

## **INITIALE DIAGNOSTIK**

Umfassende Anamnese  
Körperliche Untersuchung einschließlich LK-Status, Leber-, Milz-, Hodengröße

## **Hämatologische Diagnostik**

Komplettes Blutbild, einschließlich Retikulozyten  
Blutgruppe  
HLA-Typisierung  
Labor-chemische Untersuchungen  
( Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Transaminasen, Blutzucker, Eiweiß )  
HIV + Hepatitis B+C Serologie  
Virologische Basistiter  
Plasmatische Gerinnung  
peripheres Blut für Resistenzbestimmung  
peripheres Blut für MRD – Diagnostik

## **Knochenmark**

Zytomorphologie und Zytochemie  
Immunologie  
Minimal Residual Disease  
Zytogenetik und Molekulargenetik  
in-vitro Resistenztestung

Zur zentralen Befunddokumentation sowie zur einheitlichen zytochemischen Klassifizierung müssen der Studienleitung **2 gefärbte und 6 ungefärbte Markausstriche und 4 ungefärbte Blutausstriche** zugesandt werden.

## **Lumbalpunktion**

Ab 5 Zellen/µl Präparate in der Zytozentrifuge herstellen, 2 ungefärbte Ausstriche sowie Material für immunologische Untersuchung einsenden ( unbedingt Zellzahl im Liquor angeben ).

## **Apparative Diagnostik**

Röntgen Thorax  
Sonographie Abdomen ( bei V.a. Testesbefall auch Sono beider Hoden)  
EKG und Echokardiographie  
EEG  
nach Ermessen und klinischer Symptomatik: CCT oder craniales MRT, Röntgen Skelett

## **Diagnostik des Hodenbefalls**

Die Diagnose des Hodenbefalls kann sonographisch erfolgen, im Zweifel muss eine Hodenbiopsie durchgeführt werden.

## VERLAUFSDIAGNOSTIK

Tag 1= Tag 8 nach Vorphase	- zentralen Beurteilung des in-vivo Ansprechens auf Daunorubicin/Adriamycin
-------------------------------	--

Komplettes Blutbild während der Induktion, Intensivphase und Reinduktion wöchentlich; ergänzende Untersuchungen nach Bedarf.

### Knochenmarkpunktionen:

Tag 15	MRD-Studie
Tag 29	MRD-Studie
Tag 43	MRD-Studie
Tag 78 Low Risk	MRD-Studie
Tag 106 High Risk	MRD-Studie
Vor Beginn Dauertherapie	MRD-Studie

Die Knochenmarkpunktionen an den Tagen 15 und 29 sind **obligat** für die Teilnahme an der Studie COALL-03. Die Grenzwerte für die Fortsetzung der Therapie müssen erreicht sein, anderenfalls ist mit der Punktion zu warten, da die Remissionsbeurteilung an einem noch sehr zellarmen Knochenmark schwierig ist. Falls zu Beginn der Intensivierung ( Tag 29) noch keine Remission erreicht ist, müssen am Tag 43, ggf. auch am Tag 57 Kontrollpunktionen durchgeführt werden. Die Punktionen zur Erfassung des Minimal Residual Disease sind nicht obligat, aber von großer Wichtigkeit für die prognostische Aussage von MRD und für die Korrelation mit der in-vitro Resistenz.

### Lumbalpunktionen:

Therapeutisch während der Induktionstherapie und Intensivphase wie im Protokoll angegeben; im weiteren Verlauf sind sie in das Ermessen des behandelnden Arztes gestellt.

### Weitere Labordiagnostik

Initial häufige Kontrollen der Elektrolyte und harnpflichtigen Substanzen bis eine Normalisierung erreicht ist. Während der ASP-Therapie Blutzuckerkontrollen, bzw. Urinzuckerkontrollen, Serumamylase und -lipase.

Virologische Untersuchungen speziell auf Hepatitis B und C, Zytomegalie und HIV am Ende der Intensivtherapie und am Ende der Dauertherapie.

### Apparative Untersuchungen

Echokardiogramm vor der Reinduktion und am Ende der Gesamttherapie.

## NACHSORGE

Blutbildkontrollen und körperliche Untersuchung erfolgen in der Regel im ersten Jahr nach Therapieende im Abstand von 4 Wochen, im 2. + 3. Jahr 1/4 jährlich und dann halbjährlich. Einmalig wird eine Untersuchung der Schilddrüsenhormone sowie von Testosteron und Östrogen nach Abschluss der Therapie empfohlen. Weitere Untersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, virologisch-serologische Untersuchungen, endokrine Diagnostik) stehen im Ermessen des behandelnden Arztes.

Nach Abschluß der Therapie werden echokardiographische Untersuchungen in 2-3 jährlichen Abständen empfohlen.

	1 Jahr nach Therapieende	2 + 3 Jahre nach Therapieende	4 + 5 Jahre nach Therapieende	6 - 10 Jahre nach Therapieende
körperliche Untersuchung	monatlich	alle 3 Monate	alle 6 Monate	jährlich
Differentialblutbild	monatlich	alle 3 Monate	alle 6 Monate	jährlich
Laborparameter	nach Therapieende und bei Auffälligkeiten Leber- und Nierenwerte			
Schilddrüsenparameter	bei bestrahlten Patienten alle 6 Monate			jährlich
Echokardiographie	alle 2-3 Jahre			

Eine Nachbeobachtung jenseits des 5. Jahres nach Therapieende ist nötig, da sich noch ca 10 % der Rezidive nach dieser Zeit ereignen und auch mögliche Spätfolgen erst dann eintreten können.

**PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG  
ZUR BEHANDLUNG DER AKUTEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE IM  
KINDESALTER  
ENTSPRECHEND DER THERAPIEOPTIMIERUNGSSTUDIE COALL-07-03**

Patient: .....  
(Name, Vorname) (Geb.-Datum)

Aufklärungsgespräch am: .....

Liebe Eltern,

Sie sind soeben durch den unten genannten Arzt ausführlich über die Erkrankung Ihres Kindes (akute lymphatische Leukämie = ALL) aufgeklärt worden. Die Behandlung soll im Rahmen der Therapiestudie COALL-07-03 erfolgen, nach der 17 deutsche Kinderkliniken mit jährlich 110 Patienten vorgehen. Die Behandlung besteht aus Therapieblöcken mit mehreren Medikamentenkombinationen (Chemotherapie), um die Leukämiezelle durch verschiedene Mechanismen wirksamer zu vernichten. Für einen kleinen Teil der Patienten mit sehr hohen Leukozytenzahlen oder einem bestimmten Leukämietyp (T-ALL) ist auch eine Bestrahlung des Kopfes notwendig, um die Leukämiezellen im Gehirn zu bekämpfen.

Unser Ziel ist es, möglichst viele Patienten von ihrer Krankheit zu heilen und dabei eine auf das individuelle Rückfallrisiko ausgerichtete Therapie zu wählen. Wenn auch die Heilungschancen bei der akuten lymphatischen Leukämie heute sehr hoch sind, gibt es jedoch keine Standardtherapie und es müssen weiter Wege gesucht werden, wie die Therapie wirksamer, aber auch sicherer gestaltet werden kann. In den kooperativen Therapieoptimierungsstudien, die wir bei Kindern mit Leukämie oder anderen Krebserkrankungen durchführen, können Fragen dieser Art gestellt werden und damit helfen, die Therapie weiter zu verbessern. Die heute hohen Heilungsraten sind durch die Erkenntnisse früherer Studien ermöglicht worden.

Wir möchten Ihnen im Folgenden den Ablauf und die Ziele dieser Therapieoptimierungsstudie vorstellen:

In den ersten 6 – 9 Monaten erfolgt eine intensive Therapie, in der Ihr Kind immer wieder für einige Tage ins Krankenhaus muß und die leider auch häufig von Nebenwirkungen gefolgt ist. Es schließt sich dann eine Behandlung mit 2 Medikamenten in Tablettenform an, die gut vertragen wird; während dieser Zeit kann Ihr Kind dann wieder in den Kindergarten/Schule gehen. Die Gesamttherapiedauer beträgt 2 Jahre. Die Behandlungselemente sind in den Vorstudien COALL-85 bis COALL-97 entwickelt worden, in denen eine hohe Heilungsrate für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie erreicht worden ist.

Je nach verschiedenen Ausgangsfaktoren wie Alter, Zahl der weißen Blutkörperchen und Untergruppe der Leukämie werden die Patienten einem Therapiearm mit niedrigem oder erhöhtem Risiko zugeteilt, der die Länge der Intensivtherapie bestimmt. Eine Risikoeinteilung nach diesen Kriterien ist international üblich.

### Resistenztestung

In der Therapiestudie COALL-07-03 soll wie schon in der Vorstudie COALL-97 ein zusätzlicher Faktor für die Zuteilung zu einem der Risikozweige und damit für die Intensität der Behandlung herangezogen werden.

Dieser Faktor wird durch die Empfindlichkeit der Leukämiezellen gegenüber bestimmten Krebsmedikamenten (Zytostatika) im Reagenzglas ermittelt und heißt PVA Score (P für Prednisolon, V für Vincristin und A für Asparaginase). In einer niederländischen Therapiestudie und in unserer Studie COALL-92 hat sich gezeigt, daß dieses Empfindlichkeits- bzw. Resistenzprofil eine zusätzliche Aussage über die Heilungschancen erlaubt. Es gibt Patienten, die nach den Befunden der Resistenztestung eine besonders gute Prognose haben, jedoch auch Patienten mit einem erhöhtem Rückfallrisiko. Es kann angenommen werden, daß die erste Gruppe mit einer weniger intensiven Therapie gleich gute Heilungschancen hat, während die zweite Gruppe von einer verstärkten Therapie profitieren könnte.

Bei Patienten mit günstigem Resistenzprofil, die nach den Ausgangskriterien zur Gruppe mit niedrigem Risiko gehören, soll überprüft werden, ob eine Verringerung der Therapie ohne Beeinträchtigung der Heilungschancen durchgeführt werden kann. Diese Verminderung soll in einem Abschnitt gegen Ende der intensiven Phase erfolgen.

Bei Patienten mit ungünstigem Resistenzprofil soll überprüft werden, ob durch eine Therapieverstärkung die Prognose verbessert werden kann.

Dabei sollen Patienten, die nach den bisherigen Kriterien zum Arm mit niedrigem Risiko gehören, eine Behandlung wie Patienten mit erhöhtem Risiko erhalten.

Patienten, die nach den bisherigen Kriterien bereits zur Gruppe mit höherem Rückfallrisiko gehören, könnten bei Vorhandensein eines Knochenmarkspenders in der Familie von einer Knochenmarktransplantation profitieren.

(Eine Knochenmarktransplantation wird ebenfalls empfohlen für die wenigen Patienten, die auf die Anfangstherapie schlecht ansprechen oder seltene Veränderungen in den Genen der Leukämiezellen haben. Darüber würde in jedem Fall gesondert mit Ihnen gesprochen werden.)

Patienten mit Philadelphia Chromosom, einer seltenen genetischen Veränderung der Leukämiezellen, werden nach einer eigenen internationalen Studie behandelt. Wenn bekannt ist, dass Ihr Kind zu dieser Gruppe gehört ( das Ergebnis liegt nach 3-4 Wochen vor), wird Ihr Einverständnis für diese Studie gesondert erbeten.

### Vergleich der Wirksamkeit und Toxizität von Daunorubicin und Adriamycin

Daunorubicin (DNR) und Adriamycin (ADR) gehören zu den ältesten Medikamenten für die Behandlung der ALL. Die beiden Medikamente gehören zur gleichen Substanzgruppe (Anthrazykline; Tumor-Antibiotika) und unterscheiden sich nur durch eine zusätzliche chemische Gruppe beim ADR. Bei der Behandlung der ALL hat sich anfangs DNR als das ältere Medikament etabliert. Als in den siebziger Jahren die Therapie intensiviert wurde, wurde in einer 2. Therapiephase, der sog. Reinduktion DNR durch ADR ausgetauscht. Die beiden Medikamente haben ein

unterschiedliches Spektrum der Nebenwirkung: eine Unterdrückung des Knochenmarks und Schleimhautschäden sind bei ADR häufiger.

Die Reinduktion, in der ADR zur Anwendung kommt, ist die Therapiephase mit den meisten infektiösen Komplikationen, bei denen wir vermuten, daß sie zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von ADR zurückführen sind. Grundsätzlich würden wir gerne wissen, ob sich diese Infektionshäufigkeit durch einen Ersatz von ADR durch DNR verringern läßt. Davor muß aber erst geprüft werden, welche Dosis von DNR der in der Reinduktion verwendeten ADR Dosis entspricht. Um dies genau festzustellen, werden 2 verschiedene DNR Dosen mit der ADR Dosis zu Beginn der Therapie ( Tag -7) verglichen.

Die Zuordnung zu einer der drei Gruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung) , das heißt je ein Drittel der Patienten erhält 1 ADR Dosis oder eine der beiden DNR Dosen.

Die Wirkung der Medikamente wird durch den Abfall der Leukämiezellen im peripheren Blut nach 1 Woche verglichen. An Tag 1, 8 und 15 wird wie in der Vorstudie bei allen Patienten DNR in der Dosis der Vorstudie gegeben.

Können wir zeigen, daß DNR und ADR in gleichem Maß Leukämiezellen abtöten, könnte in der nächsten Studie DNR in der Reinduktion zum Einsatz kommen.

Ein persönlicher Nutzen aus der Studie wird ihrem Kind nicht entstehen, aber es können daraus Erkenntnisse gewonnen werden, die anderen Patienten nützen.

Wir bitten Sie durch eine Einwilligung in diese Studie dazu beizutragen, die obigen Fragen zu beantworten.

#### Minimale leukämische Resterkrankung - Minimal Residual Disease

Ein weiteres Ziel der Studie ist es, mit Hilfe molekularbiologischer Methoden auf submikroskopischer Ebene Leukämiezellen aufzuspüren und dadurch das Ansprechen auf die Therapie zu verfolgen. Es sollen dadurch neue Prognosefaktoren ermittelt werden. Für diese wissenschaftliche Begleitstudie werden Sie einen gesonderten Bogen zur Einwilligung erhalten.

#### Studie über die Rolle der angeborenen Faktoren für das Risiko der Leukämieentstehung und infektiöser Komplikationen

Diese Studie hat 2 Ziele: Zum einen soll untersucht werden, ob angeborene (genetische) Faktoren einen Einfluß auf das Risiko einer Leukämieentstehung haben, zum anderen soll untersucht werden, in wie weit angeborene ( genetische) Faktoren eine Rolle für das Risiko des Auftretens infektiöser Komplikationen unter der Leukämietherapie spielen.

Für diese wissenschaftliche Begleitstudie werden Sie ebenfalls einen gesonderten Bogen zur Einwilligung erhalten.

#### Versicherung

Für die Studie wurde laut Arzneimittelgesetz eine Versicherung abgeschlossen. Die Einzelheiten hierüber werden Ihnen auf einem gesonderten Merkblatt ausgehändigt!

Folgende Punkte wurden mit Ihnen besprochen:

### **1. Prognose und Möglichkeit anderer Therapien**

- 0 Prognose ohne geeignete Therapie
  
- 0 erwartete Prognose mit Therapie COALL-07-03
  
- 0 Möglichkeit anderer Therapien der ALL im Kindesalter

### **2. Behandlung**

- 0 Chemotherapie - Wirkungen  
Zellgifte, die Leukämiezellen vernichten; die Notwendigkeit der Kombination verschiedener Medikamente
  
- 0 Chemotherapie - Nebenwirkungen  
sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Blutbildveränderungen, Infektanfälligkeit, Schleimhautschäden,  
häufig: mögliche akute Organstörungen (Herz, Leber, Niere, Zentralnervensystem, Knochen);  
tödliche Komplikationen durch Infektionen (2-3%)
  
- 0 gelegentlich Nebenwirkungen wie Gewebsschäden bei Fehlinjektion, mögliche spätere Organschäden (Leber, Herz); Risiko einer späteren Entstehung von Tumoren;  
selten Auswirkungen auf Fortpflanzungsfähigkeit
  
- 0 Strahlentherapie - Wirkung und Nebenwirkungen  
(hier erfolgt bei Notwendigkeit eine gesonderte Aufklärung)
  
- 0 Risiken bei Bluttransfusionen und die erforderliche Diagnostik  
Hepatitis-Viren, AIDS-Virus

Wahrscheinlich fällt es Ihnen schwer, sich in der neuen Situation zurechtzufinden und gleichzeitig so viele neue und wichtige Informationen aufzunehmen. Wenn darum in den nächsten Tagen oder Wochen neue Fragen auftauchen, dann wenden Sie sich an uns. Wenn Sie meinen, daß erneut ein ausführliches Gespräch notwendig ist, so lassen Sie sich dafür bitte einen Termin geben.

Bitte bestätigen Sie durch Ihre Unterschrift, daß Sie über den Therapieplan und die möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt worden sind und Sie damit einverstanden sind, daß Ihr Kind nach dem Therapieplan der Leukämiestudie COALL-07-03 behandelt wird. Sie haben selbstverständlich die Möglichkeit, die Einwilligung in die Therapiestudie zu verweigern oder eine andere bewährte Therapie zu wünschen, ohne daß Ihrem Kind daraus ein Nachteil für die Behandlung entsteht. Außerdem können Sie die Einwilligung jederzeit formlos widerrufen.

Sie dürfen darauf vertrauen, daß Ihr Kind auf jeden Fall bestmöglich von uns behandelt wird.

## EINWILLIGUNG IN DIE THERAPIESTUDIE COALL-07-03

---

**Ich habe die Erläuterungen über die Therapiestudie COALL-07-03 gelesen und hatte Gelegenheit, sie zu besprechen und Fragen zu stellen.**

Ich willige hiermit in die Teilnahme an der Studie ein: ja  nein

**Ich willige ein in die Randomisierung von DNR gegen- über ADR zu Beginn der Therapie zur Überprüfung der Frage, ob DNR und ADR in den verwendeten Dosen gleich wirksam auf die Leukämiezellen sind** ja nein

### **Bei Anwesenheit beider Elternteile**

Wir versichern, sorgeberechtigt zu sein und erteilen unsere Einwilligung.

_____	_____	_____
Name, Vorname	Datum	Unterschrift
_____	_____	_____
Name, Vorname	Datum	Unterschrift

### **Bei Anwesenheit nur eines Elternteils**

Ich versichere, dass ich allein sorgeberechtigt bin bzw. mit Zustimmung meiner (es) ..... die Einwilligung erteile.

_____	_____	_____
Name, Vorname	Datum	Unterschrift

### **Bei Anwesenheit eines Vormundes / Pflegers**

Ich versichere als ..... eingesetzt zu sein und erteile meine Einwilligung.

_____	_____	_____
Name, Vorname	Datum	Unterschrift

### **Patient \***

_____	_____	_____
Name, Vorname	Datum	Unterschrift

### **Aufklärender Arzt**

_____	_____	_____
Name, Vorname	Datum	Unterschrift

bei Einsichtsfähigkeit, auf jeden Fall bei Alter >= 16 Jahre

## **EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR WEITERGABE UND VERARBEITUNG PERSONENBEZOGENER DATEN**

Lieber Eltern,

wir sind sehr bemüht, Ihr Kind nach dem modernsten Stand der Wissenschaft zu behandeln. Die Behandlung ist, wie Sie erfahren haben, nicht ungefährlich und leider auch nicht in allen Fällen erfolgreich. Wir fühlen uns deshalb verpflichtet, ständig an der Verbesserung der Behandlungsmethode zu arbeiten. Wegen der Seltenheit von Krebskrankheiten im Kindesalter erfordert dies die Zusammenarbeit vieler Kliniken. Im Rahmen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie arbeiten darum fast alle deutsche Zentren an gemeinsam erarbeiteten Behandlungsstudien, die in regelmäßigen Abständen ausgewertet und den Ergebnisse anderer Studie aus dem In- und Ausland gegenübergestellt werden, um zu bestmöglichen Behandlungsformen zu kommen.

Das Verarbeiten der Daten dient der medizinischen Dokumentation im Rahmen der Kooperation mit den anderen Kliniken. Damit soll eine rasche und optimale Zusammenarbeit der Kliniken untereinander gewährleistet werden, z.B. Erarbeiten der Diagnose und Überwachung der Therapie. Eine solche Dokumentation ist daher als wichtiges Hilfsmittel einer zeitgemäßen Behandlung anzusehen.

Die Daten werden an folgende Zentren übermittelt:

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der  
Universität Mainz

**Deutsches Kinderkrebsregister**

Direktor: Dr. P. Kaatsch

Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz

Studienzentrale COALL-Studien

Studienleitung: Frau Prof. Dr. G. Janka-Schaub

Universitäts-Kinderklinik

Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Für Resistenztestung:

Sophia Children Hospital

Prof. Dr. R. Pieters

Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam

Für die onkogenetische Diagnostik

Prof. Dr. J. Harbott , Dr. Bruch

Klinikum der Universität Gießen

**Zentrum für Kinderheilkunde / Onkogenetisches Labor**

Feulgenstr. 12

35392 Gießen

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Ihr Einverständnis zur Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, daß Sie ihre Mitwirkung versagen, entsteht Ihnen hieraus kein Nachteil. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen.

**Ich erkläre mich einverstanden, daß personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Wohnort, Diagnose mit Befunderhebung und Verlauf) von mir bzw. von meinem Sohn/meiner Tochter**

..... geb.: .....

**verarbeitet und an die umseitig genannten Stellen weitergegeben werden.**

\_\_\_\_\_,den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Vater

\_\_\_\_\_  
Mutter

\_\_\_\_\_  
Patient \*

\_\_\_\_\_  
Dolmetscher (falls erforderlich)

\_\_\_\_\_  
aufklärender Arzt

\* bei Einsichtsfähigkeit, auf jeden Fall bei Alter 16 Jahre



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

**Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin**  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie  
und Onkologie  
Prof.Dr. Reinhard Schneppenheim  
Direktor

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-2580  
Telefax: (040) 42803-8101  
Escherich@uke.uni-hamburg.de

**Studienleitung: Prof. Dr. G. Janka-Schaub**  
Studienärztin: Dr. Escherich  
Dokumentation: M. Hasken

## **Merkblatt zur Versicherung für die COALL-Studie**

Liebe Eltern,

für die oben genannte Studie, an der Ihr Kind teilnimmt, wurde nach den AMG Richtlinien vom Studienleiter eine Versicherung abgeschlossen. Der Versicherungsschutz erstreckt sich auf alle Gesundheitsschädigungen, die innerhalb von 3 Jahren als Folge von angewendeten Arzneimitteln und Stoffen oder von Maßnahmen eintreten, die im Zusammenhang mit der Prüfung durchgeführt werden.

Ersetzt wird der Vermögensschaden, der durch die Gesundheitsschädigung herbeigeführt wird. Der Umfang der Versicherung für eine Versuchsperson beträgt höchstens € 512.000,--.

Ausgeschlossen von der Versicherung sind Schädigungen oder Verschlimmerungen bereits bestehender Leidenszustände, die auch ohne Teilnahme an der klinischen Prüfung eingetreten wären oder fortbeständen, genetische Schädigungen sowie Schädigungen, die darauf beruhen, daß die Versuchsperson vorsätzlich ausdrücklichen Anweisungen bei der klinischen Prüfung zuwidergehandelt hat.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, muß die Versuchsperson folgendes beachten:

Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich die Versuchsperson einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem behandelnden Arzt unterziehen. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein kann, müssen Sie bei der

Gothaer Versicherungs AG  
Gothaer Allee 1  
50969 Köln

anzeigen. Die Versicherungsnummer lautet 37.907.546060

Bei etwaigem Eintritt des Todes ist dies dem Versicherungsunternehmen durch den Rechtsnachfolger schriftlich binnen 48 anzuzeigen.

Die Versuchsperson muß alle zweckmäßigen Maßnahmen treffen, die der Aufklärung, der Ursache oder des Umfangs eines Schadens sowie dessen

Minderung dienen. Verletzt die Versuchsperson vorsätzlich oder grob fahrlässig eine nach Eintritt eines Schades von ihr zu erfüllende Obliegenheit, ist der Versicherer von der Verpflichtung zur Leistung frei. Bei grob fahrlässiger Verletzung besteht die Leistungspflicht weiter, sofern die Verletzung ohne Einfluß auf die Feststellung des Versicherungsfalles oder des Leistungsumfanges geblieben ist.

Die Versicherungsbedingungen habe ich gelesen und verstanden, eine Kopie des Merkblattes wurde mir ausgehändigt.

Name des Patienten \_\_\_\_\_

Name des Sorgeberechtigeten \_\_\_\_\_

Name des Arztes \_\_\_\_\_

Hamburg, den \_\_\_\_\_



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

**Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin**  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie  
und Onkologie  
Prof.Dr. Reinhard Schneppenheim  
Direktor

Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-2580  
Telefax: (040) 42803-8101  
Escherich@uke.uni-hamburg.de

**Studienleitung: Prof. Dr. G. Janka-Schaub**  
Studienärztin: Dr. Escherich

## **PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG zur Studie über die Rolle angeborener Faktoren für das Risiko der Entstehung von Leukämie und Leukämie rezidiven und für das Risiko infektiöser Komplikationen**

Liebe Eltern,

wir möchten Sie und Ihr Kind bitten, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, die in Zusammenarbeit zwischen der COALL-Studie und dem Nationalen Krebsinstitut in den USA durchgeführt werden soll.

Die Leukämie Ihres Kindes ist keine erbliche Krankheit. Wie bei allen Krebserkrankungen wird jedoch diskutiert, ob kleinere Veränderungen im Erbgut, sogenannte Polymorphismen (single nucleotide polymorphism; SNP) mit einer Disposition (Bereitschaft) zur Leukämieentstehung einhergehen können. Auch der Verlauf der Leukämieerkrankung könnte durch solche Variationen im Erbgut beeinflusst werden. Für diese Fragen sollen Gene untersucht werden, die für 3 Wege wichtig sind: Gene, die Schäden im Erbgut (DNS) reparieren; Gene, die dafür verantwortlich sind, dass Zellen sich nicht nur teilen, sondern auch regelhaft absterben können (programmierter Zelltod; Apoptose) und Gene, die für die Immunantwort wichtig sind.

Gene, die für die Immunantwort wichtig sind, können nicht nur bei der Entstehung der Leukämie eine Rolle spielen (das Immunsystem ist wichtig für die Erkennung und Vernichtung fehlerhafter Zellen), sondern auch für das Entstehen von Infektionen unter der Leukämietherapie. Während bei gesunden Menschen, die gut funktionierende, weiße Blutkörperchen haben, diese Gene möglicherweise wenig oder gar keinen Einfluß auf das Entstehen von Infektionen haben, könnte das nicht zelluläre Abwehrsystem bei Patienten unter Leukämietherapie eine große Rolle spielen.

Das nationale Krebsinstitut in den USA hat Untersuchungstechniken für eine Vielzahl von Polymorphismen oben genannter 3 Gengruppen etabliert. Auf der SNP 500 Cancer website des NCI (<http://snp500cancer.nci.nih.gov>) werden mehr als 200 Gene der Immunantwort / Infektabwehr, der Apoptose und der DNS-Reparation aufgeführt, die analysiert werden können und Verwendung finden sollen. Weitere Gene, die gezielt für obige Fragestellungen wichtig sind, können im Verlauf der Untersuchung dazu kommen.

Wir möchten Sie bitten, an dieser Studie teilzunehmen, damit wir mehr über den Einfluß dieser genetischen Faktoren auf die Leukämieentstehung, ihren Verlauf und über das Risiko der Infektionsentstehung lernen können. Diese Informationen könnten wichtige Erkenntnisse über die Leukämieentstehung, das Risiko eines Rezidivs und das Risiko von infektiösen Komplikationen erbringen.

Für die Untersuchung können die restlichen Zellen des Knochenmarkes oder Blutes genommen werden, die bei den routinemäßigen Knochenmarkpunktionen oder Blutentnahmen gewonnen wurden. Eine zusätzliche Knochenmarkpunktion ist nicht nötig. Während der 2-jährigen Behandlung werden die infektiösen Komplikationen Ihres Kindes dokumentiert und die Häufigkeit und Art der Komplikationen wird mit dem Muster der obigen Gene verglichen.

**Wir bitten Sie um Ihr Einverständnis, daß die medizinischen Daten Ihres Kindes in pseudonymisierter Form\* dann an Herrn Prof. Dr. Stephen Chanock am Nationalen Krebsinstitut in den USA weitergegeben werden dürfen, der die Untersuchungen an den Zellen durchführt. Die Auswertung der Daten erfolgt unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Ihr Einverständnis zur Datenverarbeitung können Sie jederzeit formlos widerrufen.**

Die Teilnahme an dieser Studie ist völlig freiwillig. Ehe Sie einwilligen, nehmen Sie sich bitte soviel Zeit wie Sie brauchen, um Fragen zu stellen oder die Studie mit Ihrem Arzt oder der Familie zu diskutieren. Ein persönlicher Nutzen aus der Studie wird Ihrem Kind nicht entstehen, aber es können Erkenntnisse gewonnen werden, die anderen Patienten nützen. Sie können Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit formlos widerrufen, ohne daß Ihnen und Ihrem Kind daraus ein Nachteil erwächst. Bei Widerruf wird das asservierte Material vernichtet.

---

**Ich habe die Erläuterungen über die obige Studie gelesen und hatte Gelegenheit, sie zu besprechen und Fragen zu stellen.**

**Ich willige (für mein Kind) in die Teilnahme an der Studie ein:**

**Ich bin mit der Weitergabe der Daten einverstanden:**

\_\_\_\_\_  
Datum    Vater

\_\_\_\_\_  
Datum    Vater

\_\_\_\_\_  
Datum    Mutter

\_\_\_\_\_  
Datum    Mutter

\_\_\_\_\_  
Datum    Patient\*

\_\_\_\_\_  
Datum    Patient\*\*

\_\_\_\_\_  
Datum    Dolmetscher (falls erforderlich)

\_\_\_\_\_  
Datum    Dolmetscher (falls erforderlich)

\_\_\_\_\_  
Datum    Arzt

\_\_\_\_\_  
Datum    Arzt

\* pseudonymisiert bedeutet, dass die Daten mit einem Code verschlüsselt weitergegeben werden, den nur die Studienleitung entschlüsseln kann

\*\* bei Einsichtsfähigkeit, auf jeden Fall bei Alter 16 Jahre



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

**Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin**  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie  
und Onkologie  
Prof.Dr. Reinhard Schneppenheim  
Direktor

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-2580  
Telefax: (040) 42803-8101  
Escherich@uke.uni-hamburg.de

**Studienleitung: Prof. Dr. G. Janka-Schaub**  
Studienärztin: Dr. Escherich  
Dokumentation: M. Hasken

## **Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie über den Nachweis von minimaler leukämischer Resterkrankung (Minimal Residual Disease - MRD)**

Liebe Eltern,

wir sind bemüht, Ihr Kind nach dem modernsten Stand der Wissenschaft zu behandeln. Dies bedeutet, daß wir immer versuchen, über die Erkrankung und die Behandlung Ihres Kindes neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Unsere geplante Untersuchung hat zum Ziel, restliche Leukämiezellen während der Chemotherapie aufzuspüren. Wir machen uns hier die Tatsache zu Nutze, daß fast alle Leukämiezellen genetische Marker besitzen, die mit molekularen Methoden nachgewiesen werden können. Diese Methode ist bis zu 10.000 –fach empfindlicher als herkömmliche Methoden. Mit dieser Studie erhalten wir wichtige Informationen über

- die Wirksamkeit der Therapie
- die Möglichkeit der Früherkennung eines Rückfalls
- die Möglichkeiten einer individuellen Risikobeurteilung.

Neue Erkenntnisse in diesen Bereichen können direkte Auswirkungen auf zukünftige Therapiekonzepte im Sinne einer Reduktion oder Verschärfung der Therapie haben. Die Therapie könnte dann besser auf den einzelnen Patienten zugeschnitten werden. Die geplante Studie ist zunächst nur beobachtend, d.h. bei Ihrem Kind wird es zu keiner Änderung der Therapie kommen. Erst in einer späteren Studie kann den Ergebnissen dieser Untersuchungen Rechnung getragen werden.

Für Ihr Kind bedeutet die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie, daß neben den 3 routinemäßigen Knochenmarkpunktionen zusätzlich 3 weitere Punktionen an den im Therapieplan gekennzeichneten Zeitpunkten durchgeführt werden. Desweiteren wollen wir im Rahmen der MRD Studie zu diesen 6 Zeitpunkten und 1 Woche nach Therapiebeginn gleichzeitig Zellen aus dem Blut untersuchen, um die Möglichkeit zu testen, ob die Untersuchungen aus dem Knochenmark durch einfachere Blutentnahmen ersetzt werden können. Hierfür benötigen wir ca. 15 ml Blut von jedem dieser Zeitpunkte. Dieses wird zur gleichen Zeit wie die Knochenmarkprobe entnommen. Das Risiko, daß bei einer Knochenmarkpunktion Nebenwirkungen auftreten ist minimal. Diese beschränken sich in extrem seltenen Fällen auf Blutungen an der Punktionsstelle bzw. eine spätere lokale Infektion in

diesem Bereich. Für die Knochenmarkpunktion erhält Ihr Kind neben einer örtlichen Betäubung ein Beruhigungs- und Schmerzmittel. Die Kinder erinnern sich dadurch in der Regel nicht mehr an den Eingriff. Auch eine Allgemeinnarkose kann grundsätzlich durchgeführt werden.  
Das Material wird für mindestens 20 Jahre asserviert.

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Für den Fall, daß Sie ihre Mitwirkung versagen, entsteht Ihnen hieraus kein Nachteil.

Sie können Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit formlos widerrufen, ohne daß Ihnen und Ihrem Kind daraus ein Nachteil erwächst. Bei Widerruf wird das asservierte Material vernichtet.

**Ich habe die Erläuterungen über die MRD-Studie gelesen und hatte Gelegenheit, sie zu besprechen und Fragen zu stellen.**

**Ich willige (für mein Kind)  
in die Teilnahme an der Studie ein:**

\_\_\_\_ Datum      \_\_\_\_\_ Vater

\_\_\_\_ Datum      \_\_\_\_\_ Mutter

\_\_\_\_ Datum      \_\_\_\_\_ Patient\*

\_\_\_\_ Datum      \_\_\_\_\_ Dolmetscher (falls erforderlich)

\_\_\_\_ Datum      \_\_\_\_\_ Arzt

\* bei Einsichtfähigkeit, auf jeden Fall bei Alter 16 Jahre



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

**Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin**  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie  
und Onkologie  
Prof.Dr. Reinhard Schneppenheim  
Direktor

Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-2580  
Telefax: (040) 42803-8101  
Escherich@uke.uni-hamburg.de

**Studienleitung: Prof. Dr. G. Janka-Schaub**  
Studienärztin: Dr. Escherich  
Dokumentation: M. Hasken

## Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Asservierung von Leukämiezellen

Liebe Eltern,

Um weitere Einblicke in die Entstehung und das biologische Verhalten der Krebserkrankungen zu erhalten, bitten wir Sie darum, daß überschüssige Leukämiezellen für krankheitsbezogene Forschung anonymisiert an andere Forschungseinrichtungen gegeben und für mindestens 20 Jahre asserviert werden dürfen.

Auf diese Weise sollen die Diagnosestellung sicherer gemacht werden, das biologische Verständniss der Erkrankung verbessert und neue therapeutische Ansätze gefunden werden.

Die Leukämiezellen Ihres Kindes werden zur Erforschung der akuten lymphatischen Leukämie in ihren molekularen, genetischen immunologischen und anderen, mit der Krankheit direkt verbundenen Merkmalen und gegebenenfalls für die Entwicklung neuer Behandlungswege verwandt. Die Entnahme der Leukämiezellen erfolgt im Rahmen der für Ihr Kind notwendigen Blut- oder Knochenmarkentnahmen.

Die Lagerung erfolgt für mindestens 20 Jahre in den Laboren der Studienleitung.

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Für den Fall, daß Sie ihre Mitwirkung versagen, entsteht Ihnen hieraus kein Nachteil. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen.

Sie können Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit formlos widerrufen, ohne daß Ihnen und Ihrem Kind daraus ein Nachteil erwächst. Bei Widerruf wird das asservierte Material vernichtet.

Ich bin mit der Asservierung von restlichem Material für oben genannte Untersuchungen einverstanden

Ich bin nicht mit der Asservierung von restlichem Material einverstanden  
Das Material soll vernichtet werden

Unterschriften

Datum

Sorgeberechtigte/Mutter

Sorgeberechtigter/Vater

Patient/in\*

zuständiger Arzt/Ärztin

\*bei Einsichtsfähigkeit, auf jeden Fall bei Alter > = 16 Jahre

**STUDIE COALL-07-03 ZUR BEHANDLUNG  
DER AKUTEN LYMPHOBLASTISCHEN LEUKÄMIE IM KINDESALTER  
MERKBLATT FÜR DIE DAUER THERAPIE**

Liebe Eltern!

Ihr Kind hat nun die Zeit der intensiven Behandlung hinter sich und wird bis zum Therapieende weiter mit Tabletten behandelt.

Die korrekte Einnahme der Medikamente ist sehr wichtig, da die Wirkung von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird.

Das Medikament Mercaptopurin wird in einer täglichen ungeteilten Dosis gegeben und muß abends nüchtern (1 Std. vor oder nach dem Abendessen) genommen werden. Geben Sie Ihrem Kind die Tabletten in Wasser, Tee oder Saft und **nicht in Milch**.

Das Medikament Methotrexat wird einmal pro Woche in einer ungeteilten Dosis gegeben und soll mittags nüchtern genommen werden (Wasser, Tee, Saft). Wird eine bestimmte Menge überschritten, wird Ihr Arzt Sie anweisen, die Dosis zu teilen und morgens und mittags zu geben.

Die Dosis der Medikamente wird anhand der Menge der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen durch Ihren Arzt festgelegt; die Medikamente sollen dabei zueinander in einem bestimmten Mengenverhältnis stehen:

Mercaptopurin		Methotrexat 10 mg/Tbl.		Methotrexat 2.5 mg /Tbl.	
mg/Tag	Tbl./Tag	mg/Woche	Tbl./Woche	mg/Woche	Tbl./Woche
25	½	10	1	10	4
37.5	¾	15	1 ½	15	6
50	1	20	2	20	8
62.5	1 ¼	25	2 ½	25	10
75	1 ½	30	3	30	12
87.5	1 ¾	35	3 ½	35	14
100	2	40	4	40	16

1 Tbl. Mercaptopurin = 50 mg

1 Tbl. Methotrexat = 10 mg

1 Tbl. Methotrexat = 2.5 mg

Bei Störungen der Leberfunktion können auch Änderungen dieses Dosisverhältnisses nötig sein.

Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt!

Während der gesamten Dauertherapie wird die Einnahme von Cotrimoxazol zur Pneumocystis-carinii Prophylaxe fortgeführt

## **ZENTRALE INITIALDIAGNOSTIK**

(Morphologie, Immunologie, DNA-Index, Minimal Residual Disease)

- Material** 6-8 ml heparinisieretes Knochenmark (KM)  
6 ungefärbte und 2 gefärbte Ausstrichpräparate (KM)  
(statt Knochenmark 10 ml heparinisieretes PBL bei hoher Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung möglich)
- 4 ungefärbte Blutausstriche
- Für MRD aus PBL 10-15ml Heparinblut
- Mischungsverhältnis: 20 E Heparin/ml KM bzw. PBL*
- Begleitschein** Begleitbogen für Knochenmarksdiagnostik (siehe Seite 104)
- Verpackung** Bruch sichere Versandröhrchen und - taschen verwenden.  
Keine DIN A4 Umschläge!
- Versand** Unmittelbar nach Entnahme per Eilpost versenden  
- auch an Wochenenden!
- Anschrift:** Universitäts-Kinderklinik, Abt. Hämatologie und Onkologie  
Hämatologisches Labor  
Martinistr. 52, 20251 Hamburg

Labor für Immundiagnostik (Frau Grabowski): Tel. 040 - 42803 2738  
Labor für Zytomorphologie (Frau Clodius) Tel. 040 - 42803 4275  
Labor für Molekularbiologie (Herr Dr. zur Stadt): Tel. 040 - 42803 4925  
Fax 040 - 42803 4601

## BEGLEITBOGEN FÜR KNOCHENMARKSDIAGNOSTIK

gewünschte Untersuchung:

Morphologie

Immunologie

Molekularbiologie (*Minimal Residual Disease*)

Patienten-Daten: _____ _____ _____ Zeitpunkt im COALL-Protokoll: _____	Datum: _____ _____
---	-----------------------

Einsendende Klinik: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

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

Telefon: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

Fragestellung: \_\_\_\_\_

Anamnese: \_\_\_\_\_

**Laborwerte**

Hgb _____ g/dl	Myeloz. _____ %	Bilirubin _____ mg/dl
Ery _____ Mio/ $\mu$ l	Jgl. _____ %	GOT _____ U/l
HKT _____ %	Stabk. _____ %	GPT _____ U/l
MCH _____ pg	Segm. _____ %	LDH _____ U/l
MCV _____ fl	Lymphoz. _____ %	Alk. P'tase _____ U/l
Retis _____ ‰	Monoz. _____ %	Harnsäure _____ mg/dl
Leuko _____ /nl	Eos. _____ %	Kreatinin _____ mg/dl
Thrombo _____ /nl	Baso. _____ %	CRP _____ mg/l
_____	Atyp. _____ %	_____

Bei Ersteinsendung bitte Datum letzter Erythrozytentransfusion wegen TPMT Bestimmung: _____
---

**Klinische Befunde**

Leber / Milz \_\_\_\_\_ Ikterus \_\_\_\_\_

Lymphknoten \_\_\_\_\_ Sonstige \_\_\_\_\_

**Technische Befunde(Rö/Sono):** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Bisherige Therapie:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## IMMUNOLOGISCHE KLASSIFIZIERUNG

Als minimale Diagnostik werden in Anlehnung an das europäische Konsensusprotokoll [Rothe, 1996] gefordert:

B-Zellreihe: CD10, CD19, CD20, CD22, cy CD22, cy IgM, Smlg (wenn positiv kappa/lambda)

T-Zellreihe: CD1, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, cy CD3

Myeloische Reihe: CD13, CD 15, CD33, CDw65, CD14, cy MPO

sowie: TdT, HLA-DR, CD34, CD 45

---

### **Immunologisches Referenzlabor für die COALL-Studie:**

Prof. Dr. Kabisch, Frau Grabowski  
Universitäts-Kinderklinik Hamburg, Abt. für Hämatologie und Onkologie  
Labor für Immundiagnostik  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg  
Tel. 040 - 42803 2738

Weiterhin kann die immunologische Klassifizierung an folgenden Stellen durchgeführt werden:

PD.Dr. Hanenberg, Dr. Laws  
Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf, KMT-Labor  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
Tel. 0211 - 811 6103

Dr. Schuster  
Universitäts-Kinderklinik München, Hämat./Onkologisches Labor  
Lindwurmstr. 4, 80337 München  
Tel. 089 - 5160 2876

Prof. Dr. Zepp  
Universitäts-Kinderklinik Mainz, Immunologisches Labor  
Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz  
Tel. 06131 - 17 3963

Dr. U. Grunwald  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin  
Sauerbruchstraße / DZ, 17487 Greifswald  
Tel. 03834/86-5460

## IMMUNOLOGISCHE KLASSIFIZIERUNG

### B-Zell-Leukämien

	TdT	HLA-DR	CD19	CyCD22	CD24	CD10	CD20	cyIgM	Sig
Pro-B-ALL	+	+	+	(+)	(+)	-	-	-	-
Common-ALL	+	+	+	+	+	+	(+)	-	-
Prä-B-ALL	+	+	+	+	+	+	(+)	+	-
B-ALL	(+)	+	+			(+)	+	-	+

### T-Zell-Leukämien

	TdT	HLA-DR	CD7	CyCD3	CD5	CD10	CD1	CD2	CD3	CD4	CD5
Pro-T-ALL	+	(+)	+	+	(+)	(+)	-	-	-	-	-
Pre-T-ALL	+	(+)	+	+	+	(+)	-	+	-	(+)	(+)
Corticale T-ALL	+	+	+	+	+	(+)	+	+	(+)	(+)	(+)
Mature T-ALL	(+)	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+

## MINIMAL RESIDUAL DISEASE

Die Technik zur Erfassung von minimaler residualer Leukämie ist mittlerweile etabliert und soll bei allen Patienten durchgeführt werden. Mit molekularbiologischen Techniken werden Proben gegen Sequenzen des TCR Rezeptors der leukämischen Blasten hergestellt, die einzigartig für jeden leukämischen Klon sind.

Für die individuellen Blasten eines Patienten existiert damit eine Nachweismethode, mit der mittels Polymerase Kettenreaktion noch 1 : 100 000 Zellen mit individuellem TCR Rezeptor-Genmuster identifiziert werden können.

Zeitpunkt	Material			
	Knochenmark (3-4ml)		PBL (10-15ml)	
	Ausstriche	für MRD	Ausstriche	für MRD
Diagnose	+	+	+	+
Tag 8 nach Vorphase	-	-	+	+
Tag 15	+	+	+	+
Tag29	+	+	+	+
Tag 43	+	+	+	+
Tag78(LR)/Tag106(HR)	+	+	+	+
Ende Intensivphase	+	+	+	-

**Material**                    Knochenmark: 3-4 ml heparinisiertes Knochenmark (KM) und 4 ungefärbte Ausstrichpräparate  
(statt KM 10 ml heparinisiertes PBL bei hoher Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung)

Blut: 10ml Heparinblut (Tag 15: 15ml) und 4 ungefärbte Ausstrichpräparate

*Mischungsverhältnis: 20 E Heparin/ml KM bzw. PBL*

**Begleitschein**            Begleitbogen für Knochenmarksdiagnostik (siehe Seite 97)

**Verpackung**              Bruchsichere Versandröhrchen und - taschen verwenden.  
Keine DIN A4 Umschläge!

**Versand**                    Unmittelbar nach Entnahme per Eilpost versenden  
- auch an Wochenenden!

**Anschrift:**                  Universität-Kinderklinik, Abt. Hämatologie und Onkologie  
Hämatologisches Labor  
Martinistr. 52, 20251 Hamburg

Labor für Immundiagnostik (Frau Grabowski):  
Labor für Molekularbiologie (Herr Dr. zur Stadt):  
( e-mail: [zurstadt@uke.uni-hamburg.de](mailto:zurstadt@uke.uni-hamburg.de))

Tel. 040 - 42803 2738  
Tel. 040 - 42803 4925  
Fax 040 - 42803 4601

## CHROMOSOMENANALYSE

Von jedem Patienten soll eine Knochenmarksprobe in ausreichender Menge nach Gießen geschickt werden:

Prof. Dr. J. Harbott , Dr. Bruch  
Klinikum der Universität Gießen  
**Zentrum für Kinderheilkunde**  
Onkogenetisches Labor  
Feulgenstr. 12  
**35392 Gießen**

Die Einzelheiten zu Material, Materialmenge, Versand usw., entnehmen Sie bitte den folgenden Seiten.

---



Onkogenetisches Labor

Zentrum für Kinderheilkunde  
Abt. Hämatologie und Onkologie  
Feulgenstr. 12, 35385 Gießen  
Tel: 0641/99-43424 -43428 FAX: 0641/99-43485

**EINSENDEBOGEN ZUR ONKOGENETISCHEN ANALYSE**

**vom Einsender auszufüllen**

**Patientendaten**

**Einsender**

Name: .....

Ärztin / Arzt: .....

Vorname: .....

Klinik: .....

Geburtsdatum: .....

Straße: .....

PLZ Ort: .....

Telefon: .....

**Bitte unbedingt angeben:**

Aktuelle Leukozytenzahl im peripheren Blut:.....

Geschlecht: w m

Frühere genetische Analyse: ja nein

Befund: ..... Datum: ..... Ort: .....

Diagnose: ..... Therapie-Studie: .....

Erstdiagnose Rezidiv nach KMT

Verlaufskontrolle (MRD; nur bei Nachweis eines Fusionsgens bei Diagnose (BCR/ABL etc.))

Bemerkungen: (z.B. 2. Rezidiv, sek.Leukämie, Down Syndrom, Systemerkrankung): .....

**Untersuchungsmaterial:** Abnahme-Datum: .....

**Ausstriche Leukozyten Blasten**

Knochenmark	Heparin	EDTA	..... /µl	..... %
Blut	Heparin	EDTA	..... /µl	..... %
.....(sonstiges)			..... /µl	..... %

**wird vom Labor ausgefüllt**

Eingangsdatum: ..... Eingangsnummer: .....

KM: ..... Buffy / .....h Kultur Nativ / sonstiges:

pB: ..... Buffy / .....h Kultur Nativ / .....

Bemerkung: .....

## Erläuterungen zur Onkogenetischen Diagnostik:

Die klinische Bedeutung der onkogenetischen Diagnostik beruht vor allem auf dem Vorkommen einer Reihe leukämiespezifischer Chromosomenanomalien, die für die Klassifizierung und die Prognose relevant sind.

Sichere prognostische Bedeutung innerhalb der ALL haben derzeit die Translokationen t(9;22) (Philadelphia-Chromosom) und t(4;11). Sie gelten in der BFM-Studie als stratifizierender Faktor und die Diagnostik dieser Aberrationen sollte daher obligatorisch sein.

Das BCR/ABL-Rearrangement stellt das molekulargenetische Äquivalent zur t(9;22) dar. Molekulargenetisch lassen sich zwei Typen dieser Veränderung unterscheiden: M-BCR (major break point) und m-BCR (minor break point). Während man M-BCR in etwa 95 % aller CML-Patienten findet, ist m-BCR typisch für die ALL und wird bei etwa 5 - 7 % aller Kinder gefunden.

Das molekulargenetische Äquivalent zur t(4;11) ist das Rearrangement MLL/AF4. Diese Veränderung ist sehr häufig bei Säuglingen und meist mit pro-B-ALL oder der Koexpression myeloischer Marker assoziiert. Zusätzlich zur Bestimmung dieser Veränderungen, die bei allen Patienten mit ALL- und CML durchgeführt wird, erfolgt ein Screening auf das TEL/AML1-Rearrangement [t(12;21)].

Um eine möglichst effektive onkogenetische Diagnostik betreiben zu können, sollte **zum Zeitpunkt der Erstdiagnose** neben einer **heparinisierten Knochenmarkprobe** auch **heparinisiertes peripheres Blut** (ca. 2-5 ml) und mindestens ein ungefärbter Ausstrich der jeweiligen Proben per Eilboten eingesandt werden. Aufgrund der möglichst vollständigen Angaben über Patienten und Diagnose werden dann die molekulargenetischen und/oder zytogenetischen Analysen durchgeführt.

Immer wenn ein molekulargenetischer Marker in Form eines Fusionsgens (BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/AML1 etc.) bei Erstdiagnose vorgelegen hat, sollte für die Verlaufskontrollen (MRD) nach jeder Punktion Knochenmark und Blut eingesandt werden. **Für die Verlaufskontrollen bitten wir um Einsendung von EDTA-Knochenmark und/oder EDTA-Blut.**

## **RESISTENZTESTUNG**

Für die Teilnahme an der Studie COALL-07-2003 ist die Einsendung von initialem Knochenmark und peripherem Blut zur Erstellung des in-vitro Resistenzprofils obligat.

Nach telefonischer Ankündigung (Tel. 0031 – 10 408 8340 oder –8051 oder 0031 10 463 6233) müssen 5 ml Knochenmark und 10 ml peripheres Blut in heparinisierten Standardröhrchen, die vom Testlabor in Rotterdam versandt werden, abgenommen werden.

Der Transport durch die Firma XP-TNT wird nach telefonischer Ankündigung vom Labor in Rotterdam organisiert.

Falls es notwendig ist, können die Transportkosten ebenfalls von der niederländischen Arbeitsgruppe übernommen werden. In diesem Fall ist das entsprechende Kästchen auf dem Formblatt (patient documentation form) anzukreuzen. Die Resistenztestung wird kostenlos durchgeführt.

Zusätzlich zum Beiblatt mit Informationen über den Patienten muß der Probe ein Versandbogen (invoice form) plus 2 Kopien beigelegt werden.

Ausführlichere Informationen über Material, Materialmenge und Versand entnehmen Sie bitte den folgenden Seiten!

Bitte senden Sie auch im Falle eines Rezidives erneut Material an das Labor in Rotterdam.

## DRUG RESISTANCE TESTING IN CHILDHOOD LEUKEMIA INSTRUCTIONS FOR SAMPLING AND SHIPMENT

---

---

1. ANNOUNCEMENT
- \* inform us one day before the sample will be taken or **as soon as possible** on the day of sampling
  - \* call the research laboratory Pediatric Oncology in Rotterdam, the Netherlands: **+31 10 408 8340 (preferable)**, +31 10 408 8051 or +31 10 463 6233
2. SAMPLE
- \* use **standard preheparinized tubes** with a maximum of 20 U Heparin per ml bone marrow or peripheral blood
  - \* 1-3 ml bone marrow and / or 5-10 ml peripheral blood
  - \* keep the tubes stored at room temperature
  - \* **Caution:** do not use standard EDTA-containing tubes
- 3 SHIPMENT
- \* the laboratory in Rotterdam will instruct XP-TNT Express Worldwide to pick up the sample at your hospital
  - \* the XP-TNT service will contact you about the time and location of the pick up
  - \* fill in the **invoice form** and **include 2 copies**
  - \* fill in the **patient documentation form**

---

---

Research Laboratory of Pediatric Oncology  
Erasmus Medical Center - Sophia Children's Hospital  
Dr. Molewaterplein 60  
3015 GJ Rotterdam  
The Netherlands

M.L. den Boer  
Dr. R. Pieters

phone: +31 10 408 8340 or +31 10 408 8051 or +31 10 463 6233  
telefax: +31 10 408 9433

(Please, enclose this form with the sample)

---

---

**Patient Documentation**

---

---

Name of the patient : .....

Date of birth : .....

gender : male / female

Registration no. : .....

Protocoll patient : COALL 07-03/ other:  
.....

---

---

**Leukemia Documentation**

---

---

(please encircle)

did the patient receive any **treatment during two weeks before this sample was taken**, e.g. Allopurinol, antibiotics, Prednisolon, other cytostatics?:

no / yes

if yes, please indicate which agents have been given : .....

Please specify:

lymphoblastic / myeloid leukemia

precursor B-lineage / T-lineage lymphoblastic leukemia

Time point of sample taken  
at initial diagnosis  
at relapse  
other:.....

white blood cell count of the sample:  
.....

REMARKS:

**INVOICE**

---

---

**Delivery: PRIORITY**

**contents: BLOOD samples**

**caution: FRAGILE**

---

---

Date : .....

Invoice no. : .....

**To: Research Laboratory of Pediatric Oncology  
Erasmus Medical Center - Sophia Children's Hospital  
Dr. Molewaterplein 60  
3015 GJ Rotterdam  
The Netherlands**

Deliver package at: Reception-desk at Sophia Children's Hospital  
(portier Hoofdingang Sophia Kinderziekenhuis)  
Dr. Molewaterplein 60  
3015 GJ Rotterdam  
The Netherlands

**Message for the reception/receiver:**

**Bij aflevering s.v.p. direct het research-laboratorium KinderOncologie  
Bellen: toestel 88340, 88051 of 36233  
Contactpersoon: Mw. K.M. Kazemier  
Pakje bij kamertemperatuur bewaren**

---

---

**From:** Name of contact person: .....

Hospital : .....

Department : .....

Address : .....

ZIPcode and City : .....

Phone : .....

Telefax : .....

---

---

**Description of contents:**

This package contains human blood samples for research purpose only. This package contains no contagious agents that could harm agriculture or public health

Value: 5 Euro  
Weight: less than 1.5 kg  
Country of origin: Germany  
Storage conditions: room temperature



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

**Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin**  
Abteilung für Pädiatrische  
Hämatologie und Onkologie  
Prof.Dr. Reinhard Schneppenheim  
Direktor  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-4270  
Telefax: (040) 42803-4601

COALL-Studie  
Studienleitung: Prof. Dr. G.  
Janka-Schaub  
Studienärztin: Dr. G. Escherich  
Dokumentation: M. Hasken  
Telefon: (040) 42803-2580  
Telefax: (040) 42803-8101  
[Escherich@uke.uni-hamburg.de](mailto:Escherich@uke.uni-hamburg.de)  
[www.uke.uni-hamburg.de](http://www.uke.uni-hamburg.de)

## Diagnostik Tag 1 (Ende der Vorphase)

Name.....	.....
Vorname.....	.....
Geburtsdatum	_ _ . _ _ . _ _
Behandelnde Klinik.....	.....
Randomisierung abgelehnt	
Datum Tag 1:	_ _ . _ _ . _ _
Leukozytenzahl Tag 1	_ _   _ _   _ _ n/l
Körpergröße	_ _   _  cm
<b>Körperoberfläche</b>	_ . _ _  m <sup>2</sup>
Datum ADR-Gabe	_ _ . _ _ . _ _
Datum DNR-Gabe	_ _ . _ _ . _ _
Dosis ADR	_ _ . _  mg
Dosis DNR	_ _ . _  mg

**Bitte an Tag 1 auch**

- 4 ungefärbte Blutausstriche an die Studienleitung zur zentralen Beurteilung des in-vivo Ansprechens auf Daunorubicin / Adriamycin
- peripheres Blut für MRD (10 ml Heparinblut)

## Messung der Thiopurinmethyltransferase und -metaboliten

### Thiopurin-Methyltransferase

Die TPMT wird routinemässig bei uns gemessen. Dazu verwenden wir Patientenproben, die ohnehin hier eingehen, zusätzliches Material wird dazu nicht benötigt. Sollte diese Messung nicht durchgeführt worden sein, wäre dies auch noch vor oder während der Dauertherapie möglich. Dazu werden 3 ml EDTA-Blut benötigt, das im Nativzustand an uns geschickt werden kann (möglichst nach tel. Rücksprache). Nach Entnahme muss das Blut spätestens am übernächsten Tag bei uns eingegangen sein.

### Thiopurin-Metabolite

#### Bitte beachten:

Die Messung der Thiopurin-Metabolite ist nur dann sinnvoll, wenn das Medikament vorher täglich mindestens 2 Wochen in unveränderter Dosis eingenommen wurde und die letzte Gabe am Vorabend der Blutabnahme war.

Für die Bestimmung der Nukleotide benötigen wir 50 - 100 µl Heparin- oder EDTA-Blut, das entweder mittels einer Spritze oder als Kapillarblut (z.B. Kapillarblutentnahmesystem Rot - Hämatologie, Kabe Labortechnik) gewonnen werden kann.

Bitte fügen Sie das aktuelle Blutbild mit Erythrozytenzahl bei, das wir für die Beurteilung der Meßergebnisse benötigen. Darüber hinaus erbitten wir genaue Angaben über Körperoberfläche und Dosierung in den letzten beiden Wochen vor Blutentnahme.

Wenn sichergestellt ist, daß die Probe spätestens am übernächsten Tag in unserem Labor ist, kann sie (möglichst nach telefonischer Rücksprache) direkt an u.g. Adresse geschickt werden.

Andernfalls müssen die Proben eingefroren und bis zum Versand im Gefrierfach bei -20° C gelagert werden. Versand dann in Trockeneis.

Versandadresse:

Dr. N. Erb  
Universitätskinderklinik  
Abt. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

Tel.: 040/ 42803 4829  
Fax 040/ 42803 8101  
Mail: [erb@uke.uni-hamburg.de](mailto:erb@uke.uni-hamburg.de)

**Asparagindepletion nach Applikation von PEG-Asparaginase bei  
Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie in der Studie COALL-07-03**

Patient:
Geb.:
Klinik:

6 ml Blut (ohne Zusätze) entnehmen und direkt nach Abnahme in Eis stellen, um die Enzymaktivität zu blockieren. Noch gekühlt abseren und tiefrieren. Auf Trockeneis verschicken.

**Low- Risk Protokoll**  
Nach Gabe von PEG – ASP  
Reinduktion Tag 9

**High-Risk Protokoll**  
Nach Gabe von PEG - ASP  
Reinduktion Tag 30

**Proben verschicken an:**

Universitäts-Kinderklinik Eppendorf  
Hauptgebäude 2. Stock  
Labor Prof. Kohlschütter  
z.H. Frau Stehn  
Martinistr. 52  
**20246 Hamburg**  
Tel.:(040) 42803-5026  
-3737

	<b><u>Bitte angeben:</u></b>
<b><u>Dosis:</u> 2500E PEG-ASP/qmKO</b>	qmKO des Pat.:
	PEG-ASP gegebene Dosis:
	Tag der PEG-ASP-Gabe:

Woche nach Gabe	Datum Blutabnahme
<b>1 Woche</b>	
<b>2 Wochen</b>	
<b>3 Wochen</b>	
<b>4 Wochen</b>	
<b>5 Wochen</b>	

**ANWEISUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DER CYCLOPHOSPHAMID-THERAPIE  
COALL-07-2003**

---

**Patient:** \_\_\_\_\_

**geb:** |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_|

**Gewicht:** |\_|\_|. |\_| kg

**Körperoberfläche:** |\_|\_|. |\_| m<sup>2</sup>

**Datum:** |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_|

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

1. Voraussetzungen für Indikation (Patient / Plan) prüfen

- Leukozyten > 1.8/nl
- Thrombozyten > 80/nl
- Keine Hämaturie

2. Cyclophosphamid 900 mg/m<sup>2</sup> p.i. über 30 Min.  
in 100 ml NaCl 0.9%

|\_|\_||\_|\_| mg

3. Hydrierung über 8 Stunden mit 30ml/kg KG:

Glucose 5% / NaCl 0.9% 1 : 1 unter Zusatz von KCl 1 mval/100 ml

Glucose 5% |\_|\_||\_|\_| ml

NaCl 0.9% |\_|\_||\_|\_| ml

KCl 7.45% |\_|\_||\_|\_| ml

12 Mesna 300 mg/m<sup>2</sup> i.v.

unmittelbar vor CPM Infusion |\_|\_||\_|\_| mg

4 Stunden nach CPM Infusion |\_|\_||\_|\_| mg

8 Stunden nach CPM Infusion |\_|\_||\_|\_| mg

**ANWEISUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DER MITTELHOCHDOSIERTEN  
MTX-THERAPIE - COALL-07-2003**

---

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

geb: |\_|\_|:|\_|\_|:|\_|\_|

Gewicht: |\_|\_|.|\_| kg

Körperoberfläche: |\_|\_|.|\_| m<sup>2</sup>

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

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

1. Voraussetzungen für Indikation (Patient / Plan) prüfen

Vor der MTX-Gabe Transaminasen abnehmen, in der Regel muß das Ergebnis nicht abgewartet werden.

MTX 100 mg/m<sup>2</sup> i.v.

|\_|\_|\_|\_| mg

MTX 900 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 24 Stunden

|\_|\_|\_|\_| mg

3. Infusionsmenge:

während der MTX-Infusion:

3000 ml/m<sup>2</sup> Glucose 5% / NaCl 0.9% 1 : 1 plus KCl 30 mval/1000 ml

1 : 1 Lsg. |\_|\_|\_|\_| ml/24 h

KCl 7.45% |\_|\_|\_|\_| ml/24 h

MTX-Nachlauf:

3000 ml/m<sup>2</sup> Glucose 5% / NaCl 0.9% 1 : 1 plus KCl 30 mval/1000 ml:

1 : 1 Lsg. |\_|\_|\_|\_| ml/24 h

KCl 7.45% |\_|\_|\_|\_| ml/24 h

4. MTX-Spiegelbestimmung

- am Ende der Infusion (24-h Wert; bei Low Risk Patienten fakultativ)
- und 24 Stunden nach Infusionsende (= 48-h Wert!)

|\_|\_|.|\_|\_| mol/l

- Zusätzlich Bestimmung von Kreatinin und Transaminasen:  
erhöhte Kreatininwerte sind verdächtig auf eine verzögerte Elimination!

**Die Höhe des MTX-Spiegels 48 Stunden nach Infusionsbeginn bestimmt die Länge und Dosierung des Leukovorin-Rescue (siehe Abschnitt 6.5.2)**

5. Leukovorin-Rescue

Sollwert 48-h MTX-Spiegel: < 0.7 µmol/l

24 und 30 Stunden nach Ende der MTX-Infusion je 15 mg/m<sup>2</sup> Leukovorin:

1. Dosis |\_|\_| mg i.v.

2. Dosis |\_|\_| mg i.v./p.o

**ANWEISUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DER HIDAC - INFUSION  
COALL-07-2003**

---

**Patient:** \_\_\_\_\_

**geb:** |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|

**Gewicht:** |\_|\_|.|\_| kg

**Körperoberfläche:** |\_|\_|.|\_| m<sup>2</sup>

**Datum:** |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|

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

1. Voraussetzungen für Indikation (Patient / Plan) prüfen

2. Cytarabin 3 g/m<sup>2</sup> in Glucose 5% (1 g/50 ml)

4 x im Abstand von je 12 Stunden über je 3 Stunden p.i.:

Cytarabin \_\_\_\_\_g  
in Glucose 5 % \_\_\_\_\_ml

1. Infusion \_\_\_\_\_  
2. Infusion \_\_\_\_\_  
3. Infusion \_\_\_\_\_  
4. Infusion \_\_\_\_\_

3. Erhaltungsinfusion (48 Stunden):

3000 ml/m<sup>2</sup>/24 h Glucose 5% / NaCl 0.9% 1 : 1 plus KCl 2-3 mval/kg KG/24 h

1 : 1 Lsg. |\_|\_|||\_|\_| ml/24 h  
KCl 7.45% |\_|\_|||\_|\_| ml/24 h

4. Konkunktivitisprophylaxe

Sympathikomimetika- oder Kortison-haltige Augentropfen 6-stündlich

5. Low Risk: \_\_\_\_\_ C-Asparaginase\* 45.000 E/m<sup>2</sup> p.i.

bzw. High Risk: PEG-Asparaginase 2.500 E/m<sup>2</sup> p.i.

6 Stunden nach letzter Cytarabingabe

10% der Dosis |\_|\_|.|\_|\_|\_|\_| E p.i. über 1 h

90% der Dosis |\_|\_|.|\_|\_|\_|\_| E p.i. über 1-2 h

\* Bei allergischer Reaktion auf C-ASP: PEG – ASP 2.500 IE/m<sup>2</sup>

## Toxizitätskriterien nach WHO / GPOH

### Toxizität Gastrointestinaltrakt

Grad	0	1	2	3	4
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzende, Ulzera kann essen	schmerzende, Ulzera, kann nicht essen	TPN erforderlich
Diarrhoe Stuhlfrequenz/Tag	Keine	2 – 3	4 – 6 o. nächtl. Stuhl o. leichte Bauchkrämpfe	7 – 9 o. Inkontinenz o. starke Bauchkrämpfe	> = 10 o. blutiger Durchfall

### Toxizität Allergie

Grad	0	1	2	3	4
Allergische Reaktion	keine	Hautrötung, Fieber < 38° C	Urticaria, Fieber > 38° C	Bronchospasmen, therapiebedürft. Urticaria	Anaphyl. Schock, Blutdruckabfall

### Toxizität Skelett

Grad	0	1	2	3	4
Osteonekrose	keine	asymptomatisch, nur durch Bildgebung entdeckt	symptomatisch, eingeschränkte Funktion	symptomatisch, Einschränkung im tägl. Leben	symptomatisch, Behinderung

### Toxizität Herz

Grad	0	1	2	3	4
Herzfunktion	keine	EF ↓ < 20% vom Ausgangswert	EF ↓ ≥ 20% vom Ausgangswert	milde Herzinsuffizienz, therapeut. kompensiert	Schwere / refraktäre Herzinsuffizienz
Echocardio: LV-SF	≥ 30 %	≥ 24 % - < 30 %	≥ 20 % - < 24 %	> 15 % - < 20 %	≤ 15 %

### Toxizität Leber

Grad	0	1	2	3	4
Bilirubin	Altersnorm (N)	> N – 1.5 x N	> 1.5 – 3.0 x N	> 3.0 – 10.0 x N	> 10.0 x N
S-GOT/S-GPT	Altersnorm (N)	> N – 2.5 x N	> 2.5 – 5.0 x N	> 5.0 – 20.0 x N	> 20 x N

### Toxizität Pankreas

Grad	0	1	2	3	4
S-Lipase	Altersnorm (N)	> N – 1.5 x N	> 1.5 – 2.0 x N	> 2.0 – 5.0 x N	> 5.0 x N
S-Amylase	Altersnorm (N)	> N – 1.5 x N	> 1.5 – 2.0 x N	> 2.0 – 5.0 x N	> 5.0 x N

### Toxizität Nieren

Grad	0	1	2	3	4
Creatinin	Altersnorm (N)	> N – 1.5 x N	> 1.5 – 3.0 x N	> 3.0 – 6.0 x N	> 6.0 x N
Creatinin-Clearance (ml/Min./1,73m <sup>2</sup> )	≥ 90	60 – 89	40 – 59	20 – 39	≤ 19

### Toxizität Neurologie

Grad	0	1	2	3	4
Zentrale Neurotoxizität	keine	Vorübergehende Lethargie	Somnolenz < 50%Tag, mäßige Desorientierung	Somnolenz ≥ 50%Tag, erheb. Desorientierung, Halluzination	Koma, Krämpfe
Periphere Neurotoxizität	keine	Paräthesien	Schwere Parästhesien u./o. milde Schwäche	unerträgliche Parästhesen, deutl. Motorische Verluste	Paralyse

### Toxizität VOD

Seattle Kriterien:

Bilirubin ≥ 2 mg/dl  
+ Hepatomegalie (gewöhnlich schmerzhaft)  
und / oder Flüssigkeitsretention

#### Abkürzungen:

N Altersnorm  
EF ejection fraction, Auswurfraction  
SF-LV shortening fraction, linksventrikuläre Verkürzungsfraktion



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie  
und Onkologie  
Prof.Dr. Reinhard Schneppenheim  
Direktor

Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-2580  
Telefax: (040) 42803-8101  
Escherich@uke.uni-hamburg.de  
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52 20246 Hamburg

Studienleitung: Prof. Dr. G. Janka-Schaub  
Studienärztin: Dr. Escherich  
Dokumentation: M. Hasken

## Meldebogen Serious Adverse Events (SAE)

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

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

Geburtsdatum: |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_|

Klinik: \_\_\_\_\_

Beginn bzw. Nachweis des SAE am |\_|\_|. |\_|\_|. |\_|\_|

### Während / nach welchem Therapieelement?

Vorphase  Induktion  MTX/ASP  MTX/ VM26/ARA-C  HIDAC  ZNS - Phase

Reinduktion  Dauertherapie  nach Therapieende

Sonstiges, bitte erläutern: \_\_\_\_\_

Therapie-assoziiertes Todesfall  nein  ja

Lebensbedrohliches Ereignis  nein  ja

Unerwartete, schwere Nebenwirkung, die nicht auf dem Toxizitätsbogen dokumentiert werden kann

nein  ja

Bleibende Schäden/Behinderung als Folge des Ereignisses

nein  ja

Ereignis, das die weitere Protokoll-Therapie (COALL 07-03) beeinträchtigt oder unmöglich macht

nein  ja

Toxizitätsgrad des SAE nach WHO:  3  4  unbekannt / nicht einzuordnen

### Bitte beschreiben Sie das Ereignis und die getroffenen Maßnahmen:

(Symptome, Lokalisation, Labor-Befunde, Diagnostik, Dauer, Therapie und Verlauf)

---

---



