosfamid**

Im R2-Block wird Ifosfamid an den Tagen 1 bis 5 in einer Dosis von 400 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF) intravenös gegeben werden. Parallel dazu ist für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen (s. Infusionsplan Anhang S.122).

#### **6.1.9 Methotrexat**

Methotrexat wird ab Tag 1 des F1-, R1- und R2-Blocks in einer Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF durchgeführt (Siehe Infusionsplan im Anhang S.119).

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 5.2., Tabelle 12, S. 51).

#### **6.1.10 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/m<sup>2</sup> 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, S. 124. 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.

#### **6.1.11 Mercaptopurin**

Mercaptopurin wird im R1-Block am Tag 1 bis 5 in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF oral verabreicht. Darüber hinaus wird es in der Dauertherapie täglich verabreicht, wobei die Dosis bei einem Richtwert von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF nach den Leukozytenwerten gesteuert wird (s. Steuerungsregeln S. 65). Die orale Mercaptopurin-Gabe soll abends erfolgen.

#### **6.1.12 Prednison**

Prednison ist Bestandteil der intrathekalen Therapie in altersabhängiger Dosierung (Kapitel 5.2., Tabelle 12, S. 51).

#### **6.1.13 Thioguanin**

Thioguanin wird im R2-Block am Tag 1 bis 5 in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> oral verabreicht. Darüber hinaus wird es im Protokoll II-IDA am Tag 29 bis 42 in einer Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> oral verabreicht. Thioguanin soll als Einmalgabe abends gegeben werden.

#### **6.1.14 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/m<sup>2</sup> KOF streng intravenös verabreicht. Die maximale Einzeldosis beträgt 2 mg.

#### **6.1.15 Vindesin**

Vindesin wird am Tag 1 des R2-Blocks in einer Dosis von 3 mg/m<sup>2</sup> KOF streng intravenös verabreicht.



## 6.2 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.

### 6.2.1 *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, Harnstofferrhöhung)) und auf das Immunsystem (Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Fieber, Blutdruckabfall, Schock)) sind beschrieben.

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

### 6.2.2 *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).

### **6.2.3 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.

### **6.2.4 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 8.1.3, S. 67.

### **6.2.5 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 Ulkusegefahr 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).

### **6.2.6 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.

### **6.2.7 Idarubicin**

Idarubicin gehört als Anthrazyklin zur Gruppe der zytotoxischen Antibiotika.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Daunorubicin.

### **6.2.8 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.

### **6.2.9 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 nephrotisch, 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 Endokrinium (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 8.1.2, S. 67 aufgeführt.

#### **6.2.10 Mercaptopurin**

Mercaptopurin gehört als Purinanalogen zu den Antimetaboliten. Durch Einbau des falschen Nucleotids 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 Endokrinium (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.

#### **6.2.11 Prednison**

Prednison gehört zu den nichthalogenierten Glucocorticoiden.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Dexamethason.

#### **6.2.12 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, Lebervenenschluß, zentrilobuläre Lebernekrose), Stoffwechsel und Endokrinium (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.

### **6.2.13 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 8.1.3, S. 67.

### **6.2.14 Vindesin**

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

Wirkmechanismus, Kontraindikationen und Nebenwirkungen siehe Vincristin.

## 7 STEUERUNGSREGELN

### 7.1 Allgemeine Prinzipien

Eine Analyse der Daten aus den Vorstudien 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.

### 7.2 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.

### 7.3 Erster Block R2

Der erste R2-Block (in dieser Studie vor dem ersten R1-Block) soll beginnen, 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 Beginn von 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. In Sonderfällen kann eine 2/3 Reduzierung des Therapieelementes vorgenommen werden, um eine zeitgerechte Therapiedurchführung mit vertretbarem Risiko zu gewährleisten. Die Dexamethason-Dosis sowie Dosis und Zeitpunkt der Asparaginase bleiben davon unbeeinflusst.

### 7.4 Erster Block R1

Der erste R1-Block soll beginnen, wenn die Granulozytenzahl einen Wert von 0.5 G/l erreicht oder überschritten hat, es sei denn, daß bei Fortsetzung der Therapie eine vital bedrohliche Situation unvermeidlich erscheint. Auch hier kann in Sonderfällen eine Dosis-Reduktion vorgenommen werden. Die Dexamethason-Dosis sowie Dosis und Zeitpunkt und der Asparaginase bleiben davon unbeeinflusst entsprechend dem Vorgehen im Block R2.

## 7.5 Weitere 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.

## 7.6 Protokoll II-IDA

Protokoll II-IDA wird (analog zu dem ersten R2-Block) 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	≥	1.5	G/l
Granulozytenzahl	≥	0.5	G/l
Thrombozytenzahl	≥	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/ $\mu$ l oder bei manifesten Infektionen sollte eine Unterbrechung der Therapie inclusive von 6-TG erfolgen.

## 7.7 Toxizitätsabhängige Therapiereduktion

Grundlage der Toxizitätsbeurteilung ist eine modifizierte WHO-Klassifikation spezieller Nebenwirkungen (Tabelle 13, S.65).

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

sen und zu beurteilen ist. Tabelle 13 kann nur als orientierendes Hilfsmittel angesehen werden. In Zweifelsfällen bitten wir um telefonische Rücksprache mit der Studienleitung.

**Tabelle 13 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

## 7.8 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/m<sup>2</sup> KOF/d p.o.

Methotrexat 20 mg/m<sup>2</sup> 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.



### **7.8.1 Reinduktionspulse**

Die Gruppe S2 erhält zusätzlich 4 Reinduktionspulse mit Etoposid 50 mg/m<sup>2</sup> KOF/d p.o. für die Dauer von 10 Tagen. Der erste Reinduktionspuls wird zu Beginn der sechsten Woche der Dauertherapie verabreicht. Der Abstand vom Beginn eines Pulses zum Beginn des nächsten Pulses soll acht Wochen betragen. Während der Reinduktionspulse wird die Dauertherapie mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat nicht unterbrochen.

Für den Beginn eines Reinduktionspulses müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

Leukozytenzahl	≥	2.0	G/l
Granulozytenzahl	≥	0.5	G/l
Thrombozytenzahl	≥	100	G/l

## 8 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.

### 8.1 Notfallsituationen

#### 8.1.1 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/m<sup>2</sup> pro Tag einer halbisotonen 5%igen Glucoselösung mit Steuerung der Bilanz durch Furosemid-Gabe, die Gabe von Allopurinol 10 mg/m<sup>2</sup>d 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.

#### 8.1.2 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. 124 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/m<sup>2</sup>. 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).

#### 8.1.3 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 Applikation von Dimethylsulfoxid (DMSO 99%) 4 Tropfen auf 10 cm<sup>2</sup> Haut 3 mal pro Tag über mehrere

Tage kann den Verlauf lindern (Bertelli *et al.*, 1995). 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 (Bertelli, 1995). 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.

## 8.2 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 14 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.

## 8.3 Antiemetische Behandlung

Bei stark emetogenen Therapieelementen wie Hochdosis-ARA-C, Ifosfamid und Cyclophosphamid ist Ondansetron (2 x 5 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>) einmalig eine Stunde vor der ARA-C-Injektion p.o. gegeben werden.

## 8.4 Interventionelle Supportivtherapie

### 8.4.1 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<sup>®</sup>, Rescuvolin<sup>®</sup>) 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.

### 8.4.2 Infektion bei Neutropenie

Bei Granulozytenzahlen  $< 0.5$  G/l und Fieber  $> 38.5$  °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 15 Eskalation der antibiotischen Therapie**

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

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 hinzu genommen 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!**

### 8.4.3 G-CSF

G-CSF (Filgrastim) wurde im Rahmen der Vorläuferstudie 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 in dem Protokoll ALL-REZ BFM 2002 nur 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.

#### **8.4.4 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.

## 9 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 der Rezidivstudie ALL - REZ BFM 2002 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.

### 9.1 Definitionen

#### 9.1.1 Rezidivort

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

Ein **kombiniertes Knochenmarkrezidiv** liegt vor bei  $\geq 5$  % 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.

#### 9.1.2 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 (CR)** liegt vor bei Nachweis eines Remissionsmarks 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")

### **9.1.3 Folgerezidiv**

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

## **9.2 Initialdiagnostik des ALL-Rezidivs**

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

### **9.2.1 Knochenmark**

Eine Knochenmarkaspiration wird obligat an zwei verschiedenen Punktionsstellen 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* Knochenmarkaspirate (z.B. linker/rechter Beckenkamm) werden umgehend an die ALL-REZ Studienzentrale (Prof. Dr. Dr.h.c. G. Henze, 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.

Tabelle 16 ALL-Rezidiv-Diagnostik, Materialversand und -asservierung

Zeitpunkt	Material	Labor
<p style="text-align: center;"><b>Diagnose</b></p>	<p><b>Erste KM-Spritze aus beiden Punktionsorten !</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 x 5 ml hepar. KM</li> <li>• 5 - 10 ml hepar. Blut</li> <li>• isol. extramed. Manifestation</li> <li>• Ausstriche, ungefärbt (5 Blut, 5 KM, 2 Liquor)</li> </ul> <p>• 2 ml hepar. KM</p> <p>• 2 ungefärbte Ausstriche</p>	<p>ALL-REZ Studienzentrale Berlin Prof. Dr. Dr. h.c. G. Henze</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekulargenetik</li> <li>- Zytologie</li> </ul> <hr/> <p>Robert-Rössle-Klinikum Buch Prof. Dr. W.-D. Ludwig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunphänotypisierung</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Verlaufskontrollen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach F1</li> <li>• nach F2</li> </ul> <p style="text-align: center;">®</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Zweig B R-Blöcke</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach 1. R2</li> <li>• nach 1. R1</li> <li>• nach 2. R2</li> </ul> </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>Zweig A Prot II-IDA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 15</li> <li>• Tag 29</li> <li>• nach Abschluß</li> </ul> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vor und nach Dauertherapie</li> <li>• direkt vor SZT</li> </ul>	<p><b>Erste KM-Spritze aus beiden Punktionsorten !</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 x 5 ml hepar. KM</li> <li>• 5 - 10 ml hepar. Blut</li> <li>• Ausstriche, ungefärbt (2 Blut, 2 KM, 2 Liquor)</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p>	<p>ALL-REZ Studienzentrale Berlin Prof. Dr. Dr. h.c. G. Henze</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekulargenetik</li> <li>- Zytologie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach SZT</li> </ul>	<p><b>Erste KM-Spritze aus beiden Punktionsorten !</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 x 5 ml hepar. KM</li> <li>• 5- 10 ml hepar. Blut</li> </ul> <p>• Ausstriche, ungefärbt (2 Blut, 2 KM, 2 Liquor)</p> <p><b>bei Vorliegen einer chromosomalen Translokation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 x 5 ml hepar. KM</li> <li>• 1 x 5 ml hepar. Blut</li> </ul>	<p>Univ. Kinderklinik Tübingen Dr. P. Bader</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekulargenetik</li> </ul> <hr/> <p>ALL-REZ Studienzentrale Berlin Prof. Dr. Dr. h.c. G. Henze</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekulargenetik</li> <li>- Zytologie</li> </ul>



### **9.2.2 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.

### **9.2.3 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.

### **9.2.4 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.

## **9.3 Verlaufsdiagnostik**

Eine Übersicht über die unverzichtbaren diagnostischen Maßnahmen vor, während und nach der Intensivbehandlung wird in Tabelle 17 gegeben.

### **9.3.1 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 bildgebenden 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 9.5 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 Tübingen, PD Dr. Bader geschickt.

### 9.3.2 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 17 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

### **9.3.3 HLA-Typisierung**

Falls zum Rezidivzeitpunkt noch keine HLA-Familiotypisierung vorliegt, sollte dies für die Gruppen S2, S3 und S4 spätestens jetzt 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 im Falle einer Zugehörigkeit zur Gruppe S3 und S4 eine Fremdspendersuche eingeleitet werden. Bei Patienten der Gruppe S2 ist erst dann eine Fremdspendersuche einzuleiten, wenn ein MRD-Befund nach F2 (Woche 5) den Patienten dazu qualifiziert. Gleichzeitig ist ein Antrag an die zuständige Krankenkasse zur Kostenübernahme einer eventuellen internationalen Spendersuche über die Stefan-Morsch-Stiftung - Hilfe für Leukämiekranke (6588 Birkenfeld, Postfach 30 12 42) zu stellen. Weitere Details finden sich in Kapitel 4.11.3, S.47.

### **9.3.4 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.

### **9.3.5 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, Anhang S. 132.

### **9.3.6 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 sollte prospektiv nach einem im Anhang S. 132 festgelegtem Schema erfolgen. 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 zählen nicht zu den primären Endpunkten der Studie. Sie sollen aber 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", Dr. Schuck, Universitäts-Klinik Münster).

## 9.4 Minimale Resterkrankung (MRD)

Knochenmarkpunktionen zur Bestimmung von MRD erfolgen nach den Angaben von Kapitel 9.6 und zu den Zeitpunkten, die in Kapitel 9.5 aufgeführt sind. Der Befund nach F2 (vor dem ersten R2 bzw. 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 werden einer allogenen SZT gemäß den in Kapitel 4.11, S. 46 aufgeführten Richtlinien. Die weiteren Punktionen geben Aufschluß über die Studienfrage, welche Strategie (R-Blöcke oder Protokoll II-IDA) besser zur Reduktion von MRD bzw. zur Erhaltung eines bereits negativen Befundes geeignet sind. Der MRD-Befund vor dem zweiten R1-Block bzw. 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.

## 9.5 Zeitpunkte für Materialgewinnung

Obligate KM-Punktionen sind die zum Rezidivzeitpunkt, vor Block F2, vor den ersten vier R-Blöcken bzw. 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.

## 9.6 Materialversand

Der Materialversand der Initial- und Verlaufsdagnostik erfolgt nach den Angaben in Tabelle 16, S. 73. Zur Vereinfachung und zur Einsparung von Material (Vermeidung von Doppelbestimmungen) werden die zytologischen, molekulargenetischen und ggf. zytogenetischen Untersuchungen geschlossen im ALL-REZ Referenzlabor Prof. Dr. Dr. h.c. G. Henze / Dr. Dr. K. Seeger, 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 ab S. 135.

## 9.7 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 Ergebnisse der Immunphänotypisierung werden von der Studienzentrale mitbeurteilt. Bei widersprüchlichen Befunden erfolgt eine telefonische Rücksprache.

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 und der MRD-Befund nach dem zweiten Therapieelement (F2). Gleichzeitig erfolgt eine Stellungnahme zu der aus dem Befund resultierenden Indikation für eine SZT. Alle weiteren Zeitpunkte der MRD-Diagnostik werden dem Prüfzentrum nicht mitgeteilt. Dies gilt auch für die durch das Referenzzentrum in Tübingen durchgeführte MRD-Diagnostik nach SZT. Sollten die Erziehungsberechtigten trotz einer eingehenden Aufklärung durch den behandelnden Prüfarzt auf eine Mitteilung der bei ihrem Kind erhobenen Befunde bestehen, so werden diese auf schriftliche Anforderung mit Unterschrift der Erziehungsberechtigten mitgeteilt.

## 9.8 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.

### 9.8.1 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- $\delta$ , - $\gamma$ , IgH und Igk als klonale Marker werden im Referenzlabor für ALL-Rezidive in Berlin durchgeführt

ALL-REZ Studienzentrale, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze  
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

### 9.8.2 MRD-Diagnostik nach SZT

Die MRD-Verlaufsdagnostik im Anschluß an eine SZT wird im Referenzlabor für MRD und Chimärismus in Tübingen durchgeführt

PD Dr. Peter Bader  
MRD-/Chimärismuslabor  
Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Hoppe-Seyler-Strasse 1  
72076 Tübingen  
Tel: (07071)-29 83809  
Fax: (07071)-29 5365

### 9.8.3 Immunologie

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

Prof. Dr. W.-D. Ludwig  
Immunologisches Zellmarkerlabor  
Charité, Campus Berlin-Buch  
Robert Rössle Klinik - MDC  
Lindenberger Weg 80  
13122 Berlin – Buch  
Tel: (030)-9417-1362  
Fax: (030)-9417-1308

## 9.9 Wissenschaftliche Begleituntersuchungen

Die wissenschaftlichen Begleituntersuchungen schließen Untersuchungen ein, die der Erforschung der akuten lymphoblastischen Leukämie in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen mit der Krankheit direkt verbundenen Merkmalen dienen. Zu diesem Zweck werden die im Rahmen der Diagnostik des ALL-REZ BFM 2002 Protokolls entnommenen Zellen verwendet oder im Falle eines Überschusses hierfür eingefroren. In den folgenden Absätzen sind beispielhaft derzeitige Forschungsvorhaben genannt.

### 9.9.1 MRD-Durchflußzytometrie

Begleitend zur molekulargenetisch-basierten MRD-Diagnostik wird die Durchflußzytometrie zur Erfassung von minimalen leukämischen Restzellen durchgeführt (Studienleitung: C. Eckert; Dr. Dr. K. Seeger). Diese Parallelbestimmungen derselben Patientenproben dienen sowohl der Validierung als auch der Ergänzung. Die Analysen erfolgen im eigenen immunologischen Labor (Frau L. Badiali) der Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie, Charité, in Kooperation mit Dr. Dworzak (St. Anna-Spital, Wien, Österreich).

### 9.9.2 Spectral Karyotyping (SKY-) Untersuchungen

In einer Pilotphase wurde während des letzten Jahres des Therapieoptimierungsprotokolls ALL-REZ 96 die *Spectral Karyotyping* (SKY-) Analyse ergänzend zur konventionellen zytogenetischen Diagnostik bei ALL-Rezidiven zum Diagnosezeitpunkt etabliert und validiert (Studienleiter: Dr. Dr. K. Seeger). Es hat sich gezeigt, dass hierdurch in über 90% der Knochenmarkproben bei ALL-Rezidiv eine Karyotypisierung der Leukämiezellen gelingt.

### 9.9.3 mRNA-Expressionsarrays/Microchip-Analysen

Zur Charakterisierung und Identifizierung prognostisch relevanter Gene soll im Rahmen des *Nationalen Genomforschungsnetzes* (BMBF, Teilprojekt: ALL im Kindesalter) in den folgenden drei Jahren eine genomweite mRNA-Expressionsanalyse von ALL-Zellen an klinisch und molekular-/zytogenetisch definierten Patientenkollektiven auf hochdichten Microchips erfolgen (Teilprojektsprecher: Dr. Dr. K. Seeger).

### 9.9.4 Resistenz gegenüber Apoptose-Induktion durch Zytostatika in vitro

In diesem Projekt wird die proapoptotische Wirkung der Zytostatika auf Lymphoblasten in vitro getestet mit dem Ziel, künftig das Ansprechen der entsprechenden verwendeten Zytostatika voraussagen zu können. Durch Apoptose-Messungen an Patientenzellen in vitro konnte gezeigt werden, daß das Anthrazyklin Idarubicin dem bisher eingesetzten Daunorubicin nicht nur in seiner Wirkung deutlich überlegen ist, sondern auch vorhandene Therapieresistenzen gegen herkömmliche Anthrazykline durchbrechen kann. Im Rahmen dieser Untersuchungen sollen zusätzlich durch Analyse der Apoptosesignalkaskade molekulare Prognosefaktoren gesucht werden und neuartige Apoptoseresistenzbrechende Zytostatika in Bezug auf ihre Anwendbarkeit bei der Therapie des ALL-Rezidivs bei Kindern getestet werden (Durchführung: Dr. med. Dr. rer. nat. Aram Prokop; Leitung: Dr. med. Peter Daniel, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumورimmunologie, Charité, Campus Berlin-Buch, Humboldt Universität)

## 10 PATIENTENSICHERHEIT

Durch regelmäßige Überprüfung der Abbruchkriterien durch die Studienzentrale ist gewährleistet, daß eine im historischen oder im randomisierten prospektiven Vergleich signifikante Häufung von Therapietodesfällen oder Rezidiven erkannt wird und daß gemäß den in Kapitel 11.5, S. 83 angegebenen Richtlinien entsprechende Konsequenzen gezogen werden. Darüber hinaus erfolgt eine Dokumentation von unerwünschten Ereignissen durch die Prüfbüros und eine umgehende Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen an die Studienzentrale

### 10.1 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss des Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern. Es handelt sich um Ereignisse, die primär mit der Protokolltherapie in zeitlichem Zusammenhang stehen. Sie werden nach Ausprägung und Kausalität zu definierten Therapieelementen folgendermaßen bewertet:

Ausprägung	gering	mäßig	schwer	lebensbedrohend
Kausaler Zusammenhang	nein	möglich	wahrscheinlich	sicher

#### 10.1.1 Dokumentation und Bewertung unerwünschter Ereignisse

Jedes unerwünschte Ereignis ist zu dokumentieren. Die Dokumentation umfaßt die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad und Kausalität. Alle unerwünschten Ereignisse sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen. Die Ereignisse sind zusammenfassend in den ärztlichen Epikrisen darzustellen. Diese werden der Studienzentrale zugesandt.

### 10.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden in folgenden Fällen als schwerwiegend definiert:

- Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, der während oder bis zu 6 Wochen nach Ende der protokollgemäßen Therapie auftritt
- Lebensbedrohliche Erkrankungen
- Ereignisse, die zu einer permanenten Behinderung führen

#### 10.2.1 Dokumentation und Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Prüfarzt hat jedes schwerwiegende und/oder unerwartete unerwünschte Ereignis innerhalb 24 Stunden telefonisch oder per Fax an folgende Adresse zu melden:

ALL-REZ Studienzentrale, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze  
 Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK  
 Augustenburger Platz 1  
 13353 Berlin  
 Tel: +49-(0)-30-450-566354, Fax: +49-(0)-30-450-566901  
 E-mail: allrez@charite.de

Die Meldung erfolgt mit Hilfe des Meldebogens für unerwünschte Ereignisse, Anhang S. 125/128.

Der Studienleiter / Sponsor wird die für ihn zuständige Ethikkommission über die gemeldeten Ereignisse in Kenntnis setzen. Die Prüfarzte sind für die ggf. erforderlichen Mitteilungen an die lokalen Ethikkommissionen verantwortlich.

Unerwartete, bisher nicht bekannte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht auszuschließen ist, sowie eine unerwartete Häufung von schwerwiegenden Ereignissen werden den Studienteilnehmern unverzüglich mitgeteilt.

## 11 AUSWERTUNGSKRITERIEN UND STATISTIK

### 11.1 Definitionen

**Komplette Remission** (CR, complete remission):

- regenerierendes Knochenmark, Blastenanteil < 5% (KM1) und
- Blutbild blastenfrei mit Regenerationszeichen und
- kein extramedullärer leukämischer Befall

**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 im Therapiearm A erst am Tag 15 und spätestens am Tag 29 des Protokolls II-IDA eine CR erreichen, bzw. die im Therapiearm B erst nach dem 4. Therapieelement (nach dem ersten R1-Block), spätestens zu Beginn des 5. Therapieelements (vor dem zweiten R2-Block), eine CR erreichen.

**Nonresponse** (NR)

liegt bei Patienten vor, die bis zum Tag 29 des Protokolls II-IDA im Therapiearm A, bzw. bis zum Beginn des 5. Blocks (des 2. R2-Blocks) im Therapiearm B 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.

### 11.2 Kriterien zur Beurteilung der Studienergebnisse

Die Wirksamkeit der Therapie wird anhand der Remissionsraten (CR, PR), der Responderaten (früh, spät, NR), der Wahrscheinlichkeiten des Überlebens (Survival) sowie des ereignisfreien Überlebens (EFS, event-free survival) der protokollgerecht behandelten Patienten gemessen. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten erfolgt mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens. Die Überlebenszeit beginnt mit dem Tag des Therapiebeginns und endet mit dem Tod des Patienten oder dem Stichtag der Auswertung. Das EFS beginnt mit dem Erreichen der CR und wird durch das Auftreten eines Folgeereignisses



(Rezidiv, Zweitmalignom, therapieassoziierter Todesfall) oder den Stichtag der Auswertung begrenzt. Patienten, die keine vollständige Remission erreichen (Induktionstod, Nonresponse), gehen mit einer Dauer ereignisfreien Überlebens von null Tagen (bei Durchführung einer Cox-Regressions-Analyse von einem Tag) in die Analyse ein.

Eine gesonderte Auswertung der Behandlung hinsichtlich der Verhütung weiterer Rezidive erfolgt ebenfalls mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens. Hierbei werden nur die Patienten berücksichtigt, die eine CR erreicht haben (Remissionsgruppe). Für die jeweilige Fragestellung nicht relevante Folgeereignisse werden zum Zeitpunkt ihres Eintretens zensiert. Auf diese Weise wird die Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben (RFI, relapse-free interval) ermittelt. Die Wirksamkeit der Therapie bezüglich der Verhütung von Rezidiven einer bestimmten Lokalisation wird abgeschätzt, indem nur diese Rezidive als Ereignisse gewertet werden.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit des Protokolls insgesamt werden die Analysen unabhängig von den Therapiemodalitäten durchgeführt. Patienten, die nach erreichter CR transplantiert werden, werden daher in der Berechnung der Gesamtergebnisse der Studie bezüglich Survival, EFS und RFI mit berücksichtigt. Zur isolierten Beurteilung der Wirksamkeit der Chemotherapie werden Patienten mit Stammzelltransplantation (SZT) zum Zeitpunkt der SZT zensiert bewertet. Für Auswertungen zur Beurteilung der SZT sind gesonderte Kaplan-Meier-Analysen mit Überlebenszeitberechnungen ab dem Zeitpunkt der SZT vorgesehen.

Eine vergleichende Beurteilung der Therapiewirksamkeit des Protokolls II-IDA im Zweig A gegenüber den zeitgleich verabreichten R-Blöcken im Zweig B ist mit Hilfe der MRD-Untersuchungen möglich, die vor und während des entsprechenden Therapiezeitraums in beiden Zweigen an vergleichbaren Zeitpunkten durchgeführt werden. Da bei der überwiegenden Zahl der Patienten bereits eine komplette Remission nach Block F2 besteht, läßt sich nur anhand hochsensitiver (semi)quantitativer molekulargenetischer Meßergebnisse auch während bereits eingetretener morphologischer Remission die weitere Reduktion der Leukämiezellzahl im Knochenmark ermitteln.

Die Durchführbarkeit des Protokolls (Therapierealisation) wird anhand des Verhältnisses zwischen der tatsächlich verabreichten und der nach dem Protokoll vorgesehenen Therapie in Relation zum Zeitplan beurteilt. Die therapiebedingte Morbidität wird an Hand modifizierter WHO-Kriterien durch den im Anhang befindlichen Toxizitäts-Dokumentationsbogen erfaßt. Die Auswertung therapieassoziierter Todesfälle erfolgt durch Einzelanalyse der Autopsiebefunde und Krankenberichte.

### 11.3 Statistische Methoden

In den Protokollen ALL-REZ BFM 96 und 2002 sind vier durch unterschiedliche Risikofaktoren definierte strategische Behandlungsgruppen S1 bis S4 vorgesehen, die sich hinsichtlich der Prognose unterscheiden (s. Tabelle 8, S.40). Diese Einteilung konnte anhand einheitlich erfaßter diagnostischer Parameter auch für die Vorstudien durchgeführt werden, so daß alle Vorstudien ab 1983 zum historischen Vergleich herangezogen werden können. Die Ergebnisse für die beiden Randomisationszweige A und B im Protokoll ALL-REZ BFM 2002 werden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Gruppen S1 bis S4 getrennt ausgewertet und verglichen.

Zur Charakterisierung der Patientenkollektive und zur Beschreibung der Therapie- und Toxizitätsdaten sowie der Therapieergebnisse werden tabellarische Übersichten, Histogramme, Kontingenztafeln und Überlebens-Kurven nach Kaplan-Meier eingesetzt, die Auskunft über die Zusammensetzung und Prognose der Patientengruppen geben. Als statistischer Test ist der beim Kaplan-Meier-Verfahren übliche Log-Rank-Test vorgesehen. Zusätzlich wird das Cox-Regressionsmodell verwendet, da es die Kompensation von unterschiedlichen Parameterverteilungen in den beiden Randomisationszweigen bzw. den konsekutiven Studien erlaubt.

Die Therapieergebnisse beider Randomisationszweige werden mit dem Life-table-Verfahren durch eine 'Intention-To-Treat' Analyse ermittelt. Grundlage dieser Analyse sind die durch die randomisierte Zuweisung definierten Kollektive. Wenn mehr als 5% der randomisierten Patienten nicht entsprechend dem zugewiesenen Zweig behandelt wurden, werden die Ergebnisse zusätzlich durch eine 'Treatment-Received' Analyse dargestellt und verglichen. Der Vergleich erfolgt in beiden Fällen mit dem Log-Rank-Test. Es handelt sich um eine konventionelle Vergleichsstudie, die einen zweiseitigen Test er-

fordert. Trotz der geringeren kumulativen Medikamentendosen des Protokoll-II-IDA-Zweiges (A) ist ein besseres Ergebnis dieses Zweiges auf Grund der in der Literatur beschriebenen Effektivität dieses Therapieelements im Vergleich zu dem R-Block-Zweig (B) theoretisch denkbar (s. Kapitel 3.3, S.25). Ein Vergleich des 'molekulargenetischen Response' zwischen den Therapieelementen beider Randomisationszweige erfolgt mit dem Chi<sup>2</sup>-Test bzw. mit nichtparametrischen Testverfahren.

Die Berechnung der deskriptiven p-Werte im Rahmen der Hypothesengenerierung erfolgt mit Hilfe des Log-Rank-Tests, der Cox-Regression und von Testverfahren für Kontingenztafeln und nonparametrische Verteilungen.

## 11.4 Fallzahlschätzung

Die Laufzeit der Studie beträgt insgesamt 5 Jahre. Sie besteht aus einer vierjährigen Rekrutierungsphase mit einer anschließenden Nachbeobachtungs- und Evaluierungszeit von einem Jahr. Es kann davon ausgegangen werden, daß 75-85% der Folgeereignisse in diesem Zeitraum aufgetreten sind.

Im vorangegangenen 10-Jahreszeitraum wurden durchschnittlich 116 Erstrezidive pro Jahr gemeldet. Hiervon erfüllen durchschnittlich 5% der Patienten nicht die Einschlusskriterien für das ALL-REZ BFM Protokoll. Solche Patienten werden zusammen mit gemeldeten Mehrfachrezidiven als Beobachtungspatienten geführt und gesondert ausgewertet. Somit kann mit 110 Patienten pro Jahr gerechnet werden, die die Kriterien für den Einschluß in die Randomisationsfrage erfüllen. Bei einer den Erfahrungen der bisherigen Studien entsprechenden Randomisationsbeteiligung von 80% stehen für die Auswertung der Zielgruppe 88 Protokollpatienten jährlich zur Verfügung.

Mit dem bisher bei der Rezidivbehandlung üblichen Blockkonzept konnte in der Studie ALL-REZ BFM 96 ein aktuelles Gesamtergebnis von 40% für das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren erreicht werden. Zur Prüfung der Studienhypothese, daß mit der Einführung des Protokolls II-IDA (Zweig A, pEFS = 0.55) eine klinisch relevante Überlegenheit um 15% gegenüber dem herkömmlichen Blockkonzept (Zweig B, pEFS = 0.40) erzielt werden kann, ist eine Patientenzahl von 169 pro Gruppe erforderlich (zweiseitiger Log-Rang-Test, Signifikanzniveau = 0.05, 1-β=0.8). Die insgesamt für die randomisierte Prüfung erforderliche Fallzahl von 338 Patienten wird bei einer Rekrutierungsphase von 4 Jahren erreicht.

Im vorliegenden Protokoll ist in der Strategiegruppe S2 eine Therapieintensivierung (Stammzelltransplantation) in Abhängigkeit vom MRD-Untersuchungsbefund nach Block F2 vorgesehen. Durch diese Maßnahme kann aufgrund der Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen eine Verbesserung der Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zu den Vorstudien erwartet (Eckert et al., 2001). Bei den zugrunde liegenden Fallzahlen läßt sich ein Unterschied um 10-20% auf dem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  und einer Teststärke von 0.8 entdecken.

## 11.5 Abbruchkriterien

Während der Rekrutierungsphase ist eine Zwischenauswertung nach zwei Jahren geplant, deren Ergebnisse zum vorzeitigen Abbruch der Studie bzw. der Randomisierung führen können. Eine deskripte Analyse der Todesfälle wird nach der Aufnahme von jeweils 30 neuen Patienten, mindestens aber in halbjährigem Abstand, durchgeführt.

Die Therapiestudie ALL-REZ BFM 2002 wird abgebrochen, wenn

- die Gesamtzahl der Induktions- und Therapietodesfälle die von der Fallzahl abhängige Abbruchgrenze in der folgenden Tabelle überschreitet. Bei Erreichen der Warngrenze wird die Ethikkommission und die studienbegleitende Kommission informiert.

**Tabelle 18 Warn- und Abbruchgrenzen**

Patientenzahl	30	60	90	120	150	180	≥180
Warngrenze	7	13	18	24	30	36	19%
Abbruchgrenze	10	17	23	29	34	39	20%

- die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens mit  $p < .01$  kleiner ist als in der Vorstudie ALL-REZ BFM 96. Bei einem Wert  $p < .05$  ist die studienbegleitende Kommission einzuberufen.
- während der Laufzeit der Studie ein Therapiekonzept bekannt wird, das dem Rezidivprotokoll ALL-REZ BFM 2002 eindeutig überlegen ist.

Die Randomisierung wird zugunsten des prognostisch günstigeren Zweiges abgebrochen, wenn sich die Wahrscheinlichkeit für das ereignisfreie Überleben zwischen beiden Randomisationszweigen A und B in allen strategischen Gruppen mit  $p < .05$  oder innerhalb einer strategischen Gruppe mit  $p < .01$  unterscheidet. Bei einem Wert  $p < .10$  ist die studienbegleitende Kommission zu informieren.

## 11.6 Dokumentation und Randomisation

Die Patienten-, Untersuchungs- und Therapiedaten werden auf den im Anhang befindlichen Bögen dokumentiert und an die Studienzentrale übermittelt. Die Dokumentation dieser Daten sollte bis zu einem Jahr nach Ende der Rekrutierungsphase abgeschlossen sein.

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

Liegt ein der Studienzentrale schriftlich bestätigtes Einverständnis zur Randomisierung vor, wird das Randomisationsergebnis der meldenden Klinik mitgeteilt. Die Randomisierung erfolgt zentral. Es handelt sich um eine nach den Gruppen S1 bis S4 stratifizierte Block-Randomisation.

Zur Therapieverlaufsdokumentation müssen die im Anhang (S. 113 - 118) befindlichen Therapiebögen verwandt werden. Sie sollten der Studienzentrale zeitnah nach Abschluß der jeweiligen Therapieelemente oder unmittelbar nach Eintreten eines relevanten Ereignisses zugesandt werden. Für die randomisierten Therapieelemente Protokoll II-IDA (Zweig A) bzw. die ersten 3 R-Blöcke (Zweig B) werden Toxizitäten und Komplikationen gesondert dokumentiert und ausgewertet (Anhang, S. 129). Ein unverzichtbarer Bestandteil der Dokumentation stellt die Epikrise nach Abschluß der Behandlung dar, die der Studienzentrale unverzüglich zugesandt werden sollte. Ein Übersichtsbogen zur Therapierealisation sowie zur Block- und Asparaginaseverträglichkeit, vervollständigt die Verlaufsdokumentation (Anhang, S. 130). Die Dokumentationsbögen sollten der Studienzentrale im Original zugehen und werden dort archiviert. Die personenbezogenen Daten, Untersuchungsergebnisse und sonstigen medizinischen Daten werden für einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren an der Studienzentrale aufbewahrt und dann vernichtet.

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.

## 11.7 Definition und Meldung unerwünschter Ereignisse

Folgeereignisse (erneutes Rezidiv, Todesfall, Zweitmalignom bzw. sekundäre maligne Erkrankung) werden auf dem Ereignisbogen (Anhang, S. 125) dokumentiert und der Studienzentrale umgehend mitgeteilt. Induktionstodesfälle und therapieassoziierte Todesfälle werden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studienzentrale unverzüglich, möglichst innerhalb von 24 Stunden, gemeldet.

Stellt sich eine unerwartete Assoziation unerwünschter Ereignisse mit bestimmten Therapieelementen heraus, so werden die teilnehmenden Prüfzentren umgehend durch die Studienzentrale darüber informiert.

Eine Anfrage an alle beteiligten Kliniken zum aktuellen Remissionsstatus der gemeldeten Patienten ist am Ende der Laufzeit des Projekts vor der Evaluation vorgesehen. Sie wird zusätzlich während der

Laufzeit bei allen oder nur bei ausgewählten Kliniken durchgeführt, wenn Hinweise auf unvollständige oder verzögerte Dokumentation bestehen.

Für Fragestellungen, die eine über die Laufzeit des Projekts hinausgehende Nachbeobachtung erfordern, werden gesonderte Dokumentationen in Kooperationen mit anderen Projekten/Institutionen oder im Rahmen und nach den Richtlinien von Begleitprojekten durchgeführt (Kinderkrebsregister, Zweitmalignomstudie, Erfassung von Spätkomplikationen, radiogene Nebenwirkungen und Spätfolgen).

## **11.8 Qualitätssicherung**

Die Vollständigkeit der Meldeunterlagen wird durch die Studienzentrale regelmäßig geprüft. Bei unvollständigen Angaben erfolgt eine Rückfrage durch die Studienzentrale bei den Prüfzentren. Gegebenenfalls sucht ein Mitarbeiter der Studienzentrale Prüfzentren auf, um vor Ort die Dokumentation zu ergänzen. Im Rahmen des durch das BMBF geförderte Kompetenznetz stehen den größeren Prüfzentren Forschungs- und Studien-Dokumentationskräfte zur Verfügung, die für eine fehlerlose und vollständige Dokumentation der Studienbelange zuständig sind. Diese Dokumentationskräfte erhalten regelmäßige Fortbildungen, bei denen studienspezifische Belange besprochen werden. Dadurch sind die Prüfärzte von der teilweise aufwendigen Dokumentation entlastet und es kann eine vollständige und zeitnahe Dokumentation gewährleistet werden.

## **12 ETHISCHE GRUNDLAGEN**

### **12.1 Deklaration von Helsinki**

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki (2000, Edinburgh, Scotland).

### **12.2 Ethikkommission**

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden der für den Studienleiter zuständigen Ethikkommission der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, zur Begutachtung vorgelegt. Am 14.12.2001 erfolgte ein positives Votum der Ethik-Kommission unter Erteilung von Auflagen, die bei der weiteren Fertigung des Protokolls berücksichtigt wurden. Eine Kopie des Votums findet sich in den Anlagen, S. 139.

Die Ethikkommission wird vom Studienleiter über alle Änderungen im Studienprotokoll, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen könnten, umgehend informiert. Ferner wird die Kommission über alle dem Studienleiter gemeldeten schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse sowie über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet.

Die Prüfarzte sind verpflichtet, die für sie zuständigen Ethikkommission zu konsultieren, bevor Patienten in die Studie aufgenommen werden. Ggf. ist es erforderlich, das Votum der lokalen Ethikkommission abzuwarten und die Kommission wie oben über Protokolländerungen, unerwünschte Ereignisse und den Abschluß der Studie zu informieren.

### **12.3 Aufklärung der Patienten und Einwilligung zur Studienteilnahme**

Vor Aufnahme in die Studie und Durchführung der Randomisation 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. Wird die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie oder zur Weitergabe der Daten verweigert, so wird der Patient lediglich als Beobachtungspatient geführt.

Ein Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung ist als Anhang (S. 100) 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.

### **12.4 Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten**

Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer 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 (Anhang S. 104).

## 12.5 Gesetzliche und administrative Regelungen

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice), gültig seit dem 17.1.1997 werden berücksichtigt. Die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), die Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG 1976, zuletzt geändert 1998) und die Arzneimittelprüfrichtlinien (1999) werden eingehalten. Definitionsgemäß handelt es sich um eine Therapieoptimierungsstudie. Alle eingesetzten Medikamente sind entweder für die Indikation und das Kindesalter zugelassen, oder sie können als in zahlreichen Studien für diese Indikation und im Kindesalter angewandte Substanzen und somit als Standardmedikamente bezeichnet werden. Eine über die Haftpflichtversicherung der behandelnden Klinik hinausgehende Probandenversicherung wird von der zuständigen Ethik-Kommission für erforderlich erachtet und wurde für in Deutschland behandelte Patienten abgeschlossen.

Eine Finanzierung der Studie erfolgt durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung.

Das Studienprotokoll ist genau einzuhalten. Jede vom Prüfarzt zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder -zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen (z.B. Notfallmaßnahmen).

## 12.6 Verfahren zur Protokolländerung

Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls können nur vom Studienleiter veranlaßt und autorisiert werden. Bei relevanten Änderungen bedarf es zusätzlich eines Votums der Studienkommission. Änderungen werden schriftlich in Form eines Amendments an alle beteiligten Kliniken verschickt.

## 13 REFERENZEN

1. Bader, P., Beck, J., Frey, A., Schlegel, P.G., Hebarth, H., Handgretinger, R., Einsele, H., Niemeyer, C., Benda, N., Faul, C., Kanz, L., Niethammer, D. & Klingebiel, T. (1998). Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with acute leukemias allows the prediction of relapse after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*, 21, 487-95.
2. Bader, P., Klingebiel, T., Schaudt, A., Theurer-Mainka, U., Handgretinger, R., Lang, P., Niethammer, D. & Beck, J.F. (1999). Prevention of relapse in pediatric patients with acute leukemias and MDS after allogeneic SCT by early immunotherapy initiated on the basis of increasing mixed chimerism: a single center experience of 12 children. *Leukemia*, 13, 2079-86.
3. Bader, P., Stoll, K., Huber, S., Geiselhart, A., Handgretinger, R., Niemeyer, C., Einsele, H., Schlegel, P.G., Niethammer, D., Beck, J. & Klingebiel, T. (2000). Characterization of lineage-specific chimerism in patients with acute leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic stem cell transplantation before and after relapse. *Br J Haematol*, 108, 761-8.
4. Balis, F.M., Holcenberg, J.S., Poplack, D.G., Ge, J., Sather, H.N., Murphy, R.F., Ames, M.M., Waskerwitz, M.J., Tubergen, D.G., Zimm, S., Gilchrist, G.S. & Bleyer, W.A. (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate and mercaptopurine in children with lower risk acute lymphoblastic leukemia: a joint children's cancer group and pediatric oncology branch study. *Blood*, 92, 3569-77.
5. Bellott, R., Auvrignon, A., Leblanc, T., Perel, Y., Gandemer, V., Bertrand, Y., Mechinaud, F., Bellenger, P., Vernois, J., Leverger, G., Baruchel, A. & Robert, J. (2001). Pharmacokinetics of liposomal daunorubicin (DaunoXome) during a phase I- II study in children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Chemother Pharmacol*, 47, 15-21.
6. Berman, E. (1993). A review of idarubicin in acute leukemia. *Oncology (Huntingt)*, 7, 91-8, 104; discussion 104-7.
7. Bertelli, G. (1995). Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug Saf*, 12, 245-55.
8. Bertelli, G., Gozza, A., Forno, G.B., Vidili, M.G., Silvestro, S., Venturini, M., Del Mastro, L., Garrone, O., Rosso, R. & Dini, D. (1995). Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*, 13, 2851-5.
9. Beyermann, B., Adams, H.P. & Henze, G. (1997). Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *J Clin Oncol*, 15, 2231-7.
10. Biondi, A., Valsecchi, M.G., Seriu, T., D'Aniello, E., Willemse, M.J., Fasching, K., Pannunzio, A., Gadner, H., Schrappe, M., Kamps, W.A., Bartram, C.R., van Dongen, J.J. & Panzer-Grumayer, E.R. (2000). 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*, 14, 1939-43.
11. Borgmann, A., Baumgarten, E., Schmid, H., Dopfer, R., Ebell, W., Gobel, U., Niethammer, D., Gadner, H. & Henze, G. (1997). Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: A conceivable alternative? *Bone Marrow Transplant*, 20, 939-44.
12. Borgmann, A., Hartmann, R., Schmid, H., Klingebiel, T., Ebell, W., Gobel, U., Peters, C., Gadner, H. & Henze, G. (1995a). Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 15, 515-21.

13. Borgmann, A., Schmid, H., Hartmann, R., Baumgarten, E., Hermann, K., Klingebiel, T., Ebell, W., Zintl, F., Gadner, H. & Henze, G. (1995b). 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*, 346, 873-6.
14. Buchanan, G.R. (1990). Diagnosis and management of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 4, 971-95.
15. Buchanan, G.R., Boyett, J.M., Pollock, B.H., Smith, S.D., Yanofsky, R.A., Ghim, T., Wharam, M.D., Crist, W.M., Vietti, T.J., Johnson, W. & et al. (1991). Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer*, 68, 48-55.
16. Buchanan, G.R., Rivera, G.K., Pollock, B.H., Boyett, J.M., Chauvenet, A.R., Wagner, H., Maybee, D.A., Crist, W.M. & Pinkel, D. (2000). Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: A Pediatric Oncology Group study. *Cancer*, 88, 1166-74.
17. Bühner, C., Hartmann, R., Fengler, R., Dopfer, R., Gadner, H., Gerein, V., Gobel, U., Reiter, A., Ritter, J. & Henze, G. (1993). Superior prognosis in combined compared to isolated bone marrow relapses in salvage therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 21, 470-6.
18. Bühner, C., Hartmann, R., Fengler, R., Rath, B., Schrappe, M., Janka-Schaub, G. & Henze, G. (1996). Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. *J Clin Oncol*, 14, 2812-7.
19. Bühner, C., Hartmann, R., Fengler, R., Schober, S., Arlt, I., Loewke, M. & Henze, G. (1994). Importance of effective central nervous system therapy in isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 83, 3468-72.
20. Creutzig, U. & Schellong, G. (1980). Treatment of relapse in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Dtsch Med Wochenschr*, 105, 1109-12.
21. Dopfer, R., Henze, G., Bender-Götze, C., Ebell, W., Ehninger, G., Friedrich, W., Gadner, H., Klingebiel, T., Peters, C., Riehm, H. & et al. (1991). 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*, 78, 2780-4.
22. Dörffel, W., Hartmann, R., Schober, S., Veerman, A.J., Pieters, R., Klumper, E. & Henze, G. (1993). Drug resistance testing as a basis for tailored therapy in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. In *Drug resistance in leukemia and lymphoma*, Kaspers, G.J., Pieters, R., Twentyman, P.R., Weisenthal, L.M. & Veerman, A.J. (eds) pp. 353-7. Harwood Academic Publishers: Chur.
23. Eckert, C., Biondi, A., Seeger, K., Cazzaniga, G., Hartmann, R., Beyermann, B., Pogodda, M., Proba, J. & Henze, G. (2001). Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 358, 1239-41.
24. Erb, N., Harms, D.O. & Janka-Schaub, G. (1998). Pharmacokinetics and metabolism of thiopurines in children with acute lymphoblastic leukemia receiving 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine. *Cancer Chemother Pharmacol*, 42, 266-72.
25. Feig, S.A., Ames, M.M., Sather, H.N., Steinherz, L., Reid, J.M., Trigg, M., Pendergrass, T.W., Warkentin, P., Gerber, M., Leonard, M., Bleyer, W.A. & Harris, R.E. (1996). Comparison of idarubicin to daunomycin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: A report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol*, 27, 505-14.
26. Fleischhack, G., Hasan, C., Graf, N., Mann, G. & Bode, U. (1998). IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML



- of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol*, 102, 647-55.
27. Gaynon, P.S., Qu, R.P., Chappell, R.J., Willoughby, M.L., Tubergen, D.G., Steinherz, P.G. & Trigg, M.E. (1998). Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Impact of site and time to first relapse - the Children's Cancer Group Experience. *Cancer*, 82, 1387-95.
  28. Hamilton, R.A. & Kremer, J.M. (1997). Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 36, 86-90.
  29. Harms, D.O. & Janka-Schaub, G.E. (2000). Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia*, 14, 2234-9.
  30. Hartmann, R., Hubalek, D., Fengler, R. & Henze, G. (1995). Impact of early treatment intensity on outcome after first relapse of childhood ALL (abstract). *Ann Hematol*, 70 Suppl 2, A132.
  31. Henze, G. (1997). Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol*, 5, 199-213.
  32. Henze, G., Agthe, A.G., Neuendank, A., Hartmann, R., Dörffel, W., Brühmüller, S., Klumper, E., Pieters, R. & Veerman, A.J. (1995). Tailored therapy for relapsed or refractory childhood acute lymphoblastic leukemia (abstract). *Leukemia*, 9, 538.
  33. Henze, G., Fengler, R. & Hartmann, R. (1994a). Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the BFM Study Group. *Haematol Blood Transfus*, 36, 374-9.
  34. Henze, G., Fengler, R., Hartmann, R., Kornhuber, B., Janka-Schaub, G., Niethammer, D. & Riehm, H. (1991). 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*, 78, 1166-72.
  35. Henze, G., Fengler, R., Hartmann, R., Ritter, J., Niethammer, D., Schwabe, D., Havers, W., Treuner, J., Gadner, H., Haas, R., Janka-Schaub, G., Rieske, K., Reiter, A., Selle, B., Doerffel, W., Schiegelow, K., Feldges, A. & Riehm, H. (1994b). High dose versus intermediate dose MTX for relapsed childhood ALL: Interim results of the randomized multicentric trial ALL-REZ BFM 90 (abstract). *Med Pediatr Oncol*, 23, 190.
  36. Henze, G., Fengler, R., Reiter, A., Ritter, J. & Riehm, H. (1990). Impact of early intensive reinduction therapy on event-free survival in children with low-risk acute lymphoblastic leukemia. *Hamatol Bluttransfus*, 33, 483-8.
  37. Hryniuk, W.M. (1988). The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Important Adv Oncol*, 121-41.
  38. Kano, Y., Akutsu, M., Tsunoda, S., Mano, H., Sato, Y., Honma, Y. & Furukawa, Y. (2001). In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents. *Blood*, 97, 1999-2007.
  39. Klumper, E., Pieters, R., Veerman, A.J., Huismans, D.R., Loonen, A.H., Hahlen, K., Kaspers, G.J., van Wering, E.R., Hartmann, R. & Henze, G. (1995). In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 86, 3861-8.
  40. Knechtli, C.J., Goulden, N.J., Hancock, J.P., Grandage, V.L., Harris, E.L., Garland, R.J., Jones, C.G., Rowbottom, A.W., Hunt, L.P., Green, A.F., Clarke, E., Lankester, A.W., Cornish, J.M., Pamphilon, D.H., Steward, C.G. & Oakhill, A. (1998). Minimal residual disease status before allogeneic bone marrow transplantation is an important determinant of successful outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 92, 4072-9.
  41. Lawson, S.E., Harrison, G., Richards, S., Oakhill, A., Stevens, R., Eden, O.B. & Darbyshire, P.J. (2000). The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: A report on the Medical Research Council UKALLR1 study. *Br J Haematol*, 108, 531-43.

42. McCarthy, A.J., Pitcher, L.A., Hann, I.M. & Oakhill, A. (1999). FLAG (fludarabine, high-dose cytarabine, and G-CSF) for refractory and high-risk relapsed acute leukemia in children. *Med Pediatr Oncol*, 32, 411-5.
43. Messina, C., Valsecchi, M.G., Arico, M., Locatelli, F., Rossetti, F., Rondelli, R., Cesaro, S., Uderzo, C., Conter, V., Pession, A., Sotti, G., Loiacono, G., Santoro, N., Miniero, R., Dini, G., Favre, C., Meloni, G., Testi, A.M., Werner, B., Silvestri, D., Arrighini, A., Varotto, S., Pillon, M., Basso, G., Zanesco, L. & et al. (1998). Autologous bone marrow transplantation for treatment of isolated central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. AIEOP/FONOP-TMO Group. Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica. *Bone Marrow Transplant*, 21, 9-14.
44. Muller, H.J., Beier, R., Loning, L., Blutters-Sawatzki, R., Dorffel, W., Maass, E., Muller-Weihrich, S., Scheel-Walter, H.G., Scherer, F., Stahnke, K., Schrappe, M., Horn, A., Lumkemann, K. & Boos, J. (2001). Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol*, 114, 794-799.
45. Muller, H.J., Loning, L., Horn, A., Schwabe, D., Gunkel, M., Schrappe, M., von Schutz, V., Henze, G., Casimiro da Palma, J., Ritter, J., Pinheiro, J.P., Winkelhorst, M. & Boos, J. (2000). Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol*, 110, 379-84.
46. Nachman, J., Sather, H.N., Gaynon, P.S., Lukens, J.N., Wolff, L. & Trigg, M.E. (1997). Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 15, 2222-30.
47. Neuendank, A., Hartmann, R., Bühner, C., Winterhalter, B., Klumper, E., Veerman, A.J. & Henze, G. (1997). Acute toxicity and effectiveness of idarubicin in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*, 58, 326-32.
48. Oakhill, A., Pamphilon, D.H., Potter, M.N., Steward, C.G., Goodman, S., Green, A., Goulden, P., Goulden, N.J., Hale, G., Waldmann, H. & Cornish, J.M. (1996). Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. *Br J Haematol*, 94, 574-8.
49. Pui, C.H., Bowman, W.P., Ochs, J., Dodge, R.K. & Rivera, G.K. (1988). Cyclic combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia recurring after elective cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol*, 16, 21-6.
50. Reid, J.M., Pendergrass, T.W., Krailo, M.D., Hammond, G.D. & Ames, M.M. (1990). Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid concentrations of idarubicin and idarubicinol in pediatric leukemia patients: a Childrens Cancer Study Group report. *Cancer Res*, 50, 6525-8.
51. Ribeiro, R.C., Rivera, G.K., Hudson, M., Mulhern, R.K., Hancock, M.L., Kun, L., Mahmoud, H., Sandlund, J.T., Crist, W.M. & Pui, C.H. (1995). An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 13, 333-8.
52. Riehm, H., Feickert, H.J., Schrappe, M., Henze, G. & Schellong, G. (1987). Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Hamatol Bluttransfus*, 30, 139-46.
53. Ritchey, A.K., Pollock, B.H., Lauer, S.J., Andejaski, Y. & Buchanan, G.R. (1999). Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*, 17, 3745-52.
54. Rivera, G.K., Hudson, M.M., Liu, Q., Benaim, E., Ribeiro, R.C., Crist, W.M. & Pui, C.H. (1996). Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 88, 831-7.

55. Sadowitz, P.D., Smith, S.D., Shuster, J., Wharam, M.D., Buchanan, G.R. & Rivera, G.K. (1993). Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *Blood*, 81, 602-9.
56. Schindler, T., Bornmann, W., Pellicena, P., Miller, W.T., Clarkson, B. & Kuriyan, J. (2000). Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science*, 289, 1938-42.
57. Schmid, H., Baumgarten, E., Ebell, W., Fengler, R. & Henze, G. (1996). Hochdosistherapie mit autologer Stammzell-Reinfusion, Immunmodulation und Re-Induktion für Kinder mit Rezidiven einer Hochrisiko-ALL, ALL-REZ BFM. *Abteilung Onkologie/Hämatologie, Kinderklinik des OHC, Charité - Virchow Klinikum der Humboldt-Universität zu Berlin*.
58. Schrappe, M., Reiter, A., Zimmermann, M., Harbott, J., Ludwig, W.D., Henze, G., Gadner, H., Odenwald, E. & Riehm, H. (2000). 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*, 14, 2205-22.
59. Schroeder, H., Garwicz, S., Kristinsson, J., Siimes, M.A., Wesenberg, F. & Gustafsson, G. (1995). Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Med Pediatr Oncol*, 25, 372-8.
60. Schroeder, H., Gustafsson, G., Saarinen-Pihkala, U.M., Glomstein, A., Jonmundsson, G., Nysson, K., Ringden, O. & Mellander, L. (1999). Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: A population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant*, 23, 555-60.
61. Seeger, K., Adams, H.P., Buchwald, D., Beyermann, B., Kremens, B., Niemeyer, C., Ritter, J., Schwabe, D., Harms, D., Schrappe, M. & Henze, G. (1998). TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. The Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood*, 91, 1716-22.
62. Seeger, K., Stackelberg, A.V., Taube, T., Buchwald, D., Korner, G., Suttorp, M., Dorffel, W., Tausch, W. & Henze, G. (2001). Relapse of TEL-AML1--positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol*, 19, 3188-93.
63. Stackelberg, A., Hartmann, R., Ritter, J., Nuernberger, W., Klingebiel, T., Kretschmann, A. & Henze, G. (1999). 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*, 21.
64. van Dongen, J.J., Seriu, T., Panzer-Grumayer, E.R., Biondi, A., Pongers-Willems, M.J., Corral, L., Stolz, F., Schrappe, M., Masera, G., Kamps, W.A., Gadner, H., van Wering, E.R., Ludwig, W.D., Basso, G., de Bruijn, M.A., Cazzaniga, G., Hettlinger, K., van der Does-van den Berg, A., Hop, W.C., Riehm, H. & Bartram, C.R. (1998). Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*, 352, 1731-8.
65. Vieira Pinheiro, J.P., Muller, H.J., Schwabe, D., Gunkel, M., Casimiro da Palma, J., Henze, G., von Schutz, V., Winkelhorst, M., Wurthwein, G. & Boos, J. (2001). Drug monitoring of low-dose PEG-asparaginase (Oncaspar) in children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 113, 115-9.
66. Villani, F., Galimberti, M., Comazzi, R. & Crippa, F. (1989). Evaluation of cardiac toxicity of idarubicin (4-demethoxydaunorubicin). *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25, 13-8.
67. Weisberg, E. & Griffin, J.D. (2000). Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood*, 95, 3498-505.
68. Wheeler, K., Richards, S., Bailey, C. & Chessells, J. (1998). Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: The MRC UKALL X experience. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol*, 101, 94-103.

69. Winick, N.J., Smith, S.D., Shuster, J., Lauer, S., Wharam, M.D., Land, V., Buchanan, G. & Rivera, G. (1993). Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 11, 271-8.
70. Wofford, M.M., Smith, S.D., Shuster, J.J., Johnson, W., Buchanan, G.R., Wharam, M.D., Ritchey, A.K., Rosen, D., Haggard, M.E., Golembe, B.L. & et al. (1992). Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 10, 624-30.
71. Wolfrom, C., Hartmann, R., Brühmüller, S., Fengler, R., Reiter, A., Ritter, J. & Henze, G. (1997). Similar outcome on boys with isolated and combined testicular acute lymphoblastic leukemia relapse after stratified BFM salvage therapy. *Haematol Blood Transfus*, 38, 647-651.

## **14 ANHANG**

# ANHANG 1

## **Patientenaufklärung und Einwilligung**

Hinweise zur Patientenaufklärung und Einwilligung zur Behandlung.....	96
Protokoll des Aufklärungsgesprächs .....	98
Patienteninformation und Einwilligung in die Behandlung.....	100
Einwilligung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten.....	104

## **Hinweise für die Patientenaufklärung und Einwilligung zur Behandlung**

Die ausführliche Aufklärung und die danach gegebene Einwilligung des Patienten bzw. aller Sorgeberechtigten vor Beginn der Therapie sind unabdingbare Voraussetzungen für eine Behandlung gemäß des Protokolls ALL-REZ BFM 2002. Hier sei nachdrücklich auf die "Richtlinien zur Aufklärung der Krankenhauspatienten über vorgesehene ärztliche Maßnahmen" in der derzeit gültigen Fassung hingewiesen, die gemeinsam vom Vorstand der Deutschen Krankenhausgesellschaft und dem Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet wurden (Bundesärztekammer, 1990). Die Aufklärung soll mündlich von dem/der behandelnden Arzt/Ärztin im Beisein eines Zeugen/einer Zeugin erfolgen und schriftlich niedergelegt werden. Hierfür sind die folgenden Anlagen des Protokolls vorgesehen:

- Protokoll des Aufklärungsgesprächs
- Patienteninformation und Einwilligung in die Behandlung
- Einwilligung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten

Bei Minderjährigen ist die Zustimmung grundsätzlich 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. Insbesondere ist auf Paragraph 41, Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) hinzuweisen, der bestimmt, daß neben den Sorgeberechtigten auch der minderjährige Patient entsprechend aufzuklären ist und seine Einwilligung erteilen muß, wenn er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der im Protokoll zu prüfenden Therapie einzusehen und seinen Willen danach zu bestimmen. Der Rechtsgedanke des Paragraph 41, Absatz 3 AMG gilt auch entsprechend für das vorliegende Therapieoptimierungsprotokoll. Ob die Voraussetzungen des Paragraph 41, Absatz 3 AMG bei minderjährigen Patienten vorliegen, kann nur nach den Umständen des Einzelfalls bestimmt werden. Bei Kindern ab 12 Jahren, die mit ihrer Krankheit vertraut sind, kann dies durchaus der Fall sein. Es obliegt dem behandelnden Arzt in Abstimmung mit den Sorgeberechtigten zu prüfen, ob danach eine Aufklärung des Minderjährigen und seine Einwilligung erforderlich sind. 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. Zunächst ist die Aufklärung über die Diagnose und vor allem über den sofortige Therapiebeginn erforderlich. Da die Sorgeberechtigten/Patienten bereits anlässlich der Erstdiagnose die körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen und Konsequenzen kennen, die sich aus der Krankheit und der Behandlung ergeben können, werden sie mit der Eröffnung der Rezidivdiagnose, der jetzt in der Regel ungünstigeren Prognose, der erneuten Therapie und ihren Nebenwirkungen mit erheblichen Problemen konfrontiert. Umfang und Inhalt der Aufklärung sind deshalb der individuellen Situation anzupassen. Das Aufklärungs- und Einwilligungsblatt sollte den Sorgeberechtigten/Patienten erst nach der mündlichen Aufklärung zur Unterzeichnung ausgehändigt werden.

Bei der Aufklärung ist auf das Protokolldesign und den qualitätssichernden Charakter der vorliegenden Therapieoptimierungsstudie einzugehen und über den Sinn der Studie sowie über Vorkenntnisse nach dem Stand der Wissenschaft zu informieren. Insbesondere ist über Art, Umfang, Dauer und Wirkung der im Protokoll vorgesehenen Therapiebestandteile und Untersuchungen und über Nebenwirkungen, mögliche Komplikationen und Spätfolgen aufzuklären. Über Art und Risiken der Strahlentherapie ist gesondert durch den behandelnden

Strahlentherapeuten aufzuklären. Ebenfalls liegt bei einer Stammzelltransplantation und bei allen eventuellen operativen Eingriffen die Aufklärungspflicht bei dem entsprechenden Transplanteur, Chirurgen und Anästhesisten.

Die Sorgeberechtigten sind darüber zu informieren, daß sie die freie Wahl haben, die Protokolltherapie abzulehnen und sich für Alternativtherapien, einen anderen Therapiezeitweig oder einen Therapiezeitverzicht zu entscheiden. Als Alternative kommt eine andere Therapie wie zum Beispiel eines der früheren ALL-REZ BFM Protokolle in Betracht, mit der eine im Vergleich zur internationalen Literatur hohe Rate an anhaltenden Remissionen erreicht werden konnte, ohne daß es zu einer Zunahme schwerwiegender Komplikationen gekommen ist. Weiterhin muß darüber aufgeklärt werden, daß in jeder Phase der Krankheit die Möglichkeit einer anderen Behandlung besteht, ohne daß dem betroffenen Patienten daraus Nachteile entstehen.

Mit der Randomisation (Zuordnung nach Zufallsauswahl), der Anwendung des Therapieelements Protokoll II-IDA statt der Blockabfolge R2-R1-R2, soll die Frage beantwortet werden, ob durch die Gabe eines modifizierten Protokolls II eine bessere Remissionsrate und ein längeres ereignisfreies Überleben erreicht werden können. Die hohe Wirksamkeit und die gut steuerbare Verträglichkeit von Protokoll II sind bereits aus den BFM-Erstbehandlungsstudien für die akute lymphoblastische Leukämie belegt. Ob die Verwendung dieses Protokolls jedoch in der Rezidivbehandlung günstiger als die Gabe von R-Blöcken ist, ist bisher nicht bekannt. Die Sorgeberechtigten sind hierüber und über den Wert der wissenschaftlichen Fragestellung für zukünftige Therapien vor Beginn der Behandlung und vor der Durchführung der zentralen Randomisierung aufzuklären. Sie sind darüber zu informieren, daß sie die Randomisierung ablehnen und in Absprache mit dem/der behandelnden Arzt/Ärztin einen Therapiezeitweig ohne Einfluß auf die Gesamtbehandlung oder Nachteile für den Patienten frei wählen können. Sie sind weiterhin über die im Rahmen der Behandlung vorgesehenen diagnostischen Maßnahmen und wissenschaftlichen Begleituntersuchungen sowie deren Zweck und Risiken aufzuklären und darüber zu informieren, daß sie diese Untersuchungen jederzeit ablehnen können.

Es wird empfohlen, von den Sorgeberechtigten und ggf. dem Patienten eine Einwilligungserklärung zur Behandlung des Rezidivs nach den Richtlinien des Therapieprotokolls ALL-REZ BFM 2002 unterzeichnen zu lassen, in der die Inhalte des Aufklärungsgespräches protokolliert sind. Es kann aber auch auf die Unterschrift der Sorgeberechtigten bzw. des Patienten verzichtet werden. Für diesen Fall muß vom aufklärenden Arzt und einem Zeugen ein Protokoll über die bei der Aufklärung behandelten Gegenstände unterschrieben und die Entscheidung des Patienten bzw. Sorgeberechtigten sorgfältig dokumentiert werden.

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 Behandlung und eine Kopie der Einwilligungserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten sind den Patienten bzw. seinen Sorgeberechtigten auszuhändigen.**



**Protokoll des Aufklärungsgesprächs**  
**zum Therapieprotokoll ALL-REZ BFM 2002 zur Behandlung von Kindern**  
**mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie**

Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Die nachfolgend aufgeführten Personen haben sich am \_\_\_\_\_ ausführlich über die Erkrankung und Behandlung von Patienten mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie beraten.

Patient:	_____	_____	_____
	Nachname	Vorname	Geburtsdatum
Sorgeberechtigte:	_____	_____	
	Nachname	Vorname	
Sorgeberechtigte:	_____	_____	
	Nachname	Vorname	
Arzt:	_____	_____	_____
	Nachname	Vorname	Funktion
Zeuge:	_____	_____	_____
	Nachname	Vorname	Funktion

Die Aufklärung erstreckte sich auf folgende Punkte (bitte markieren):

- Diagnose
- Prognose ohne geeignete Therapie
- Erwartete Prognose mit dem Therapieprotokoll ALL-REZ BFM 2002
- Erwartete Prognose alternativer Therapien (z. B. ALL-REZ BFM 87/90/96)
- Wirkung der Chemotherapie (Vernichtung der Leukämiezellen, dadurch Wiederherstellung der normalen Knochenmarkfunktion; Notwendigkeit der Kombination verschiedener aufeinanderfolgender Behandlungsphasen)
- Nebenwirkung der Chemotherapie (Übelkeit, Erbrechen; vorübergehender Haarausfall; Auswirkungen auf Knochenmark und Blutbild; Immunsuppression; Auftreten von schweren Infektionen, die in seltenen Fällen nicht beherrscht werden können; mögliche Organschäden; evtl. Auswirkungen auf Fertilität; Risiko einer späteren Entstehung von Tumoren; selten nicht beherrschbare zum Tode führende Toxizität)
- Wirkung der Strahlentherapie (Vernichtung der Leukämiezellen z.B. im Zentralnervensystem und seinen Häuten)
- Nebenwirkung der Strahlentherapie (Apathie-Syndrom bei ZNS-Bestrahlung, mögliche Spätfolgen)

- O Ziele des Protokolls (Optimierung und Standardisierung der Therapie zur Verbesserung der Prognose für Kinder mit ALL-Rezidiv durch ein risikoangepasstes Behandlungskonzept mit Chemotherapie, Strahlentherapie und ggf. Stammzelltransplantation; randomisierter Vergleich von kontinuierlicher Chemotherapie mit Blocktherapie als Konsolidierungsbehandlung; Durchführung von MRD-Untersuchungen als Entscheidungsgrundlage für eine Stammzelltransplantation in Gruppe S2; Erhöhung der Therapiedichte durch kürzere, regelgesteuerte Blockabstände; Vereinheitlichung der Induktionstherapie und obligate Stammzelltransplantation in den Hochrisikogruppen S3 und S4; Einheitlicher Einsatz von Asparaginase mit individuellem pharmakologischem Wirksamkeitsmonitoring während der Blöcke; Beantwortung wissenschaftlicher Fragen, die für die Behandlung zukünftiger Patienten von Bedeutung sein können)
- O Randomisierung (Gabe von Protokoll II-IDA oder Blocktherapie R2-R1-R2 im Rahmen der Konsolidierungsbehandlung; mögliche Vorteile bzw. Nachteile; Art und Sinn der Randomisierungsmethode; Wert der wissenschaftlichen Fragestellung)
- O Mögliche primäre oder sekundäre Transplantationsindikation (Hinweis auf das assoziierte Transplantationsprotokoll mit gesonderter Aufklärung und Einwilligung)
- O Wissenschaftliche Begleituntersuchungen (zur Erforschung der akuten lymphoblastischen Leukämie in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen mit der Krankheit direkt verbundenen Merkmalen; Durchführung an Leukämiezellen, die im Rahmen des ALL-REZ BFM 2002 Protokolls entnommen wurden; Einlagerung von überschüssigen Zellen, Verwendung nur nach Zustimmung der Ethikkommission unter Berücksichtigung eines möglichen individuellen Nutzen des Kindes sowie nach Pseudonymisierung)
- O Vorkenntnisse nach dem Stand der Wissenschaft
- O Weitergabe von patientenbezogenen Daten
- O Patientenversicherung im Rahmen der Betriebshaftpflicht und Probandenversicherung
- O Entscheidungsfreiheit des Patienten

Nicht markierte Themen wurden nicht erläutert.

Der Patient bzw. seine Sorgeberechtigten haben sich entschieden

- O **für die Teilnahme und Behandlung** entsprechend dem Protokoll ALL-REZ BFM 2002
- O **gegen die Teilnahme und Behandlung** entsprechend dem Protokoll ALL-REZ BFM 2002
- O **für die Randomisierung**
- O **gegen die Randomisierung**
- O **für die Teilnahme an wissenschaftlichen Begleituntersuchungen** nach Zustimmung der Ethikkommission und unter Berücksichtigung des Wohles des Kindes
- O **für die Teilnahme an wissenschaftlichen Begleituntersuchungen** erst nach erneuter Information und Einwilligung
- O **gegen die Teilnahme an wissenschaftlichen Begleituntersuchungen**

Hiermit erkläre ich, die o.g. Sorgeberechtigten/das o.g. Kind über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken des Behandlungsprotokolls ALL-REZ BFM 2002 ausführlich aufgeklärt und ihnen/ihm eine Ausfertigung der Patienteninformation und Einwilligung in die Behandlung übergeben zu haben.

Arzt: \_\_\_\_\_  
 Name Datum Unterschrift

Zeuge: \_\_\_\_\_  
 Name Datum Unterschrift

Klinikstempel:

Behandelnde Klinik (Kopfbogen oder Stempel):

**Patienteninformation und Einwilligung in die Behandlung  
zum Therapieprotokoll ALL-REZ BFM 2002 zur Behandlung von Kindern  
mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie**

Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Die nachfolgend aufgeführten Personen haben am \_\_\_\_\_ ausführlich über die Erkrankung und Behandlung von Patienten mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie gesprochen.

Patient:	_____	_____	_____
	Nachname	Vorname	Geburtsdatum
Sorgeberechtigte:	_____	_____	
	Nachname	Vorname	
Sorgeberechtigte:	_____	_____	
	Nachname	Vorname	
Arzt:	_____	_____	_____
	Nachname	Vorname	Funktion

Sie bestätigen hiermit, daß Sie heute durch oben angegebene(n) Arzt/Ärztin ausführlich über Ihre Erkrankung bzw. die Erkrankung Ihres Kindes und über die bei Ihnen bzw. bei Ihrem Kind vorgesehene Behandlung informiert worden sind. Bei der Erkrankung handelt es sich um akute lymphoblastische Leukämie, bei der ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) aufgetreten ist. Sie wurden darüber unterrichtet, daß ohne eine geeignete Therapie die Krankheit nicht beherrscht werden kann, und sind über die erwarteten Chancen für einen Erfolg der Therapie mit den vorgeschlagenen sowie anderen bereits erprobten Behandlungen unterrichtet worden.

Insbesondere wurden Ihnen folgende Aspekte der Behandlung erläutert:

Die Behandlung soll im Rahmen des Therapieprotokolls ALL-REZ BFM 2002 nach einem Plan erfolgen, nach dem etwa 100 Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz vorgehen. Nach diesem Plan werden voraussichtlich jährlich mehr als 100 Patienten im Alter von bis zu 18 Jahren behandelt, so daß insgesamt ca. 450 Patienten an dieser Studie teilnehmen werden. Die in vorangegangenen Studien gewonnenen Erfahrungen wurden bei der Planung der Gesamttherapie berücksichtigt. Hauptziel des Protokolls ist die Verbesserung der Heilungsaussichten durch die Anpassung der Therapie an das unterschiedliche Risiko, weitere Rückfälle zu erleiden. Gleichzeitig sollen neue Erkenntnisse über die Erkrankung und Therapie gewonnen werden (Therapieoptimierungsstudie). Der Plan und die voraussichtliche Dauer der Behandlung nach dem Protokoll ALL-REZ BFM 2002 und der Unterschied zu

anderen Therapiekonzepten bzw. vorangegangenen Behandlungsprotokollen wurde Ihnen erklärt.

Das jetzige Konzept sieht die Kombination einer medikamentösen Behandlung (Chemotherapie) mit einer Strahlentherapie und/oder Stammzelltransplantation vor. Die Chemotherapie gliedert sich in aufeinanderfolgende Therapieblöcke und Therapiephasen, in denen verschiedene Medikamente (Zytostatika) kombiniert werden und zur Bekämpfung der Leukämiezellen eingesetzt werden. Mit der Kombination mehrerer Medikamente, der zusätzlichen Strahlentherapie und, wenn erforderlich, mit der Stammzelltransplantation soll erreicht werden, daß möglichst keine Leukämiezellen der Behandlung entgehen.

In diesem Behandlungsplan soll die Wirksamkeit eines langgestreckten Chemotherapieblocks (Protokoll II-IDA) beurteilt werden, der in ähnlicher Form seit vielen Jahren in der Erstbehandlung eingesetzt wird. Da nicht bekannt ist, ob es für die Rezidivbehandlung günstiger ist, einen langgestreckten oder drei kurze Blöcke einzusetzen, soll zufällig entschieden werden, ob Protokoll II-IDA oder die Blöcke R2-R1-R2 gegeben werden. Die Zufallsauswahl wird Randomisation genannt. Durch die Randomisation kann später herausgefunden werden, ob sich mit dem langgestreckten Block oder den drei kurzen Blöcken eine bessere Prognose erreichen läßt. Über die Möglichkeit der Teilnahme an der Randomisation sind Sie unterrichtet worden. Bei Ablehnung der Randomisation entstehen keine Nachteile für Sie/Ihr Kind.

Die Nebenwirkungen und Risiken der Chemotherapie sind Ihnen ausführlich erläutert worden. Besprochen wurden unter anderem das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, vorübergehendem Haarausfall, die Auswirkungen auf die Schleimhäute, das blutbildende Knochenmark und das Blutbild, das hohe Risiko durch unter Umständen lebensbedrohliche Infektionen sowie mögliche Spätfolgen wie Organschäden, die eventuelle Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, die Notwendigkeit kontrazeptioneller Maßnahmen und das Risiko für eine spätere Entstehung von anderen bösartigen Krankheiten. Erwähnt wurde auch, daß die Nebenwirkungen unter Umständen nicht beherrschbar sein und sogar zum Tode führen können.

Der Sinn der Strahlentherapie, die Vernichtung von Leukämiezellen im Zentralnervensystem und dessen Häuten oder ggf. in den Hoden und mögliche Nebenwirkungen oder Spätfolgen, sind Ihnen erläutert worden. Eine ausführliche Aufklärung wird vor diesem Behandlungsschritt durch den Strahlentherapeuten erfolgen. Über die Möglichkeit der Teilnahme an Untersuchungen zur Erkennung von Spätfolgen im Rahmen einer strahlentherapeutischen Studie sind Sie informiert worden.

Ihnen ist erklärt worden, daß im Behandlungskonzept eine Stammzelltransplantation vorgesehen ist, wenn ungünstige Voraussetzungen für die Heilungsaussichten bestehen. Dies kann oft bereits bei der Rezidivdiagnose festgestellt werden. Es kann sich jedoch auch erst während der Behandlung herausstellen, daß die Chemotherapie nicht ausreichend wirksam ist und noch restliche Leukämiezellen (MRD, Minimal Residual Disease) im Knochenmark vorhanden sind. In diesem Fall soll ebenfalls eine Stammzelltransplantation geplant werden. Um restliche Leukämiezellen feststellen zu können, sind spezielle hochempfindliche Laboruntersuchungen vorgesehen, für die zu verschiedenen Behandlungszeitpunkten Knochenmark unter Lokal- oder Kurznarkose entnommen wird.

Die Möglichkeit der Stammzelltransplantation und ihr Stellenwert im Rahmen des Behandlungsplanes sind mit Ihnen ausführlich unter Berücksichtigung Ihrer speziellen Situation bzw. der Ihres Kindes besprochen worden. Sollte diese Therapie durchgeführt werden, so werden Sie vorher über die speziellen Risiken und das Vorgehen in einem gesonderten Gespräch durch den/die behandelnde(n) Arzt/Ärztin ausführlich aufgeklärt.

Die anlässlich der Rezidivdiagnose und während der Behandlung geplanten Untersuchungen zum Nachweis von restlichen Leukämiezellen im Knochenmark (MRD) dienen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie. Die aus diesen Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse sollen verwendet werden, um die geeignete Therapie bzw. das geeignete Therapieverfahren im Rahmen des Behandlungsprotokolls festzulegen. Die Behandlung soll ausreichend intensiv sein, um die Leukämiezellen restlos zu vernichten. Die Nebenwirkungen der Therapie sollen dabei so gering wie möglich gehalten werden.

Für die MRD-Untersuchungen werden spezifische Marker der Leukämiezellen benutzt, die mit molekulargenetischen und immunologischen Laborverfahren bestimmt werden. Im Vergleich zu herkömmlichen Methoden können Leukämiezellen mit einer bis zu 10000-fach höheren Empfindlichkeit nachgewiesen werden. Bei Kindern mit Ersterkrankung einer akuten lymphoblastischen Leukämie werden bereits seit 1999 die Ergebnisse dieser Untersuchungen für die Therapieplanung berücksichtigt.

Im Rahmen des Rezidivprotokolls ALL-REZ BFM 2002 werden MRD-Untersuchungen zu Beginn der Behandlung und zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der Behandlung durchgeführt. Das Ergebnis zum Zeitpunkt nach dem zweiten Chemotherapieblock soll für die Entscheidung zur Weiterführung der Chemotherapie oder zur Durchführung einer Stammzelltransplantation genutzt werden. Die Ergebnisse der MRD-Untersuchungen für die anderen Zeitpunkte werden nicht für eine Therapieänderung verwendet. Sie werden jedoch zur Beurteilung und Bestätigung des Therapieerfolgs herangezogen und wissenschaftlich ausgewertet.

Sie sind darüber informiert worden, daß für die MRD-Untersuchungen eine Knochenmarkpunktion und Blutentnahme zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und bis zu sechs weitere Probenentnahmen im Verlauf der Chemotherapie bei Ihnen/Ihrem Kind vorgesehen sind. Die ersten Punktionen bis zum Erreichen der Remission sind erforderlich, um die Diagnose und den Krankheitsverlauf mit herkömmlichen Methoden (mikroskopisch) zu beurteilen. Proben für die MRD-Untersuchungen werden hierbei mitentnommen. Nach einer Stammzelltransplantation wird empfohlen, zusätzliche Punktionen und Messungen zur MRD-Untersuchung bei Ihnen/Ihrem Kind durchzuführen.

Die möglichen Risiken und Komplikationen bei Knochenmarkpunktionen und Blutentnahmen sind Ihnen erläutert worden. Sie sind darüber unterrichtet worden, daß über schwere oder regelmässig auftretende Komplikationen im Zusammenhang mit Knochenmarkpunktionen und Blutentnahmen zur MRD-Untersuchung bisher nicht berichtet wurde. In seltenen Fällen können Blutungen im Punktionskanal und spätere lokale Infektionen in dem Punktionsbereich auftreten. Die Knochenmarkpunktion wird unter Lokal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Aufklärung zur Allgemeinanästhesie, bei der es sich um eine zehninminütige Kurznarkose handelt, erfolgt durch den Anästhesisten.

Sie wurden informiert, dass Leukämiezellen ihres 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 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 Ihrer erneuten Information und Einwilligung und nur dann, wenn sich ein direkter Nutzen für Ihr Kind aus diesen Untersuchungen ergeben kann.

Während der Teilnahme an dem Protokoll ALL-REZ BFM 2002 übernimmt die Betriebshaftpflichtversicherung der an diesem Protokoll teilnehmenden Klinik/Institution, an

der die Behandlung und Untersuchungen stattfinden, die Haftpflicht für schuldhaft verursachte Gesundheitsschäden. Gesundheitsschäden, die sich direkt mit der Studienfrage in Verbindung bringen lassen, sind über eine zusätzliche Probandenversicherung (Gothaer Versicherung, Probandenversicherungsnummer 37.907.546060, Gothaer Allee 1, 50969 Köln) versichert. Falls Sie oder Ihr Kind während oder nach der Behandlung eine Gesundheitsbeeinträchtigung beobachten, die mit der Teilnahme an dem oben genannten Protokoll im Zusammenhang stehen könnte, sind Sie verpflichtet, sich unverzüglich an den/die behandelnde(n) Arzt/Ärztin zu wenden.

### **Erklärung und Einwilligung:**

**Ich erkläre mich damit einverstanden, daß ich/mein Kind nach dem Protokoll ALL-REZ BFM 2002 behandelt werde/wird. Ich bin darüber aufgeklärt worden, daß die Einwilligung zu dieser Behandlung freiwillig ist, ich die Einwilligung zur Behandlung oder zu bestimmten Behandlungsteilen verweigern oder jederzeit formlos widerrufen kann und auch berechtigt bin, eine andere Behandlung zu wählen oder die Behandlung ganz abzulehnen.**

**Ich erkläre mich damit einverstanden, daß einer von zwei im Protokoll vorgesehenen Therapiebestandteilen (ein langgestreckter Block oder drei kurze Blöcke) zufällig in der Studienzentrale ausgewählt wird (zentrale Randomisation) und dem/der behandelnde(n) Arzt/Ärztin mitgeteilt wird. Ich bin darüber aufgeklärt worden, daß die Teilnahme an der Randomisation freiwillig ist und daß ich berechtigt bin, die getroffene Zuordnung abzulehnen und einen der beiden Therapiebestandteile aus eigenem Ermessen zu wählen.**

**Ich erkläre mich damit einverstanden, an den MRD-Untersuchungen und wissenschaftlichen Begleituntersuchungen im Rahmen des Behandlungsprotokolls 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 Einwilligung durch mich durchgeführt. Ich weiß, daß ich alle oder einzelne Untersuchungen ohne Angabe von Gründen jederzeit ablehnen kann.**

Sie haben das Recht, einzelne Wörter, Sätze oder Absätze dieser Einwilligungserklärung zu streichen oder zu ändern, wenn sie nicht für sich/Ihr Kind zutreffen oder wenn Sie nicht damit einverstanden sind.

Sie fühlen sich genügend informiert und hatten ausreichend Gelegenheit, Ihre Fragen mit oben genanntem/r Arzt/Ärztin zu klären. Sie haben insbesondere die hier vorliegenden Informationen 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/Stempel)

## Einwilligung zur Weitergabe und Verarbeitung personenbezogener Daten

### Therapieprotokoll ALL-REZ BFM 2002 zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie

Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Ich erkläre mich damit einverstanden, daß meine personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Wohnort, Diagnose mit Befunderhebung, Untersuchungsdaten, Behandlung und Krankheitsverlauf) bzw. die meines Kindes

\_\_\_\_\_  
Nachname

\_\_\_\_\_  
Vorname

\_\_\_\_\_  
Geburtsdatum

an die Studienzentrale des Behandlungsprotokolls ALL-REZ BFM 2002 weitergeleitet und im Rahmen und zum Zweck des genannten Protokolls verarbeitet werden. Für die vorstehend beschriebene Weitergabe von Daten entbinden Sie hiermit die behandelnden Ärzte/Ärztinnen von ihrer ärztlichen Schweigepflicht.

Das Verarbeiten der Daten (Speicherung, Übermittlung, Veränderung, Löschen) durch die Studienzentrale dient der medizinischen Dokumentation, um eine bessere Erarbeitung der Diagnosen, Absicherung der Untersuchungs- und Laborergebnisse und eine Überwachung der Therapie in den einzelnen Kliniken zu gewährleisten. Diese Dokumentation ist als wichtiges Hilfsmittel einer zeitgemäßen Behandlung anzusehen und für eine optimale Durchführung und Koordination der Therapie sowie für die Beurteilung des Behandlungserfolgs im Rahmen des Protokolls unerlässlich. Für zentrale 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). Die Daten werden, falls erforderlich, an folgende Stellen übermittelt:

- **ALL-REZ BFM-Studienzentrale (Leiter: Prof. Dr. G. Henze), Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie, Charité, Humboldt-Universität, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin**
- **ALL-BFM-Studienzentrale (Leiter: Prof. Dr. M. Schrappe), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover**
- **CoALL-Studienzentrale (Leiterin: Prof. Dr. G. Janka-Schaub), Pädiatrie Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg, 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 Labor (Leiter: Prof. Dr. W.-D. Ludwig), Medizinische Onkologie / Molekularbiologie, Max-Delbrück-Centrum, Lindenberger Weg 80, 13122 Berlin-Buch**
- **Molekulargenetisches Labor (Leiter: Dr. Dr. K. Seeger), Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie, Charité, Humboldt-Universität, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin**
- **Zytostatikaresistenz-Labor (Leiter: Prof. Dr. B. Dörken), Med. Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité, Humboldt-Universität, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin-Buch**
- **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:

- **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: PD Dr. P. Bader), Allg. Pädiatrie Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyley-Str. 1, 72076 Tübingen**

Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Wahrung des Datengeheimnisses und zur Einhaltung der gesetzlich vorgeschriebenen Bestimmungen entsprechend den EG-Datenschutzrichtlinien, dem Bundesdatenschutzgesetz und entsprechendem Landesrecht verpflichtet.

**Ich erkläre mich mit der Verarbeitung und Weiterleitung der personenbezogenen Daten sowie der Krankheits-, Therapie- und Untersuchungsdaten im oben beschriebenen Umfang und ausschließlich für die vorgenannten Zwecke einverstanden.**

Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Herauslösung, Weitergabe, Untersuchung sowie verschlüsselten (pseudonymisierten) Lagerung meines im Rahmen dieses Therapieprotokolls 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 Ihr Verlangen hin vernichtet.

Die personenbezogenen Daten, Untersuchungsergebnisse und sonstigen medizinischen Daten werden für einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren aufbewahrt und dann vernichtet. Soweit die Daten in die Krankenakte aufgenommen werden, beträgt die Aufbewahrungsfrist 30 Jahre. Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten bzw. der Ihres Kindes widersprechen, Auskunft über die Sie oder Ihr Kind betreffenden Daten verlangen und unrichtige Daten berichtigen lassen. Die Ergebnisse des Behandlungsprotokolls und der Untersuchungen werden ohne Angaben, die auf Sie oder Ihr Kind schließen lassen können, in Fachzeitschriften veröffentlicht.

Die Einwilligung zur Datenverarbeitung ist freiwillig und kann ohne Nachteile für den Patienten jederzeit widerrufen werden. In diesem Fall werden die gespeicherten persönlichen Angaben und der dazugehörige Schlüssel gelöscht bzw. vernichtet, soweit nicht gesetzliche oder berufsrechtliche Aufbewahrungspflichten dem entgegenstehen.

Patient:

\_\_\_\_\_  
Name Datum Unterschrift

Sorgeberechtigte:

\_\_\_\_\_  
Name Datum Unterschrift

Sorgeberechtigte:

\_\_\_\_\_  
Name Datum Unterschrift



## ANHANG 2

### Blockdokumentation

Block F1 .....	107
Block F2 .....	108
Block R2.....	109
Block R1.....	110
Protokoll II-IDA.....	111

### Verordnungspläne

Block F1 .....	113
Block F2 .....	114
Block R2.....	115
Block R1.....	116
Protokoll II-IDA (Teil 1).....	117
Protokoll II-IDA (Teil 2).....	118
Infusionsplan Methotrexat (1 g/m <sup>2</sup> /36h).....	119
Infusionsplan für Cytarabin im Block F2 .....	120
Infusionsplan für Cytarabin im Block R1.....	121
Infusionsplan für Ifosfamid im Block R2.....	122
Infusionsplan für Cyclophosphamid im Protokoll II-IDA.....	123
Folinsäure-Rescue für Methotrexat (1 g/m <sup>2</sup> /36h).....	124

## Block F1

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

Nachname: \_\_\_\_\_ Körperoberfläche [m<sup>2</sup>] \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_ Blockbeginn: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Blockende: \_\_\_\_\_

Medikament	Dosierung	Applikation						individuelle Einzeldosis	
Dexamethason	20 mg/m <sup>2</sup> /d	oral							_____ mg DEXA
Vincristin *	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d	intravenös							_____ mg VCR
Methotrexat	1 g/m <sup>2</sup>	36 h Infusion							_____ g MTX
Coli - Asp. **	10.000 U/m <sup>2</sup>	6 h Infusion							_____ U Coli-ASP
Methotrexat	altersabhängig	intrathekal							_____ mg MTX
Cytarabin	altersabhängig	intrathekal							_____ mg ARA-C
Prednison	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 oder stiller Inaktivierung 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, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/-Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: \_\_\_\_\_ Körperoberfläche [m<sup>2</sup>] \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_ Blockbeginn: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Blockende: \_\_\_\_\_

Medikament	Dosierung	Applikation						individuelle Einzeldosis
Dexamethason	20 mg/m <sup>2</sup> /d	oral						_____ mg DEXA
Vincristin *	1.5 mg/m <sup>2</sup>	intravenös						_____ mg VCR
Cytarabin	2 x 3 g/m <sup>2</sup> /d	3 h Infusion						_____ g ARA-C
Coli - Asp. **	10.000 U/m <sup>2</sup>	6 h Infusion						_____ U Coli-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:

## Block R2

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

Nachname: \_\_\_\_\_ Körperoberfläche [m<sup>2</sup>] \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_ Blockbeginn: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Blockende: \_\_\_\_\_

Medikament	Dosierung	Applikation						individuelle Einzeldosis	
Dexamethason	20 mg/m <sup>2</sup> /d	oral							_____ mg DEXA
Thioguanin	100 mg/m <sup>2</sup> /d	oral							_____ mg 6-TG
Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>	intravenös							_____ mg VDS
Methotrexat	1 g/m <sup>2</sup>	36 h Infusion							_____ g MTX
Ifosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d	1 h Infusion							_____ mg IFO
Daunorubicin	35 mg/m <sup>2</sup>	24 h Infusion							_____ mg DNR
Coli - Asp. **	10.000 U/m <sup>2</sup>	6 h Infusion							_____ U Coli-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 oder stiller Inaktivierung 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, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: \_\_\_\_\_ Körperoberfläche [m<sup>2</sup>] \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_ Blockbeginn: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Blockende: \_\_\_\_\_

Medikament	Dosierung	Applikation							individuelle Einzeldosis
Dexamethason	20 mg/m <sup>2</sup> /d	oral							_____ mg DEXA
Mercaptopurin	100 mg/m <sup>2</sup> /d	oral							_____ mg 6-MP
Vincristin *	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d	intravenös							_____ mg VCR
Methotrexat	1 g/m <sup>2</sup>	36 h Infusion							_____ g MTX
Cytarabin	2 x 2 g/m <sup>2</sup> /d	3 h Infusion							_____ g ARA-C
Coli - Asp. **	10.000 U/m <sup>2</sup>	6 h Infusion							_____ U Coli-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 oder stiller Inaktivierung alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

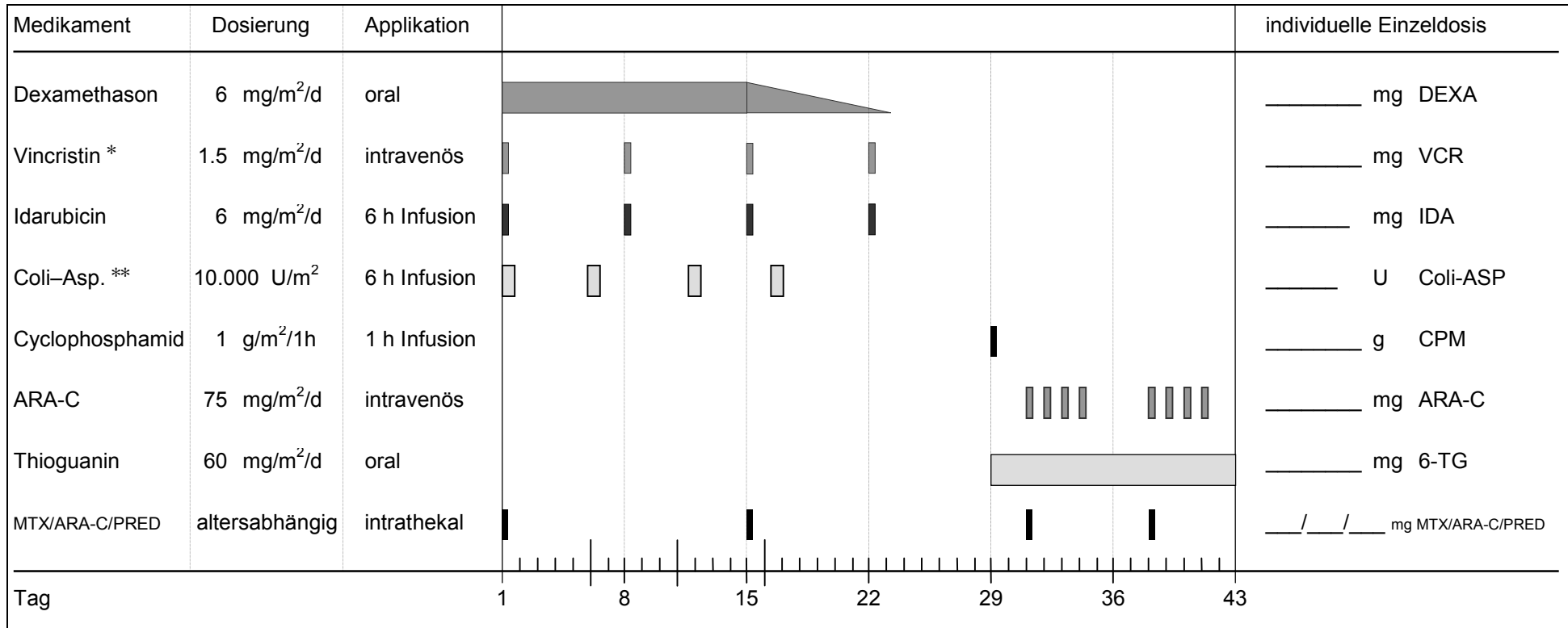
Klinikstempel: \_\_\_\_\_

**Prot. II-IDA**

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

Nachname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Körperoberfläche [m<sup>2</sup>] \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ 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 oder stiller Inaktivierung alternatives Präparat gemäß den Protokollrichtlinien wählen.

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Klinikstempel: \_\_\_\_\_

## **Verordnungspläne**

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: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>**Dexamethason**      20 mg/m<sup>2</sup> p.o.      Tag 1-5      **DEXA** \_\_\_\_\_ mg**Vincristin**      1.5 mg/m<sup>2</sup> i.v.      Tag 1 und 6  
ca.1 Stunde vor MTX-Beginn      **VCR** \_\_\_\_\_ mg**MHD-MTX 1 g/m<sup>2</sup> (siehe Infusionsplan Methotrexat)**

intrathekale 3-fach-Injektion

Tag 1: ca.1 Stunde nach MTX-Beginn

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

**L-Asparaginase** (präparateabhängig)      **Coli / PEG / Erwinia – ASP** \_\_\_\_\_ U

- Coli-ASP. (Fa.medac)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 4  
in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m<sup>2</sup> als Infusion über 6 Stunden      **NaCl 0.9%** \_\_\_\_\_ ml

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

oder - Erwinase (Fa. Speywood)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.m.      Tag 4, 6, 8  
unverdünnt

Obligate Bestimmung der Asparaginase-Aktivität im Serum 5 Tage nach Coli-ASP bzw.  
2, 7 und 14 Tage nach PEG-ASP, bzw. jeweils 2 Tage nach Erwinase (~ vor der nächsten Gabe).

Datum \_\_\_\_\_

Arzt: \_\_\_\_\_



**Block F2**

Patient: \_\_\_\_\_ geb. \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>**Dexamethason**      20 mg/m<sup>2</sup>      p.o.      Tag 1-5      **DEXA** \_\_\_\_\_ mg**Vincristin**      1.5 mg/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 1      **VCR** \_\_\_\_\_ mg  
ca.1 Stunde vor ARA-C-Beginn am Tag 1**HD-ARA C 4 x 3 g/m<sup>2</sup> (siehe Infusionsplan Cytarabin im Block F2)**

intrathekale 3-fach-Injektion      Tag 5

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

**L-Asparaginase** (präparateabhängig)      **Coli / PEG / Erwinia – ASP** \_\_\_\_\_ U- Coli-ASP. (Fa.medac)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 4  
in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m<sup>2</sup> als Infusion über 6 Stunden      **NaCl 0.9%** \_\_\_\_\_ mloder - PEG-ASP (Fa.medac)      1.000 U/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 4  
in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m<sup>2</sup> als Infusion über 2 Stundenoder - Erwinase (Fa. Speywood)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.m.      Tag 4, 6, 8  
unverdünntObligate Bestimmung der Asparaginase-Aktivität im Serum 5 Tage nach Coli-ASP bzw.  
2, 7 und 14 Tage nach PEG-ASP, bzw. jeweils 2 Tage nach Erwinase (~ vor der nächsten Gabe).

Datum \_\_\_\_\_

Arzt: \_\_\_\_\_

**Block R2**

Patient: \_\_\_\_\_ geb. \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

<b>Dexamethason</b>	20 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1-5	<b>DEXA</b>	_____ mg
	10 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 6		_____ mg

<b>6-Thioguanin</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1-5	<b>6-TG</b>	_____ mg
---------------------	-----------------------	------	---------	-------------	----------

<b>Vindesin</b>	3 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1	<b>VDS</b>	_____ mg
	ca.1 Stunde vor MTX-Beginn				

**MHD-MTX 1 g/m<sup>2</sup> (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-	<b>ARA-C</b>	_____ mg
2 Jahre	10	26	8 mg	thekal		
>=3 Jahre	12	30	10 mg		<b>PRED</b>	_____ mg

**IFO 400 mg/m<sup>2</sup> (siehe Infusionsplan Ifosfamid im Block R2)**

<b>Daunorubicin</b>	35 mg/m <sup>2</sup>	Tag 5	<b>DNR</b>	_____ mg
in NaCl 0.9% 20 ml/mg* als 24 Std.-Infusion			<b>NaCl 0.9%</b>	_____ 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) Coli / PEG / Erwinia – ASP \_\_\_\_\_ U**

- Coli-ASP. (Fa.medac)	10.000 U/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 6		
in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m <sup>2</sup> als Infusion über 6 Stunden				<b>NaCl 0.9%</b>	_____ ml
oder - PEG-ASP (Fa.medac)	1.000 U/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 6		
in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m <sup>2</sup> als Infusion über 2 Stunden					
oder - Erwinase (Fa. Speywood)	10.000 U/m <sup>2</sup>	i.m.	Tag 6, 8, 10		
unverdünnt					

Obligate Bestimmung der Asparaginase-Aktivität im Serum 5 Tage nach Coli-ASP bzw. 2, 7 und 14 Tage nach PEG-ASP, bzw. jeweils 2 Tage nach Erwinase (~ vor der nächsten Gabe).

Datum \_\_\_\_\_

Arzt: \_\_\_\_\_

**Block R1**

Patient: \_\_\_\_\_ geb. \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

<b>Dexamethason</b>	20 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1-5	<b>DEXA</b> _____	<b>mg</b>
	10 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 6	_____	<b>mg</b>

<b>6-Mercaptopurin</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1-5	<b>6-MP</b> _____	<b>mg</b>
------------------------	-----------------------	------	---------	-------------------	-----------

<b>Vincristin</b>	1.5 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 und 6	<b>VCR</b> _____	<b>mg</b>
	ca.1 Stunde vor MTX-Beginn				

**MHD-MTX 1 g/m<sup>2</sup> (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 intra- thekal		
1 Jahr	8	20	6	mg		<b>ARA-C</b> _____	<b>mg</b>
2 Jahre	10	26	8	mg			
>=3 Jahre	12	30	10	mg		<b>PRED</b> _____	<b>mg</b>

**HD-ARA C 2 x 2 g/m<sup>2</sup> (siehe Infusionsplan Cytarabin im Block R1)****L-Asparaginase** (präparateabhängig) **Coli / PEG / Erwinia – ASP** \_\_\_\_\_ **U**

- Coli-ASP. (Fa.medac)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 6  
in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m<sup>2</sup> als Infusion über 6 Stunden **NaCl 0.9%** \_\_\_\_\_ **ml**
- oder - PEG-ASP (Fa.medac)      1.000 U/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 6  
in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m<sup>2</sup> als Infusion über 2 Stunden
- oder - Erwinase (Fa. Speywood)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.m.      Tag 6, 8, 10  
unverdünnt

Obligate Bestimmung der Asparaginase-Aktivität im Serum 5 Tage nach Coli-ASP bzw.  
2, 7 und 14 Tage nach PEG-ASP, bzw. jeweils 2 Tage nach Erwinase (~ vor der nächsten Gabe).

Datum \_\_\_\_\_

Arzt: \_\_\_\_\_

**Protokoll II-IDA (Teil 1)**

Patient: \_\_\_\_\_ geb. \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

**Dexamethason**      6 mg/m<sup>2</sup> p.o.      Tag 1-14      **DEXA** \_\_\_\_\_ mg  
 Dosis ausschleichen Tag 15-23

**Vincristin**      1.5 mg/m<sup>2</sup> i.v.      Tag 1,8,15,22      **VCR** \_\_\_\_\_ mg  
 max. Dosis 2 mg

**Idarubicin**      6 mg/m<sup>2</sup> über 6 Std. i.v. Tag 1,8,15,22      **IDA** \_\_\_\_\_ mg  
 in NaCl 0,9% ca. 100 ml / mg\*      **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.

**intrathekale 3-fach-Injektion**      Tag 1, 15 (bei ZNS-Rezidiv auch Tag 8)

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

**L-Asparaginase** (präparateabhängig)      **Coli / PEG / Erwinia – ASP** \_\_\_\_\_ U

- Coli-ASP. (Fa.medac)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 1, 6, 11, 16  
 in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m<sup>2</sup> als Infusion über 6 Stunden      **NaCl 0.9%** \_\_\_\_\_ ml
- oder - PEG-ASP (Fa.medac)      1.000 U/m<sup>2</sup>      i.v.      Tag 1 und 11  
 in NaCl 0.9% ca. 250 ml/m<sup>2</sup> als Infusion über 2 Stunden
- oder - Erwinase (Fa. Speywood)      10.000 U/m<sup>2</sup>      i.m.      Tag 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19

Obligate Bestimmung der Asparaginase-Aktivität im Serum jeweils 5 Tage nach Coli-ASP bzw. 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: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>**Cyclophosphamid 1 g/m<sup>2</sup> Tag 29 (siehe Infusionsplan Cyclophosphamid)****Thioguanin**      60 mg/m<sup>2</sup> p.o.      Tag 29-43      **6-TG** \_\_\_\_\_ mg**Cytarabin**      75 mg/m<sup>2</sup> 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-	<b>ARA-C</b> _____ mg
2 Jahre	10	26	8	mg	thekal	
>=3 Jahre	12	30	10	mg		<b>PRED</b> _____ 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/m<sup>2</sup> p.o. 3 h vor ARA-C

Datum \_\_\_\_\_

Arzt: \_\_\_\_\_

## Infusionsplan Methotrexat (1 g/m<sup>2</sup>/36h)

Patient \_\_\_\_\_ geb. \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      Körperoberfläche: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

<b><u>Methotrexat</u></b>	1 g/m <sup>2</sup>	<b>Gesamtdosis</b>	<b>MTX</b> _____ g
1/10 der Dosis als	½-Stunden-Infusion	<b>1/10 Dosis</b>	<b>MTX</b> _____ g
in Glukose 5% ca.	ca. 50 ml	<b>Glukose 5%</b>	_____ ml
9/10 der Dosis als	3½-Stunden-Infusion	<b>9/10 Dosis</b>	<b>MTX</b> _____ g
in Glukose 5% ca.	250 - 500 ml/g MTX	<b>Glukose 5%</b>	_____ ml

### Leucovorin-Rescue

Leucovorin 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. Std. 48	<b>Leucovorin</b> _____ mg
Leucovorin 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. Std. 54	<b>Leucovorin</b> _____ mg

<b><u>Parallelinfusion</u></b>	Beginn mit MTX (Std. 0), doppelte Menge über 48 Stunden infundieren
NaCl 0.9%	1500 ml/m <sup>2</sup> <b>NaCl 0.9%</b> _____ ml
+ Glukose 5%	1500 ml/m <sup>2</sup> <b>Glukose 5%</b> _____ ml
+ KCl	30 mmol/l (Glukose + NaCl) <b>KCl</b> _____ mmol
+ Na-Bikarbonat	40 mmol/l (Glukose + NaCl) <b>NaHCO<sub>3</sub></b> _____ mmol

Urin-pH messen, bei pH < 6.0:

Na-Bikarbonat 1 mmol/kg als Kurzinfusion	<b>NaHCO<sub>3</sub></b> _____ mmol
in Aqua dest. 1 ml/kg	<b>Aqua dest.</b> _____ ml

Genauere Flüssigkeits- und Gewichtsbilanz,  
bei Infusionsüberhang > 500 ml/m<sup>2</sup>:

Furosemid 1 mg/kg, max 20 mg i.v.	<b>max. Überhang</b> _____ ml
	<b>Furosemid</b> _____ 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: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

### ARA-C-Infusion

Vit B6 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. vor jeder ARA-C-Infusion      **4 x Vit B6**      \_\_\_\_\_ mg

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

**ARA-C** 3 g/m<sup>2</sup>      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/m<sup>2</sup>      **NaCl 0.9%**      \_\_\_\_\_ ml  
+ Glukose 5%      1000 ml/m<sup>2</sup>      **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/m<sup>2</sup> 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: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

### ARA-C-Infusion

Vit B6 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. vor jeder ARA-C-Infusion      **2 x Vit B6** \_\_\_\_\_ mg

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

**ARA-C** 2 g/m<sup>2</sup>      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/m <sup>2</sup>	<b>NaCl 0.9%</b>	_____ ml
+ Glukose 5%	1000 ml/m <sup>2</sup>	<b>Glukose 5%</b>	_____ ml
+ KCl	30 mmol/l (Glukose + NaCl)	<b>KCl</b>	_____ mmol

über 24 Stunden infundieren

### antiemetische Prophylaxe:

z.B.: Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> 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: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

### IFO-Infusion

### Tag 1-5

**Mesna**      200 mg/m<sup>2</sup> i.v.      Tag 1-5 vor IFO      **3 x Mesna**      \_\_\_\_\_ mg  
                       sowie 4 und 8 Std. nach IFO

**Ifosfamid**      400 mg/m<sup>2</sup>      **IFO**      \_\_\_\_\_ mg  
                       in NaCl 0.9% (ca. 50ml/m<sup>2</sup>) 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/m <sup>2</sup>	<b>NaCl 0.9%</b>	_____ ml
+ Glukose 5%	750 ml/m <sup>2</sup>	<b>Glukose 5%</b>	_____ ml
+ KCl	30 mmol/l (Glukose + NaCl)	<b>KCl</b>	_____ mmol

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

### antiemetische Prophylaxe:

z.B.: Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> 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: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

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

**Mesna** (400 mg/m<sup>2</sup>) i.v.      **Mesna** \_\_\_\_\_ mg

**Cyclophosphamid** (1 g/m<sup>2</sup>)  
über 1 Stunde parallel zur Infusion infundieren      **CYCLO** \_\_\_\_\_ g

### Parallelinfusion / 24 Std. Beginn ab Stunde 0

NaCl 0.9% + Gluc. 5% 1 : 1, 3000 ml/m<sup>2</sup>      **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

Genauere Flüssigkeits- und Gewichtsbilanz,  
bei Infusionsüberhang > 300 ml/m<sup>2</sup>:  
Furosemid i.v. (Dosis siehe oben)      **max. Überhang** \_\_\_\_\_ ml

Antiemetische Therapie (Std -1,12):

**Ondansetron** 5 mg/m<sup>2</sup> p.o./i.v.      **Ondansetron** \_\_\_\_\_ mg

Jede Urin-Portion stixen (Glucose, Heglo)

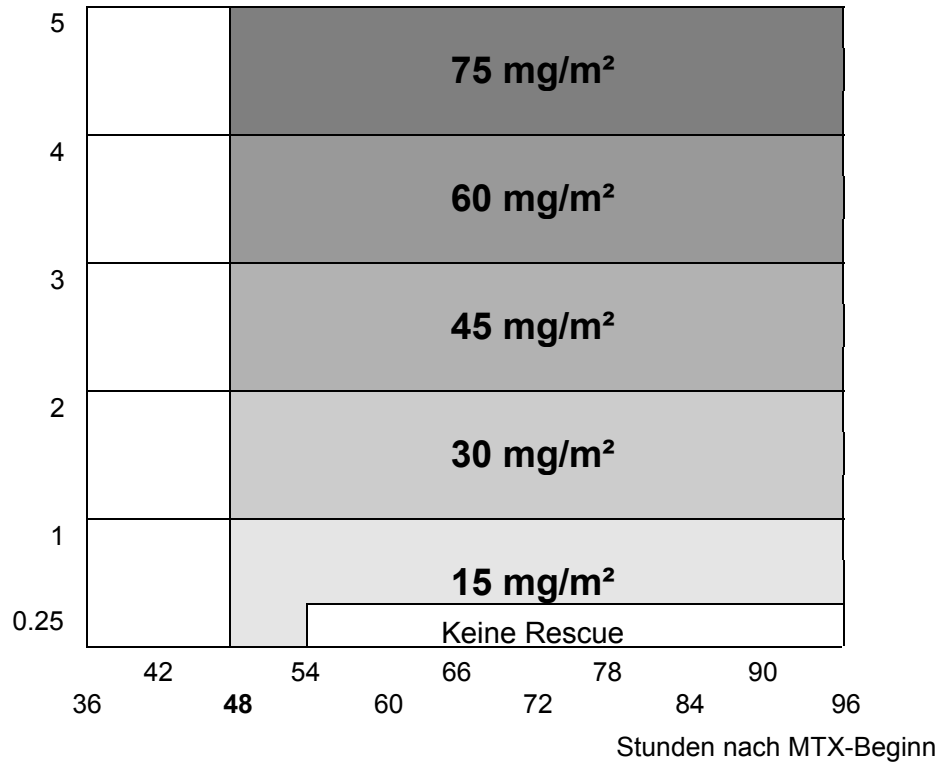
Labor: GOT/GPT, Eiweiß, Bilirubin Std. 0; Elektrolyte, Kreatinin Std. 0, 24.

Datum \_\_\_\_\_

Arzt \_\_\_\_\_

## Folinsäure-Rescue für Methotrexat (1 g/m<sup>2</sup>/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 $\text{mg/m}^2$
	54	15 $\text{mg/m}^2$
	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<sup>2</sup>

**$\text{MTX}_{48} > 5.0 \mu\text{mol/l}$ :** - Carboxypeptidase (s. Kapitel Notfallsituationen)  
 - Forcierte alkalische Diurese 4,5 l/m<sup>2</sup>  
 - LCV-Dosis (mg) = Gewicht (kg) x Spiegel  $\text{MTX}_{42}$  ( $\mu\text{Mol/l}$ )  
 - Weitere LCV-Gaben berechnen sich aus dem 6 h zuvor gemessenen MTX-Spiegel, bis dieser unter 5.0  $\mu\text{Mol/l}$  sinkt

## ANHANG 3

### Meldeformulare

ALL-Rezidiv Meldebogen .....	126
Meldung von Ereignissen.....	127
Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen .....	128
Toxizitätsbogen für Zweig A (Protokoll II/IDA) und B (R-Blöcke) .....	129
Therapieverlaufsbogen .....	130
Checkliste Dokumentationsablauf .....	131

### Spätfolgendokumentation

Zeitplan für diagnostisches Follow up.....	132
Spätfolgenmonitoring, Erfassungsbogen.....	133

## Meldebogen ALL-REZ BFM 2002

Bitte melden Sie umgehend jeden Patienten mit ALL-Rezidiv an die Studienzentrale. Bitte nehmen Sie am besten bereits bei dem Verdacht auf ein Rezidiv Kontakt mit der Studienzentrale auf, weil so u.U. spezielle Maßnahmen noch vor der Diagnosesicherung und insbesondere vor dem Beginn der Therapie rechtzeitig besprochen und dem Patienten möglicherweise zusätzliche Punktionen erspart werden können.

Nachname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Geschlecht:  m  w Erstrezidiv:  ja  nein Rezidiv-Nr.: \_\_\_\_\_

### Angaben zur Erstbehandlung

Diagnosedatum: \_\_\_\_\_ Therapieprotokoll \_\_\_\_\_ Therapiezeitpunkt \_\_\_\_\_

Strahlentherapie:  ja  nein Dosis [Gy] \_\_\_\_\_  kranial  kraniospinal

Immunphänotyp:  T  non-T Therapie beendet:  ja  nein Therapieende \_\_\_\_\_

Molekulargenetik: BCR/ABL:  ja  nein; TEL/AML1:  ja  nein; MLL-Aberration:  ja  nein

### falls vorhergehendes Rezidiv

Diagnosedatum: \_\_\_\_\_ Therapieprotokoll \_\_\_\_\_ Therapiezeitpunkt \_\_\_\_\_

Strahlentherapie:  ja  nein Dosis [Gy] \_\_\_\_\_  kranial  kraniospinal

Therapie beendet:  ja  nein Therapieende \_\_\_\_\_ KMT:  ja  nein

### Angaben zum aktuellen Rezidiv

Diagnosedatum: \_\_\_\_\_ Lokalisation  KM  ZNS  Testes  Sonstige  
Zeitpunkt  spät  früh  sehr früh

Leukozytenzahl [G/l] \_\_\_\_\_ Periph. Blasten [%] \_\_\_\_\_ Liquorzellzahl [1/μl] \_\_\_\_\_

Therapiegruppe  S1  S2  Pilot Therapiebeginn: \_\_\_\_\_  
 S3  S4 (Vorphase)

Sind die Sorgeberechtigten/Patient mit einer Randomisierung (R-Blöcke vs. Prot. II /IDA) einverstanden?  ja  nein

Klinikstempel Datum: \_\_\_\_\_ Arzt: \_\_\_\_\_

## Meldung von Ereignissen

Bitte senden Sie diesen Bogen bei einem Ereignis umgehend an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Strategiegruppe: \_\_\_\_\_ Zweig: \_\_\_\_\_

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: \_\_\_\_\_

\* ggf. SAE-Dokumentation berücksichtigen

## Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die während der Therapie auftreten, müssen dokumentiert und umgehend, d. h. **innerhalb von 24 Stunden** an die ALL-REZ BFM Studienzentrale in Berlin, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité, Klinik f. Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin gemeldet werden. **FAX: (030) 450-566 901**

Nachname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Strategieguppe: \_\_\_\_\_ Zweig: \_\_\_\_\_

Unerwünschte Ereignisse werden in folgenden Fällen als schwerwiegend definiert:

- ◆ Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, der während oder bis zu 6 Wochen nach dem Ende der protokollgemäßen Therapie auftritt
- ◆ Lebensbedrohliche / -bedrohende Erkrankungen
- ◆ Ereignisse, die zu einer permanenten Behinderung führen

Datum des Ereignisses: \_\_\_\_\_

Beschreibung des Ereignisses (Art, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad):

Kausalität:

Ist der anfängliche Zustand des Patienten oder eine andere Erkrankung für dieses Ereignis verantwortlich ?

ja       wahrscheinlich       möglich       unwahrscheinlich       nein

Glauben Sie, daß das Ereignis mit der Protokoll-Therapie zusammenhängt ?

ja       wahrscheinlich       möglich       unwahrscheinlich       nein

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.

Name: \_\_\_\_\_ Blockbeginn: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Blockende: \_\_\_\_\_

### Toxizität nach

**Zweig A**  Prot.II-IDA (Teil 1)  Prot.II-IDA (Teil 2)      **Zweig B**  1. R<sub>2</sub>  1. R<sub>1</sub>  2. R<sub>2</sub>

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	< 10
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; erheb. 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: \_\_\_\_\_



## Therapieverlaufsbogen

Bitte füllen Sie diesen Bogen nach Ende der Intensivphase aus und schicken ihn an die Studienzentrale in Berlin, Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Charité – Campus Virchow Klinikum, Abt. Hämatologie/Onkologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Nachname: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Strategieggruppe: \_\_\_\_\_ Zweig: \_\_\_\_\_

Block	Blockbeginn ( Datum )	Welche Asparaginase ?	Asparaginase- Allergie ? *
Vorphase			
F1 - Block			
F2 - Block			

### Zweig A

Prot. II / IDA			
----------------	--	--	--

### Zweig B

R2 - Block			
R1 - Block			
R2 - Block			

R1 - Block			
R2 - Block			
R1 - Block			
R2 - Block			
R1 - Block			

\* Asparaginase-Allergie    0 = gute Verträglichkeit  
 1 = leichte Reaktion, keine Therapie notwendig  
 2 = mittelschwere Reaktion, behandelbar mit Steroiden / H2-Blocker  
 3 = schwer, Bronchospasmus, Blutdruckabfall

### Bestrahlung

	Lokalisation	Dosis ( Gy)	von - bis
ZNS	cranial		
	craniospinal		
Testes	rechts		
	links		
Sonstige			

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Klinikstempel: \_\_\_\_\_

## Dokumentationsablauf für ALL-Rezidivpatienten

Name: \_\_\_\_\_ geb: \_\_\_\_\_ Strategiegruppe: \_\_\_\_\_ Zweig: \_\_\_\_\_

### Zeitpunkt

### Erledigt

### Datum

#### Diagnose:

- ❖ Meldebogen mit Randomisationseinverständnis  
     ➤ **Voraussetzung für die Randomisierung !**

am \_\_\_\_\_
  
- ❖ Kopie des Protokolls des Aufklärungsgesprächs  
     ➤ **Voraussetzung für wissenschaftliche Begleituntersuchungen und Datenverarbeitung !**

am \_\_\_\_\_

#### Intensivphase:

Strategiegruppe 1-4 / Zweig A und B

- ❖ Kopie der verabreichten Blöcke
  - Zweig A ⇔ Prot. II-IDA  am \_\_\_\_\_
  - Zweig B ⇔ 1. R<sub>2</sub> - Block  am \_\_\_\_\_
  - Zweig B ⇔ 1. R<sub>1</sub> - Block  am \_\_\_\_\_
  - Zweig B ⇔ 2. R<sub>2</sub> - Block  am \_\_\_\_\_
  
- ❖ Toxizitätsbögen
  - Zweig A ⇔ Prot. II-IDA (Teil 1)  am \_\_\_\_\_
  - Zweig A ⇔ Prot. II-IDA (Teil 2)  am \_\_\_\_\_
  - Zweig B ⇔ 1. R<sub>2</sub> - Block  am \_\_\_\_\_
  - Zweig B ⇔ 1. R<sub>1</sub> - Block  am \_\_\_\_\_
  - Zweig B ⇔ 2. R<sub>2</sub> - Block  am \_\_\_\_\_
  
- ❖ Therapieverlaufsbogen  
 (Dokumentation der Asparaginase-Verträglichkeit und der Strahlentherapie)  am \_\_\_\_\_
  
- ❖ Kopie des stationären Arztbriefes  am \_\_\_\_\_
  
- ❖ **Bei KMT:**  
 Kopie des KMT-Berichts  am \_\_\_\_\_

#### Nachsorge/im Verlauf

- ❖ Meldung von Ereignissen  am \_\_\_\_\_
  
- ❖ Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen  am \_\_\_\_\_
  
- ❖ Follow-up (jährlich)

## Spätfolgendokumentation

### Übersichtsplan zur Verlaufsdiagnostik nach Therapieende

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

Zeit nach Therapie- ende 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

# ANHANG 4

## Materialbegleitscheine

Zytologie, Molekulargenetik, MRD .....	135
Immunphänotypisierung.....	136
Chimärismus und MRD nach SZT .....	138

**Einsender** (Klinikstempel)

Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze  
 ALL-REZ BFM Studienzentrale  
 Charité - Campus Virchow-Klinikum  
 Pädiatrie Onkologie / Hämatologie  
 Augustenburger Platz 1

13353 BERLIN

## Therapiestudie ALL-REZ BFM 2002

### BEGLEITSCHIN FÜR UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Patient: \_\_\_\_\_ geboren: \_\_\_\_\_

Datum der Entnahme: \_\_\_\_\_

#### Untersuchungsmaterial:

Knochenmark       Blut       Liquor       \_\_\_\_\_

#### Gewünschte Untersuchung/en:

1.  KM-Befundung bei Diagnosestellung (6 ungefärbte Ausstriche)
2.  KM-Kontroll-Befundung (3 ungefärbte Ausstriche)
3.  Liquor-Befundung (2 ungefärbte Zytozentrifugenpräparate)
4.  molekulargenetische Untersuchung klonale Marker / Minimal Residual Disease
5.  Zytostatikaresistenz-Testung bei Diagnosestellung

Rezidivdiagnostik

vor dem F<sub>2</sub>-Block

vor dem 1. R<sub>2</sub>-Block bzw.  Prot. II-IDA

vor dem 1. R<sub>1</sub>-Block bzw.  Tag 15 Prot. II-IDA

vor dem 2. R<sub>2</sub>-Block bzw.  Tag 29 Prot. II-IDA

vor dem 2. R<sub>1</sub>-Block bzw.  vor dem 1. R<sub>1</sub>-Block

Beginn Dauertherapie

Ende Dauertherapie

vor SCT

- Benötigt werden 2-3 x 5 ml KM und 5 - 10 ml Blut
- Antikoagulation mit Heparin (Heparin Novo oder Vetren)
- Material entweder in der Entnahmespritze oder in einem sterilen Gefäß versenden
- Versand unbedingt per Eilpost

\_\_\_\_\_  
 Datum

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift

### UNTERSUCHUNGS-AUFTRAG:

- IMMUNPHÄNOTYPISIERUNG  
 DNS-INDEX (nur bei ALL-BFM-Studie)

Name:

Telefon:

Vorname:

Fax:

Geburtsdatum:

Station:

Klinikanschrift:

männlich  weiblich

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Typisierung von Leukämie-/Lymphomzellen | <input type="checkbox"/> AMLCG-Studie /                | <input type="checkbox"/> MRD-Pilotprojekt |
| <input type="checkbox"/> Lymphozytensubpopulationen              | <input type="checkbox"/> ALL-/NHL-BFM-Studien (Kinder) |   |
| <input type="checkbox"/> PNH-Diagnostik (FACS)                   | <input type="checkbox"/> AML-BFM-Studie (Kinder) /     | <input type="checkbox"/> MRD-Pilotprojekt |
| <input type="checkbox"/> Erstuntersuchung                        | <input type="checkbox"/> Rezidiv                       |   |

### Klinische Diagnose:

Morphologische (Verdachts-)Diagnose:

Immunologische (Vor-)Befunde:

Blutbild: Leukozyten (/µl):                      Blasten:                      %

Thrombozyten (/µl):                      Hb(g/dl):

Lymphozyten:                      %      Granulozyten:                      %

Organvergrößerung:

Lymphome:

Zytostatische Vorbehandlung:      Ja       Nein

Datum der letzten Chemotherapie: .....

### MRD-AMLCG

Abnahmezeitpunkte:

- Erstdiagnose  
 nach Induktion I  
 nach Induktion II  
 vor Konsolidierung  
 nach Konsolidierung  
 während Erhaltung  
 vor KMT  
 nach KMT

### MRD-AML-BFM

Abnahmezeitpunkte:

- Erstdiagnose  
 Tag 8  
 Tag 15  
 Tag 22  
 Tag 33  
 Tag 52  
 vor 1. HR

Einsendematerial: ..... ml Blut                      ..... ml EDTA-Blut (PNH/Lymphozytensubpop.)

..... ml Knochenmark                      ..... ml Pleura-, Liquorpunktat

Lymphknoten

**Bitte immer ungefärbte Ausstrichpräparate beilegen!**

.....  
Ort, Datum der Materialentnahme

.....  
leserliche Unterschrift und Stempel des einsendenden Arztes

---

## ABNAHME UND VERSAND VON UNTERSUCHUNGSMATERIAL FÜR IMMUNOLOGISCHE ZELLMARKER

### 1. Untersuchungsmaterial

Knochenmark (mindestens 2 ml), peripheres Blut (Menge abhängig von peripherer Leukozytenzahl bzw. % an Blasten), Liquor (>300/3 Zellen/µl), Pleuraerguß, Aszites in einer **heparinhaltigen** Spritze abnehmen (0,01 ml Heparin/ml Probe, entsprechend 50 I.E Heparin/ml Probe, z. B. Liquemin N 25 000<sup>®</sup> 1:10 verdünnen mit NaCl 0,9 %, davon 0,5 ml auf 5 ml KM verwenden).

Lymphknoten oder Gewebebiopsien **unfixiert** in synthetischen Kulturmedien (z.B. RPMI- o. MEM-Medien) oder gepufferten Salz-Lösungen (z.B. Hanks BSS o. PBS), denen nach Möglichkeit 10-15%iges fetales Kälberserum zugesetzt wurde, versenden.

### JE PROBE BITTE EIN UNGEFÄRBTES AUSSTRICHPRÄPARAT BEILEGEN!

Für die **PNH-Diagnostik** (FACS) und die Analyse der **Lymphozytensubpopulationen** bitte 5-10ml **EDTA-Blut** einsenden.

### 2. Verpackung

Möglichst bruch sichere Kunststoffgefäße verwenden. Versandröhrchen nicht mit Naturkorken verschließen. Bei Versand von Punktionspritzen bitte die Kanülen entfernen und die Spritzen gut verschließen.

### 3. Versand

Untersuchungsmaterial unbedingt **per Post Express** (Tel.: 01805-2711) versenden und als "**wichtiges Untersuchungsmaterial**" kennzeichnen.

Untersuchungsmaterial, in dem die Zellen rasch ihre Vitalität verlieren (z.B. Lymphknoten, Aszites, Pleuraerguß, Liquor), möglichst nicht am Wochenende versenden.

### 4. Anforderungsschein

Anforderungsscheine bitte **vollständig** ausfüllen (**Name, Vorname, Geburtsdatum** des Patienten; klinische/morphologische Verdachtsdiagnose; Angabe, ob Erstuntersuchung oder Rezidiv; falls bekannt, immunologischer Vorbefund; klinische Befunde; **Entnahmedatum; leserliche Unterschrift des Arztes und Adresse der einsendenden Klinik**).

### 5. Adresse

**Helios Klinikum Berlin**  
**Charité - Campus Berlin-Buch**  
**Robert-Rössle-Klinik**  
**Immunologisches Zellmarker-Labor**  
**Prof. Dr. W.-D. Ludwig**  
**Lindenberger Weg 80**  
**13122 Berlin**

**Tel./Fax: 030/9417-1308**



Patientendaten und Auftraggeber

## Chimärismus und MRD- Analysen

[Bitte nicht ausfüllen - Laborintern]

Probeneingang:

Probennummer:

Probenmenge:

### Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
 MRD-/ Chimärismuslabor PD Dr. P. Bader  
 Labor C02 Raum 305  
 Hoppe-Seyler-Straße 1

**72076 Tübingen**

Tel.: + 49 (0)7071 29-83809

Fax.: + 49 (0)7071 29-5365

Email: peter.bader@med.uni-tuebingen.de

**Probenart:**       5ml EDTA Blut       5ml EDTA Knochenmark

**Diagnose:** \_\_\_\_\_ **Probendatum:** \_\_\_\_\_

CHIMÄRISMUS	MRD-ANALYSE ALL
<u>Ersteinsendung:</u> <input type="checkbox"/> Empfängerprobe (vor) <input type="checkbox"/> Spenderprobe <u>Nach Transplantation:</u> <input type="checkbox"/> Verlaufsprobe <u>Subpopulationen:</u> <input type="checkbox"/> CD 15 <input type="checkbox"/> CD 14 <input type="checkbox"/> CD 3 <input type="checkbox"/> CD 19 <input type="checkbox"/> CD 56	<u>Rezidivdiagnose:</u> Leukämieblasten <u>Transplantation:</u> <input type="checkbox"/> (+ 30d) <i>Nach SZT</i> <input type="checkbox"/> (+ 60d) <i>Nach SZT</i> <input type="checkbox"/> (+ 100d) <i>Nach SZT</i> <input type="checkbox"/> (+ 6 Mon) <i>Nach SZT</i> <input type="checkbox"/> (+ 9 Mon) <i>Nach SZT</i> <input type="checkbox"/> (+ 12 Mon) <i>Nach SZT</i> (sonstige Zeitpunkte: _____)  Diese Analysen erfolgen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen.
Wir erstreben Befundmitteilung spätestens 3 Arbeitstage nach Probeneingang im Labor (Faxmitteilung bei auffälligen Befunden):	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine Befundmitteilung erfolgt während der Studie bis auf weiteres nicht.</li> <li>Die MRD-Untersuchungen sind kostenfrei.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Chimärismus-Untersuchung dieser Proben ist kostenpflichtig!</li> </ul>	

Wir stehen Ihnen gerne auch telefonisch oder per Email zur Verfügung.

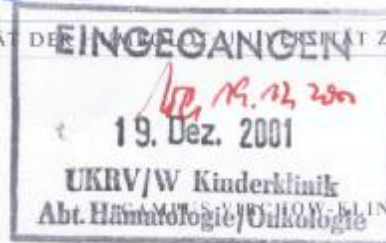
## **ANHANG 5**

**Votum der Ethikkommission .....140**

**ALL-REZ BFM 2002: Liste der teilnehmenden Kliniken .....142**

Charité

UNIVERSITÄTSKLINIKUM · MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN



Dr. u. A.

CHARITÉ · D-13344 BERLIN

Herrn Prof. Dr. Henze  
Charité – Medizinische Fakultät der  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Klinik f. Pädiatrie m.S.  
Onkologie/Hämatologie  
Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

**Ethik-Kommission**

Vorsitzender: Prof. Dr. med. H. Eichstädt  
Wiss. Mitarbeiter: Ass. jur. Ch. v. Dewitz

Telefon: (0 30) 450-570024

Telefax: (0 30) 450-570988

E-Mail: christian.von\_dewitz@charite.de

vD 14. Dezember 2001

Betr.: „ALL-REZ BFM 2002 Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie“  
Antragsnummer: 222/2001  
Vorg.: Schreiben v. 05.12.2001

Sehr geehrter Herr Professor Henze,

hiermit bestätigen wir, dass die o.g. Studie in der 276. Sitzung der Ethik-Kommission am 13.12.2001 von den Mitgliedern beraten wurde.

Die Ethik-Kommission stimmt dem o.g. Vorhaben als ethisch vertretbar unter Erteilung nachstehender Auflagen zu:

- Die Stammzelltransplantation ist als alternative Behandlungsmethode in der Patienteninformation aufzuführen.
- Die Patienteninformation ist von der 1. Person in die 2. Person zu ändern.
- Es ist zu prüfen, ob alle in der o.g. Studie eingesetzten Substanzen für die fragliche Indikation und die Behandlung von Kindern zugelassen sind. Widrigenfalls ist eine externe Versicherung abzuschließen und bei der Ethik-Kommission einzureichen.

Nach diesseitiger Bestätigung der Erfüllung vorstehender Auflage kann mit dem o.g. Vorhaben begonnen werden, sofern auch alle sonstigen gesetzlichen Voraussetzungen beachtet wurden.

An der Beratung der o.g. Studie haben nachfolgend aufgeführte Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen:

Herr Prof. Dr. Eichstädt, Herr Prof. Dr. Helge, Herr Prof. Dr. Wiedenmann, Herr PD Dr. Laube, Frau Dr. Gellermann, Herr Dr. Ohlendorf, Frau Platzek, Herr Mellwig

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Eichstädt  
Vorsitzender

CHARITÉ D-13344 BERLIN  
Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Henze  
Universitätsklinikum der Charité-  
Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Klinik f. Pädiatrie m.S.  
Hämatologie/Onkologie  
Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM

**Ethikkommission**

Vorsitzender: Prof. Dr. med. H. Eichstädt  
Geschäftsführer: Ass. jur. Ch. von Dewitz

Telefon: (0 30) 450-570024

Telefax: (0 30) 450-570988

E-Mail: christian.von\_dewitz@charite.de

Eingegangen

24. JUNI 2003

ALL-REZ. Studie

vD 23. Juni 2003

Betr.: „ALL-REZ BFM 2002 Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie“

Antragsnummer: 222/2001

Vorg.: Schreiben v. 14.12.2001, hier am 23.06.2003 eingegangene Unterlagen

Sehr geehrter Herr Professor Henze, sehr geehrter Herr Dr. v. Stackelberg,

hiermit bestätigen wir den heutigen Eingang nachfolgend aufgeführter Unterlagen zu der o.g. Studie:

- Versicherungsbescheinigung v. 19.12.2002
- Protokoll v. 28.05.2003 mit Anlagen

Die mit Bescheid v. 14.12.2001 erteilten Auflagen sind damit erfüllt.

Bitte verwenden Sie die Informations- und Einwilligungsschreiben nur mit dem aktuellen Kopfbogen Ihrer Einrichtung.

Für die Durchführung des o.g. Vorhabens wünschen wir Ihnen viel Erfolg und bitten um Übersendung eines jährlichen Zwischen- und eines Abschlussberichtes, ggf. in Form eines Sonderdruckes.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. H. Eichstädt  
Vorsitzender

## Teilnehmende Kliniken

PD Dr. R. Mertens  
Frau Dr. L. Lassay  
Rhein.-Westf. Technische Hochschule  
Kinderklinik der Med. Fakultät  
Pauwelstr. 30  
52057 AACHEN  
Tel.: (0241) 8089-222 (Stat.)  
Fax (0241) 8888-423

Prof. Dr. P. Imbach  
Frau OÄ Dr. R. Angst  
Frau OÄ Dr. R. Scherer  
Kantonsspital Aarau - Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
CH - 5001 AARAU / SCHWEIZ  
Tel.: (0041-62) 838-4141 (Zentr.) -4906 (Stat.)  
Fax (0041-62) 838-4709

Prof. Dr. P. Heidemann  
Frau OÄ Dr. A. Gnekow  
1. Kinderklinik des KZV Augsburg  
Hämatologie/Onkologie  
Stenglinstr. 2  
86156 AUGSBURG  
Tel.: (0821) 400-3389 (Stat.)  
Fax (0821) 400-3332

Frau OÄ Dr. E. Pongratz  
Kinderkrankenhaus Josefinum  
Kapellenstr. 30  
86154 AUGSBURG  
Tel.: (0821) 2412-0 (Zentr.)  
Fax (0821) 4107-371

Prof. Dr. K. v. Schnakenburg  
Frau Dr. R. Dickerhoff  
Johanniter-Kinderklinik  
Arnold-Janssen-Str. 29  
53757 SANKT AUGUSTIN  
Tel.: (02241) 249-1 (Zentr.) - 305 (Stat.)  
Fax (02241) 249-459

Prof. Dr. P. Imbach  
OA Dr. T. Kühne  
Basler Kinderspital  
Römeggasse 8  
CH-4005 BASEL/SCHWEIZ  
Tel.: (0041-61) 685-6565  
Fax (0041-61) 685-6566

Prof. Dr. G. F. Wündisch  
Dr. W. Pohl  
Klinikum Bayreuth / Kinderklinik  
Preuschwitzer Str. 101  
95445 BAYREUTH  
Tel.: (0921) 400-6202 (Sokr.) -1420 (Stat.)  
Fax (0921) 400-6209

Prof. Dr. Dr. h.c. G. Henze  
OA Dr. R. Fengler  
Charité - Campus Virchow Klinikum  
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- u.  
Jugendmedizin  
Klinik für Pädiatrie m. S.  
Onkologie/Hämatologie  
Augustenburger Platz 1  
13353 BERLIN  
Tel.: (030) 450-66032  
Fax (030) 450-66906

LA Dr. W. Dörffel  
Frau Dr. G. Reuter  
HELIOS Klinikum Berlin  
Klinikum Buch  
2. Klinik f. Kinderheilkunde u. Jugendmedizin  
Wiltbergstraße 50  
13125 BERLIN - BUCH  
Tel.: (030) 9401-2359 (Sokr.) - 2353 (Stat.)  
Fax (030) 9401-4520

Prof. Dr. J. Otte  
OA Dr. N. Jorch  
Krankenanstalten Gilead  
Kinderklinik / Hämatologie - Onkologie  
Grenzweg 10  
33617 BIELEFELD  
Tel.: (0521) 144-2712 (Pforte) - 2728 (Stat.)  
Fax (0521) 144-6032 (Dr. Jorch)

Prof. Dr. U. Bode  
Frau OÄ Dr. G. Fleischhack  
Zentrum für Kinderheilkunde der Universität  
Bonn  
Abt. Päd. Hämatologie/Onkologie  
Adenauerallee 119  
53113 BONN  
Tel.: (0228) 287-0 (Pforte) - 3254 (Stat.)  
Fax (0228) 287-3301 (Stat.)

Prof. Dr. G. Mau  
OA Dr. Eberl  
Städt. Klinikum - Kinderklinik  
Holwedestr. 16  
38118 BRAUNSCHWEIG  
Tel.: (0531) 595-1222 (Pforte) -1338 (Stat.)  
Fax (0531) 595-1400

OA Dr. H.-J. Spaar  
OA Dr. Th. Lieber  
Kliniken d. Freien Hansestadt Bremen  
Prof. Hess-Kinderklinik  
St.-Jürgen-Str.  
28205 BREMEN  
Tel.: (0421) 497-1 (Pforte) -5413 (Stat.)  
Fax (0421) 497-3421

Prof. Dr. M. Kirschstein  
Allg. Krankenhaus - Kinderabteilung  
Siemensplatz 4  
29223 CELLE  
Tel.: (05141) 72-2040 (Stat.)  
Fax (05141) 72-2049 (Stat.)

OA Dr. K. Hofmann  
Frau OÄ Dr. I. Krause  
Klinikum Chemnitz gGmbH  
Klinik für Kinder – u. Jugendmedizin  
Flemmingstr. 4  
09116 CHEMNITZ  
Tel.: (0371) 3332-4124 (Stat.)  
Fax (0371) 3332-4125

OA Dr. R. Frank  
Landkrankenhaus / Kinderklinik  
Ketschendorfer Str. 33  
96450 COBURG  
Tel.: (09561) 22-5553(Stat.)  
Fax (09561) 22-5552

Prof. Dr. E. B. Lang  
Frau OÄ Dr. R. Siegler  
St. Vincenz-Hospital / Kinderabteilung  
Südring 41  
48653 COESFELD  
Tel.: (02541) 89-2022  
Fax (02541) 89-3522

Frau OÄ Dr. D. Möbius  
Frau OÄ Dr. E. Holfeld  
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus  
Kinderklinik  
Thiemstr. 111  
03048 COTTBUS  
Tel.: (0355) 46-2332 (Stat.)  
Fax (0355) 46-2182

Prof. Dr. W. Andler  
Dr. Th. Wiesel  
Vestische Kinderklinik  
Universität Witten / Herdecke  
Dr. Friedrich-Steiner-Str. 5  
45711 DATTELN  
Tel.: (02363) 975-506 (Stat.)  
Fax (02363) 642-11

Frau CÄ Dr. C. Niekrens  
Städt. Krankenanstalten  
Kinderklinik  
Wildeshauser Str. 92  
27753 DELMENHORST  
Tel.: (04221) 99-4401 (Poli)  
Fax (04221) 99-4405

OA Dr. H. Breu  
Frau OÄ Dr. H. Olschewski  
Städt. Kliniken Dortmund - Kinderklinik  
Beurhausstr. 40  
44123 DORTMUND  
Tel.: (0231) 50-21721 (Stat.)  
Fax (0231) 50-20105

PD Dr. M. Suttrop  
Frau Dr. I. Lauterbach  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Klinik u. Polikl. für Kinderheilkunde  
Fetscherstr. 74  
01307 DRESDEN  
Tel.: (0351) 458-2340 (Stat.)  
Fax (0351) 458-4337

Frau Dr. V. Scharfe  
Städt. Krankenhaus Dresden-Neustadt  
Kinderklinik  
Industriestr. 40  
01129 DRESDEN  
Tel.: (0351) 856-2550 (Stat.)  
Fax (0351) 856-2500

Prof. Dr. U. Göbel  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Moorenstr. 5  
40225 DÜSSELDORF  
Tel.: (0211) 811-7662(Stat.)  
Fax (0211) 811-6206

Dr. P. Zickler  
Städt. Kliniken  
Zu den Rehwiesen  
47055 DUISBURG  
Tel.: (0203) 733-3201  
Fax (0203) 733-3202

PD Dr. G. Weinmann  
OA Dr. A. Lemmer  
Klinikum Erfurt GmbH  
Klinik für Kinderheilkunde  
Am Schwemmbach 32 A  
99012 ERFURT  
Tel.: (0361) 781-4603 (Stat.)  
Fax (0361) 781-4502

Prof. Dr. J. D. Beck  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Loschgestr. 15  
91054 ERLANGEN  
Tel.: (09131) 853-3118 (Pforte)  
Fax (09131) 853-3113

Prof. Dr. W. Havers  
PD Dr. L. Schweigerer  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Hufelandstr. 55  
45122 ESSEN  
Tel.: (0201) 723-2255 (Stat.)  
Fax (0201) 723-2359

Prim. Dr. E. Ludescher  
Landeskrankenhaus - Pädiatrie  
A - 6807 FELDKIRCH / AUSTRIA  
Tel.: (0043-5522) 24511

Prof. Dr. T. Klingebiel  
PD Dr. D. Schwabe  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 FRANKFURT  
Tel.: (069) 6301-5243 (Stat.)  
Fax (069) 6301-6056 (Stat.)

Frau Prof. Dr. C. Niemeyer  
Universitäts-Kinderklinik  
"Station von Pfaunder"  
Mathildenstr. 1  
79106 FREIBURG i. Br.  
Tel.: (0761) 270-4552 (Stat.)  
Fax (0761) 270-4518

Dr. med. A. Feldges  
OA Dr. R. Uhlmann  
Schweizer Kinderspital  
Claudiusstr. 6  
CH-9006 SANKT GALLEN/ SCHWEIZ  
Tel.: (0041-71) 2437-111  
Fax (0041-71) 2437-699

Prof. Dr. A. Reiter  
Frau Dr. Dr. R. Blütters-Sawatzki  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Feulgenstr. 12  
35385 GIESSEN  
Tel.: (0641) 99-43532 (Stat.)  
Fax (0641) 99-43429

Prof. Dr. M. Lakomek  
PD Dr. A. Pekrun  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Robert-Koch-Str. 40  
37070 GÖTTINGEN  
Tel.: (0551) 39-6227(Stat.)  
Fax (0551) 39-6252

Prof. Dr. C. Urban  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Auenbruggerplatz 30  
A - 8036 GRAZ / AUSTRIA  
Tel.: (0043-316) 385-2630 (Stat.)  
Fax. (0043-316) 385-3450

Prof. Dr. med. J. F. Beck  
OA Dr. S. Weigel  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie / Onkologie  
Soldmannstr. 15  
17487 GREIFSWALD  
Tel.: (03834) 86-6321(Stat.)  
Fax (03834) 86-6323

Dr. G. Makosch  
Frau Dr. I. Schmidt  
Kreiskrankenhaus Gummersbach  
Kinderklinik / Hämatoonkologie  
Wilhelm-Breckow-Allee 20  
51643 GUMMERSBACH  
Tel.: (02261) 17-1602 (Stat.)  
Fax (02261) 17-1592

Prof. Dr. S. Burdach  
Frau OÄ Dr. R. Schobeß  
Universitäts-Kinderklinik  
Abt. Päd. Hämatologie/Onkologie  
Ernst-Grube-Str. 40  
06097 HALLE/WITTENBERG  
Tel.: (0345) 557-2492 (Stat.)  
Fax (0345) 557-2495

Prof. Dr. R. Schneppenheim  
Frau Prof. Dr. G. Janka  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Martinistr. 52  
20246 HAMBURG  
Tel.: (040) 42803-2725 (Stat.)  
Fax (040) 42803-3725 (Stat.)

Prof. Dr. K. Welte  
Prof. Dr. M. Schrappe  
Medizinische Hochschule Hannover  
Kinderklinik – Hämatologie / Onkologie  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 HANNOVER  
Tel.: (0511) 532-3288 (Stat.)  
Fax (0511) 532-9029

Prof. Dr. A. Kulozik  
Frau OÄ Dr. B. Selle  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie / Onkologie  
Im Neuenheimer Feld 150  
69120 HEIDELBERG  
Tel.: (06221) 56-2383 (Stat.)  
Fax (06221) 56-5505

Prof. Dr. W. Kachel  
Dr. H. Full  
Klinikum Heilbronn  
Klinik f. Kinderheilkunde u. Jugendmedizin  
Am Gesundbrunnen  
74064 HEILBRONN  
Tel.: (07131) 49-3751 (Stat.)  
Fax (07131) 49-3709

Dr. Ch. Tautz  
Dr. A. Längler  
Gemeinschaftskrankenhaus  
Abt. Pädiatrie  
Gerhard-Kienle-Weg 4  
58313 HERDECKE  
Tel.: (02330) 62-3917 (Stat.)  
Fax (02330) 62-3220

Prof. Dr. N. Graf  
Frau Dr. P. Riesinger  
Universitäts-Kinderklinik  
Päd. Hämatologie/Onkologie  
Im Walde  
66421 HOMBURG/Saar  
Tel.: (06841) 162-8399 (Stat.)  
Fax (06841) 162-8424 (Stat.)

PD Dr. W. Nürnberger  
Klinik f. Knochenmarktransplantation  
und Hämatologie/Onkologie GmbH  
Päd. Hämatologie/Onkologie  
55743 IDAR-OBERSTEIN  
Tel.: (06781) 66-1500 (Sekr.)  
Fax (06781) 66-1504

Prof. Dr. F. M. Fink  
AÖ Landeskrankenhaus  
Universitäts-Kinderklinik  
Anichstr. 35  
A - 6020 INNSBRUCK / AUSTRIA  
Tel.: (0043-512) 504-0 (Pforte)  
Fax (0043-512) 504-3484

Dr. med. Knust  
Ev. Krankenhaus Bethanien  
Abt. Kinder- u. Jugendmedizin  
Hugo-Fuchs-Allee 3  
58644 ISERLOHN  
Tel.: (02371) 2123-00  
Fax (02371) 2123-02

Prof. Dr. F. Zintl  
Prof. Dr. J. Hermann  
Klinikum der FSU Jena  
Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin  
Kochstr. 2  
07740 JENA  
Tel.: (03641) 9-38253 (Stat.)  
Fax (03641) 9-38470

Prof. Dr. G. Rupprath  
OA Dr. F. J. Gutwein  
Städt. Krankenhaus - Kinderklinik  
Friedrich-Engels-Str. 25  
67653 KAISERSLAUTERN  
Tel.: (0631) 203-1381  
Fax (0631) 203-1386



OA Dr. R. German  
Dr. W. Dupuis  
Städt. Klinikum - Kinderklinik  
Karl-Wilhelm-Str. 1  
76131 KARLSRUHE  
Tel.: (0721) 974-3265  
Fax (0721) 974-3269

Prof. Dr. H. Wehinger  
Frau OÄ Dr M. Rodehüser  
Städt. Kinderklinik  
Mönchebergstr. 41  
34125 KASSEL  
Tel.: (0561) 9803-395 (Stat.)  
Fax (0561) 9806-971

OA Dr. A. Claviez  
Universitäts-Kinderklinik  
Klinik für Allgemeine Pädiatrie  
Schwanenweg 20  
24105 KIEL  
Tel.: (0431) 597-1640 (Stat.)  
Fax (0431) 597-1641

CA Dr. C. v. Klinggräff  
Städt. Krankenhaus  
Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin  
Chemnitzstr. 33-35  
24116 KIEL  
Tel.: (0431) 1697-0 (Pforte)  
Fax (0431) 1697-406

Prim. Prof. Dr. W. Kaulfersch  
AÖ Krankenhaus - Kinderabteilung  
St. Veiter Str. 47  
A - 9026 KLAGENFURT / AUSTRIA  
Tel.: (0043-463) 538  
Fax (0043-463) 538-23043/23017

Prof. Dr. M. Rister  
OA Dr. R. Ferrari  
Städt. Krankenhaus Kemperhof / Kinderklinik  
Koblenzer Str. 115 - 155  
56065 KOBLENZ  
Tel.: (0261) 499-2651(Stat.)  
Fax (0261) 499-2030

Prof. Dr. F. Berthold  
Frau Dr. D. Schwamborn  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50924 KÖLN  
Tel.: (0221) 478-6820 (Stat.)  
Fax (0221) 478-6821 (Stat.)

OA Dr. W. Sternschulte  
Städt. Kinderkrankenhaus  
Amsterdamer Str. 59  
50735 KÖLN  
Tel.: (0221) 8907-5243 (Stat.)  
Fax (0221) 8907-5330

Frau OÄ Dr. S. Völpel  
OA Dr. P. Thomas  
Klinikum Krefeld - Kinderklinik  
Lutherplatz 40  
47805 KREFELD  
Tel.: (02151) 32-2375 (Stat.)  
Fax (02151) 32-2391

Frau Dr. M. Nenadov-Beck  
Frau Dr. C. Dessing  
Centré Hospitalier Universitaire Vaudois  
Department de pédiatrie  
Unité d'onco-hématologie  
CH 1011 LAUSANNE / SCHWEIZ  
Tel.: (0041-21) 314-1111 (Zentrale)  
Fax (0041-21) 314-3332

Prof. Dr. D. Körholz  
Frau OÄ Dr. med. K. Rieske  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Oststr. 21-25  
04317 LEIPZIG  
Tel.: (0341) 97-26113 (Stat.)  
Fax (0341) 26 15 728

Prof. Dr. I. Mutz  
AÖ Landeskrankenhaus / Kinderabt.  
Vordernberger Str. 42  
A - 8700 LEOBEN / AUSTRIA  
Tel.: (0043-3842) 401-1 (Zentrale)  
Fax (0043-3842) 401-2738

Prim. Dr. K. Schmitt  
Dr. G. Ebertsberger  
Landes-Kinderkrankenhaus  
Krankenhausstr. 26  
A - 4020 LINZ / AUSTRIA  
Tel.: (0043-732) 6923-2202 (Stat.)  
Fax (0043-732) 6923-2207

Prim. Dr. O. Stöllinger  
AÖ Krankenhaus Barmh. Schwestern /  
Kinderabt.  
Langgasse 16  
A - 4010 LINZ / AUSTRIA  
Tel.: (0043-732) 7677-7244 (Stat.)

Frau Dr. L. Nobile Buetti  
Consulente d'oncologica ped.  
Reparto pediatria  
Ospedale La Carità  
CH - 6600 LOCARNO / SCHWEIZ  
Tel.: (0041-91) 756-7580  
Fax (0041-91) 811-4570

Prof. Dr. H. C. Dominick  
OA Dr. H. Rüttschle  
Kinderklinik St. Annastift  
Karolina-Burger-Str. 51  
67065 LUDWIGSHAFEN/Rhein  
Tel.: (0621) 5702-269 (Stat.)  
Fax (0621) 5702-221

Prof. Dr. P. Bucsky  
Medizinische Universität zu Lübeck  
Klinik für Pädiatrie  
Ratzeburger Allee 160  
23538 LÜBECK  
Tel.: (0451) 500-2556 (Stat.)  
Fax (0451) 500-3767

LA Dr. U. Caffisch  
Kinderspital Luzern / Pädiatrische Klinik  
CH-6000 LUZERN / SCHWEIZ  
Tel.: (0041 41) 205-11  
Fax (0041 41) 205-3190

Prof. Dr. U. Mittler  
Frau OÄ Dr. U. Kluba  
Otto-von-Guericke-Universität  
Klinik für Päd. Hämatologie/Onkologie  
Emanuel-Larich-Weg 17-19  
39112 MAGDEBURG  
Tel.: (0391) 67-17220 (Stat.)  
Fax (0391) 67-17204

Prof. Dr. P. Gutjahr  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Langenbeckstr. 1  
55101 MAINZ  
Tel.: (06131) 17-2642 (Stat.)  
Fax (06131) 17-6686

PD Dr. W. Scheurlen  
Kinderklinik im Klinikum Mannheim  
Hämatologie/Onkologie  
Theodor-Kutzer-Ufer  
68135 MANNHEIM  
Tel.: (0621) 383-2243 (Pforte) -2348 (Stat.)  
Fax (0621) 383-3829

Prof. Dr. H.W. Seyberth  
PD Dr. H.Christiansen  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Deutschhausstr. 12  
35033 MARBURG  
Tel.: (06421) 286-2649 (Pforte) -2661 (Stat.)  
Fax (06421) 286-5724

Prof. Dr. W. Tillmann  
Frau OÄ Dr. M. Rose  
Klinikum II - Kinderklinik  
Portastr. 7-9  
32423 MINDEN  
Tel. (0571) 801-4600  
Fax (0571) 801-4606

OA Dr. W. Müller  
Krankenhaus Neuwerk - Kinderklinik  
Dünnerstr. 214 - 216  
41066 MÖNCHENGLADBACH  
Tel.: (02161) 668-0/-2451  
Fax 02161) 668-2120

Frau Prof. Dr. C. Bender-Götze  
Frau Dr. M. Führer  
Kinderpoliklinik der Univ. München  
Pettenkofenstr. 8 A  
80336 MÜNCHEN  
Tel.: (089) 5160-3701 (Stat.)  
Fax (089) 5160-4733

Prof. Dr. S. Müller-Wehrich  
Dr. L. Stengel-Rutkowski  
Kinderklinik der Techn. Universität  
Kölner Platz 1  
80804 MÜNCHEN  
Tel.: (089) 3068-3351 (Stat.)  
Fax (089) 3068-3311 (Stat.)

Frau Dr. U. Graubner  
Universität München  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
Lindwurmstr. 4  
80337 MÜNCHEN  
Tel.: (089) 5160-2843 (Stat.)  
Fax (089) 5160-4719

Prof. Dr. K. D. Tympner  
OA Dr. P. K. Klose  
Städt. Krankenhaus Harlaching / Kinderabt.  
Sanatoriumsplatz 2  
81545 MÜNCHEN  
Tel.: (089) 6210-2740 (Dr. Klose) -2729 (Stat.)  
Fax. (089) 6210-2715

Prof. Dr. H. Jürgens  
Prof. Dr. J. Ritter  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48129 MÜNSTER  
Tel.: (0251) 83-47729 (Prof. Ritter)  
Fax (0251) 83-47828 (Prof. Jürgens) -4794 (Stat.)

Prof. Dr. O. Schofer  
OA Dr. H. Schönhofen  
Kinderklinik Kohlhof  
Klinikweg 1-5  
66539 NEUNKIRCHEN-KOHLHOF  
Tel.: (06821) 363-0 / - 823 (Dr. Schönhofen)  
Fax. (06821) 363-365

PD Dr. A. Jobke  
Frau Dr. H. Schweidler  
Cnopf'sche Kinderklinik  
Pädiatrische Onkologie  
St.-Joh.-Mühlgasse 19  
90419 NÜRNBERG  
Tel.: (0911) 3340-323 (Dr. Jobke) -460 (Stat.)  
Fax (0911) 3340-458 (Stat.)

OA Dr. U. Schwarzer  
Frau Dr. A. Leonhardi  
Städt. Kinderklinik  
Breslauer Str. 201  
90471 NÜRNBERG  
Tel.: (0911) 398-2290 (Pforte) -2217 (Stat.)  
Fax (0911) 398-5107

PD Dr. H. Müller  
Dr. R. Kolb  
Klinikum Oldenburg gGmbH  
Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin  
Hämatologie/Onkologie  
Cloppenburger Str. 363  
26133 OLDENBURG  
Tel.: (0441) 403-2013 (Dr. Müller)  
Fax (0441) 403-2887

PD Dr. J. Wolff  
Frau OÄ Dr. M. Helmig  
OA Dr. O. Peters  
Klinik St. Hedwig / Pädiatr. Onkologie  
Steinmetzstr. 1-3  
93049 REGENSBURG  
Tel.: (0941) 2080-490 (Dr. Helmig) -493 (Stat.)  
Fax. (0941) 2080-494

Frau Prof. Dr. G. Eggers  
Frau Dr. M. Kyank  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Rembrandtstr. 16/17  
18055 ROSTOCK  
Tel.: (0381) 494-7254 (Prof. Eggers) -7262 (Stat.)  
Fax. (0381) 494-7027

Frau OÄ Dr. R. Geib  
Städt. Kinderklinik SB-Winterberg  
Theodor-Heuss-Str. 122  
66026 SAARBRÜCKEN  
Tel.: (0681) 963-2176  
Fax (0681) 963-2126

Dr. N. Jones  
Landes-Krankenanstalten Salzburg  
Kinderspital /Onkologie  
Müllner-Hauptstr. 48  
A - 5020 SALZBURG / AUSTRIA  
Tel.: (0043-662) 4482-4773 (Pforte) -2602 (Stat.)  
Fax (0043-662) 4482-4774

Prim. Dr. H. Haas  
Kardinal Schwarzenberg Krankenhaus  
Kinderspital  
A - 5620 SCHWARZACH / AUSTRIA  
Tel.: (0043-6415) 7071

OA Dr. P. Hagemeister  
Klinikum Schwerin / Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Wismarsche Str. 396/397  
19049 SCHWERIN  
Tel.: (0385) 520-2710  
Fax (0385) 520-2008

LA Dr. F.-J. Göbel  
DRK-Kinderklinik  
Wellersbergstr. 60  
57072 SIEGEN  
Tel.: (0271) 2345-225 (Skr.) -244 (Stat.)  
Fax (0271) 54979

Prof. Dr. J. Treuner  
Frau PD Dr. E. Koscielniak  
Olgahospital / Pädiatrisches Zentrum  
Bismarckstr. 8  
70176 STUTTGART  
Tel.: (0711) 992-2515 (Stat.)  
Fax (0711) 992-2462

Prof. Dr. W. Rauh  
OA Dr. A. Müller  
Mutterhaus der Borromäerinnen  
Kinderklinik  
Feldstr. 16  
54290 TRIER  
Tel.: (0651) 947-2620 (Stat.)  
Fax (0651) 947-2587

Prof. Dr. H. P. Krohn  
OA Dr. E. Fehlhaber  
Reinhard-Nieter-Krankenhaus  
Kinderklinik  
Friedrich-Paffrath-Str. 100  
26389 WILHELMSHAVEN  
Tel.: (04421) 89-1840/-1882  
Fax (04421) 89-1844

Prof. Dr. D. Niethammer (-4744)  
OA Dr. H. Scheel-Walter  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Hoppe-Seyler-Str. 1  
72076 TÜBINGEN  
Tel.: (07071) 298-4446 (Stat.)  
Fax (07071) 29-4713

PD Dr. J. Kühl (-3722/3772)  
PD Dr. Th. Lehrnbecher  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 WÜRZBURG  
Tel.: (0931) 201-5856 (Dr. Kühl) -3722 (Stat.)  
Fax (0931) 201-2242

Prof. Dr. K. M. Debatin  
OA Dr. W. Behnisch (-7731)  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Prittwitzstr. 43  
89070 ULM  
Tel.: (0731) 502-7756 (Stat.)  
Fax (0731) 502-6685

Frau OÄ Dr. B. Dohrn  
Klinikum Wuppertal GmbH  
Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin  
Abt. Onkologie  
Heusnerstr. 40  
42283 WUPPERTAL  
Tel.: (0202) 896-2273 (Stat.)  
Fax (0202) 896-1750

LA Dr. D. Franke  
St. Marienhospital - Kinderabt.  
Marienstr. 6  
49377 VECHTA  
Tel.: (04441) 99-1262  
Fax (04441) 99-1270

LA PD Dr. H. J. Plüss  
PD Dr. F. Niggli  
Universitäts-Kinderklinik  
Hämatologie/Onkologie  
Steinwiesstr. 75  
CH-8032 ZÜRICH  
Tel.: (0041 1) 266-7111 (Pforte) -7334 (Stat.)  
Fax (0041 1) 266-7171

Prof. Dr. H. Gadner (-250)  
OA Dr. G. Mann  
St. Anna-Kinderspital  
Kinderspitalgasse 6  
A - 1090 WIEN IX / AUSTRIA  
Tel.: (0043-1) 40170-328 (Stat.)  
Fax (0043-1) 40170-430

OA Dr. J. Weber  
Frau Dr. H. Benzinger  
Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken  
Kinderklinik  
Ludwig-Erhard-Str. 100  
65199 WIESBADEN  
Tel.: (0611) 43-2564(Stat.)  
Fax (0611) 43-2557