

# Untersuchungen zur Impfantwort gegen SARS-CoV-2 bei krebskranken Kindern und Jugendlichen unter Chemotherapie

## Prüfplan der prospektiven Studie

### 1. Verantwortlicher Arzt

Prof. Dr. med. Thomas Lehrnbecher  
Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt  
Tel.: 069/6301-83481, Fax: 069/6301-6700  
E-Mail: thomas.lehrnbecher@kgu.de

### 2. Hintergrund

Auch wenn Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankungen nach derzeitigem Kenntnisstand im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion haben [1], werden oft Chemotherapien bei Kindern, die z.B. im Rahmen von Routineabstrichen vor stationärer Aufnahme auf SARS-CoV-2 positiv getestet wurden, verschoben, um diese Patienten nicht zu gefährden. Diese Therapieverzögerung durch SARS-CoV-2 resultiert jedoch in einem erhöhten Risiko für einen Progress der malignen Grunderkrankung bzw. einem Rezidiv, was letztlich mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Der Impfstoff von Biontech/Pfizer gegen SARS-CoV-2 (COMIRNATY®) ist für Jugendliche ab 16 Jahren zugelassen. Zusätzlich laufen bzw. stehen Studien für diesen Impfstoff als auch für den von Moderna produzierten Impfstoff gegen SARS-CoV-2 bei jüngeren Kindern unmittelbar bevor (z.B. Biontech/Pfizer: Studienpopulation ab 12 Jahren, **NCT04713553**; TeenCove“ von Moderna, die Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren einschließt, NCT04649151), so dass die Impfstoffe in absehbarer Zeit auch für jüngere Kinder zugelassen werden sollten.

Entsprechend der Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus-Impfverordnung – CoronaImpfV) vom 8. Februar 2021) sind Personen mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder behandlungsbedürftigen soliden Tumorerkrankungen, die nicht in Remission sind oder deren Remissionsdauer weniger als fünf Jahre beträgt, in der Kategorie „hohe Priorität“ eingestuft. Das heisst, dass Kinder und Jugendliche ab 16 Jahren, die aufgrund einer hämatologischen Krebserkrankung oder eines soliden malignen Tumors behandelt werden, einen Anspruch auf eine Impfung gegen SARS-CoV-2 haben, und zwar nicht nur nach Abschluss der Therapie (innerhalb von 5 Jahren nach Erreichen der Remission), sondern auch bereits während der Therapie selbst. Wichtig ist zu erwähnen, dass Totimpfstoffe unter antineoplastischer Therapie (inkl. einer weniger intensiven

Erhaltungstherapie) ohne Sicherheitsbedenken gegeben werden können [2]; dies gilt auch für die neuartige Klasse der mRNA-Impfstoffe.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt erwachsenen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, insbesondere mit akuten und chronischen Leukämien, malignen Lymphomen und Multiplem Myelom, sowie Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, deren Erkrankung nicht in Remission ist und deren Remissionsdauer <5 Jahre beträgt, sowie Patienten unter aktueller systemischer Therapie eine Impfung gegen SARS-CoV-2 [3]. Während bei Patienten nach B-Zell-Depletion oder nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (SZT) - in Analogie zur Influenza-Schutzimpfung – die Impfantwort gegen SARS-CoV-2 im Vergleich zu gesunden Individuen wahrscheinlich deutlich reduziert ist und daher ein zeitlicher Abstand von mindestens 3 oder sogar >6 Monaten zur letzten Therapie erwogen werden kann, ist dies bei Patienten unter Chemotherapie weitgehend unklar [4]. Beobachtungen an Personen mit Mamma- oder Kolonkarzinom, die unter laufender antineoplastischer Therapie mit einem Influenzavirusimpfstoff geimpft wurden, legen nahe, dass die Immunantwort besser ist, wenn die Impfung zu Beginn des Therapiezyklus, unter möglichst niedrig dosierter antineoplastischer Therapie und einer normwertigen Lymphozytenzahl (in der Regel >1000 Lymphozyten/  $\mu$ l) verabreicht wird [2]. Eine jährliche Influenzaimpfung wird deswegen auch bei Kindern unter Chemotherapie empfohlen [4]. Diese Empfehlungen werden durch Daten einer aktuellen Studie bei organtransplantierten Patienten unterstützt, die zeigte, dass im Vergleich zu älteren Patienten jüngere Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, auf eine mRNA Impfung gegen SARS-CoV-2 Antikörper zu produzieren [5]. Während der Abstand der Impfung zur Organtransplantation keine Rolle spielte, zeigte die Impfung insbesondere bei Patienten, die Antimetabolite wie Azathioprim erhielten, keine Immunantwort.

Möglicherweise ist nach stattgehabter Impfung eines ausgeprägt immunsupprimierten Patienten nach Regeneration jedoch eine spätere, erneute Impfung sinnvoll. Dies ist jedoch im Augenblick absolut unklar, und eine Empfehlung zu dieser Indikation wird erst nach Vorliegen weiterer Daten möglich sein.

Zusammengefasst heißt dies

- eine Verzögerung der Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer SARS-CoV-2 Infektion resultiert möglicherweise in einer schlechteren Prognose der Grunderkrankung
- Jugendliche ab 16 Jahren, die wegen einer Krebserkrankung behandelt werden, haben laut Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit eine hohe Priorität, mit einem für diese Altersgruppe zugelassenen Impfstoff geimpft zu werden
- bei dem einzigen aktuell gegen Covid-19 zugelassenen mRNA-Impfstoffen bei Jugendlichen ab 16 Jahren wird, wie bei den Totimpfstoffen, von einer bedenkenlosen Verabreichbarkeit auch bei Immunsupprimierten ausgegangen
- unklar ist jedoch, ob Jugendliche unter Chemotherapie auf eine Impfung gegen SARS-CoV-2 ansprechen und falls ein Ansprechen zu sehen ist, wann der günstigste Zeitpunkt einer Impfung gegen SARS-CoV-2 ist (hinsichtlich Therapieansprechen und Persistenz des Schutzes)

## Literatur

1. Millen, G.C., Arnold, R., Cazier, J.B., Curley, H., Feltbower, R.G., Gamble, A., Glaser, A.W., Grundy, R.G., Lee, L.Y.W., McCabe, M.G., Phillips, R.S., Stiller, C.A., Varnai, C., Kearns, P.R. Severity of COVID-19 in children with cancer: Report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br J Cancer* **2021**, *124*, 754-759.
2. Laws, H.J., Baumann, U., Bogdan, C., Burchard, G., Christopheit, M., Hecht, J., Heininger, U., Hilgendorf, I., Kern, W., Kling, K., Kobbe, G., Kulper, W., Lehrnbecher, T., Meisel, R., Simon, A., Ullmann, A., de Wit, M., Zepp, F. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **2020**, *63*, 1300-1302.
3. Von Lilienfeld-Toal, M., Giesen, N., Greinix, H., Hein, A., Hirsch, H.H., Il-Kang, N., Sandherr, M., Schanz, U., Vehreschild, J.J., Woerner, B. Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen. *Onkopedia* **2021**,
4. Cordonnier, C., Einarsdottir, S., Cesaro, S., Di Blasi, R., Mikulska, M., Rieger, C., de Lavallade, H., Gallo, G., Lehrnbecher, T., Engelhard, D., Ljungman, P., European Conference on Infections in Leukaemia, g. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* **2019**, *19*, e200-e212.
5. Boyarsky, B.J., Werbel, W.A., Avery, R.K., Tobian, A.A.R., Massie, A.B., Segev, D.L., Garonzik-Wang, J.M. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* **2021**,

### 3. Hypothese

Das geplante Projekt soll dazu dienen, Erkenntnisse zum Ansprechen von krebskranken Jugendlichen auf die SARS-CoV-2 Impfung zu erhalten. Dies betrifft sowohl die humorale als auch zelluläre Immunität gegen SARS-CoV-2, weswegen sowohl Antikörper als auch T- und B-Zell-Antworten untersucht werden sollen. Hierfür gibt es bisher keine publizierten Daten, auch nicht für Erwachsene. Obwohl Patienten unter Chemotherapie derzeit in die Gruppe 2 für die SARS-CoV-2 Impfung hoch priorisiert wurde, ist es völlig unklar, ob alle Patienten unter Therapie auf die Impfung ansprechen oder nur bestimmte Subgruppen von Patienten (z.B. hämatologische Patienten oder Patienten mit soliden Tumoren, Intensiv- oder Dauertherapie, schlechteres Ansprechen bei bestimmten Medikamenten). Dies hätte weitreichende Implikationen für das zukünftige Vorgehen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen, insbesondere da erwartet werden kann, dass die Zulassung der Impfung auch für jüngere Patienten erfolgen wird. Möglicherweise sprechen die Patienten auch primär auf die Impfung an, verlieren jedoch ihre Immunität im weiteren Verlauf der Behandlung. Aus diesem Grunde werden die gewonnenen Ergebnisse der geplanten Studien für weitere Impfstrategien bei krebskranken Kindern und Jugendlichen von großer Bedeutung sein.

Das Konzept der Untersuchung ist primär für Jugendliche ab 16 Jahren, da für diese die Impfung gegen SARS-CoV-2 bereits zugelassen ist. Allerdings ist geplant, das Konzept nach Zulassung der Impfung für jüngere Kinder auch für diese Altersgruppen zu übernehmen. Hier würde insbesondere für die jungen

Kinder die Untersuchung hinsichtlich der Memory-B Zellen entfallen, da für diesen Test vergleichsweise viel Blut benötigt wird (d.h., für jüngere Kinder maximal benötigtes Blutvolumen 10 ml).

#### 4. Zielgrößen

Als Zielgrößen der geplanten Studie sind vorgesehen:

Primäre Endpunkte

- Bildung von IgG-Antikörpern, die spezifisch an das Spike-Protein bzw. das Nukleokapsid von SARS-CoV-2 binden
- Bildung neutralisationskompetenter Antikörper als Surrogatmarker für eine humorale Immunität (Messung des Schutzes von Zellkulturen vor SARS-CoV-2)
- Messung der spezifischen T-Zell Antwort als auch der spezifischen Memory-B Zellen als Surrogatmarker für die zelluläre Immunität gegen SARS-CoV-2

Hier wird jeweils der Nachweis von Antikörpern bzw. der Zellpopulationen als Zielgröße benutzt. Da zum einen Informationen aus den Zulassungsstudien zu Ansprechraten der jeweiligen Altersgruppe vorliegen, zudem aber jeweils kein Schwellenwert wie ein bestimmter AK-Titer als Grenzwert für einen Schutz gegen SARS-CoV-2 definiert ist, werden keine alters-gematchten gesunden Kontrollen benötigt {Boyarsky, 2021 #123}.

Sekundärer Endpunkt

- Infektion mit bzw. Erkrankung durch SARS-CoV-2, definiert als Nachweis von SARS-CoV-2 mittels PCR in einem Atemwegsabstrich während der Studienzeit

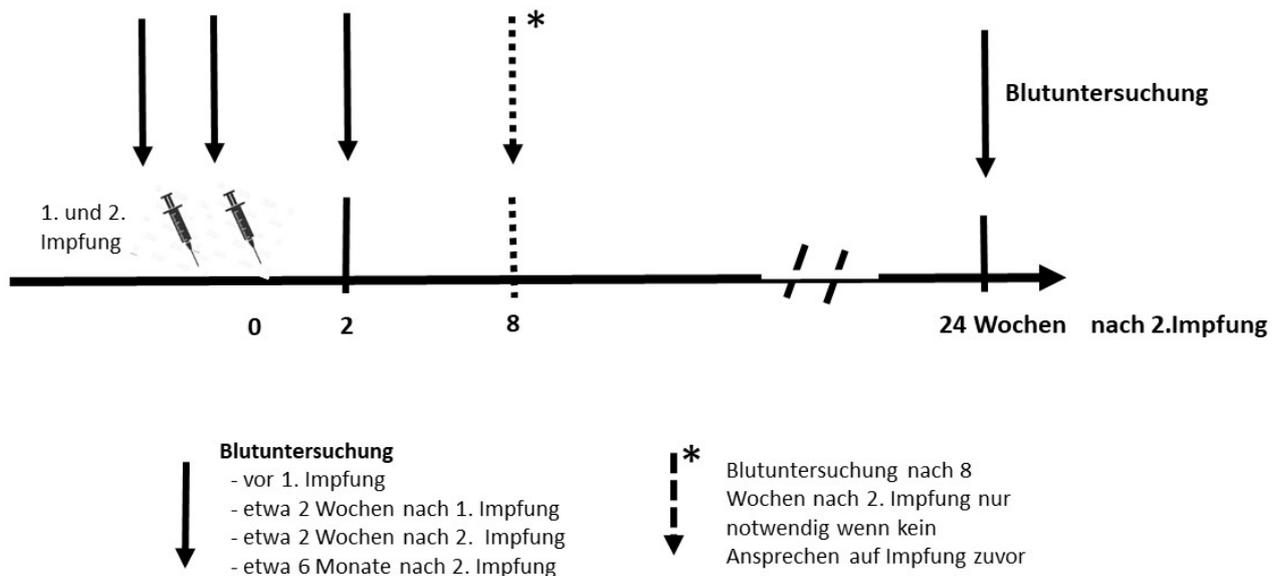
#### 5. Untersuchungsdesign

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme wird kurz vor der ersten Impfung ein Antikörpertiter gegen SARS-CoV-2 bestimmt um auszuschliessen, dass der Patient zuvor unerkannt eine SARS-CoV-2 Infektion durchgemacht hat (Abbildung).

Die Impfung selber sollte, so die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Infektionen“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in Anlehnung an die Erfahrungen der Influenza-Impfung jeweils nach hämatopoetischer Erholung kurz vor Beginn eines Therapiezyklus erfolgen.

Vor der zweiten Impfung sowie etwa 2 Wochen nach der zweiten Impfung als auch etwa 6 Monate nach der zweiten Impfung wird neben der Bestimmung des Blutbildes inklusive Differentialblutbild auch der Antikörpertiter gegen SARS-CoV-2 bestimmt, ein Neutralisationstest durchgeführt sowie spezifische T Zellen gegen SARS-CoV-2 als auch Gedächtnis B Zellen bestimmt (Details der einzelnen Assays siehe unten; siehe Abbildung). Zudem soll jeweils auch ein Immunstatus mit Bestimmung der CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, B als auch NK Zellen als auch die Bestimmung von Immunglobulin G erfolgen. Lediglich bei Patienten, die nach 2 Wochen nach der zweiten Impfung noch nicht auf die Impfung angesprochen haben, sollen die Untersuchungen nach 8 Wochen erneut durchgeführt werden (bei erneutem fehlenden Ansprechen würden dann die Untersuchungen zum Zeitpunkt 6 Monate entfallen). Der

Zeitpunkt der Untersuchungen soll jeweils an geplante Chemotherapiezyklen bzw. an Routineblutabnahmen angepasst werden, so dass keine zusätzlichen Blutentnahmen notwendig werden (Abbildung). Pro Kontrollzeitpunkt werden maximal etwa 30 ml Blut benötigt (bei jüngeren Kindern, die nach der Zulassung der Impfung gegen SARS-CoV-2 für die jeweilige Altersgruppe eingeschlossen werden könnten, 10 ml). Alle Blutentnahmen können im Rahmen von Routineblutabnahmen durchgeführt werden, wobei während der Intensivtherapie die meisten Patienten einen liegenden zentralen Katheter besitzen (z.B. Port-a-cath System oder Hickman-Katheter). Zusätzlich soll bei jedem Untersuchungszeitpunkt ein Atemwegsabstrich erfolgen (PCR Test), um eine asymptomatische Infektion auszuschließen



Folgende Testverfahren werden für die geplante Studie eingesetzt:

Antikörper-Assay zum Ausschluss einer bereits durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion:

Zur Erfassung bereits durchgemachter Infektionen wird ein Assay eingesetzt, der Antikörper gegen das Nukleokapsid von SARS-CoV-2 qualitativ detektiert. Durch eine Impfung mit den in Deutschland bisher zugelassenen Impfstoffen wird dieser Test nicht beeinflusst.

Vorgesehen ist die Verwendung des Abbott SARS-CoV-2 IgG Test auf der Architect-Plattform. Der Test ist CE-zertifiziert. Die Sensitivität und Spezifität werden vom Hersteller eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 99,6% angegeben.

Antikörper-Assay (Anti-RBD-Ak) zur quantitativen Bestimmung von Anti-RBD-Antikörpern nach der Impfung:

Zur quantitativen Bestimmung der Antikörper gegen SARS-CoV-2 nach Impfung wird das kommerziell erhältliche Testsystem Abbott SARS-CoV-2-IgG-II-Quant-Antikörpertest auf der Abbott Alinity i Plattform verwendet. Der Test identifiziert spezifisch die Menge an IgG-Antikörpern, die an das Spike-Protein des Virus binden. Der Test besitzt eine CE Zertifizierung. Der Test besaß bei Patienten, die 15 Tage oder mehr nach Beginn der Symptome getestet

wurden, eine Spezifität von 99,60 % und eine Sensitivität von 99,35 %, und kann insbesondere aber auch zum Nachweis einer Immunreaktion nach Impfung mit den derzeit in Deutschland verwendeten Impfstoffen eingesetzt werden. Der quantitative Wert der Anti-Spike-Antikörper korreliert mit der Neutralisationsfähigkeit der Antikörper in vitro. Testung erfolgt auch vor der Impfung, um eine Serokonversion zu dokumentieren, sowie um die Spezifität eines möglichen Nachweises von Anti-Nukleokapsid-Antikörpern als Marker einer bereits durchgemachten Infektion zu erhöhen.

#### Neutralisationstest:

Der Neutralisationstest ist der Goldstandard zur Bestimmung neutralisationskompetenter Antikörper als Surrogatmarker für eine humorale Immunität. Im Neutralisationstest wird von der zu testenden Probe eine um den Faktor zwei ansteigende Verdünnungsreihe hergestellt (1:10 – 1:1280). Danach wird eine definierte Menge Virus als Suspension zugegeben (4.000 infektiöse Dosis 50 % = TCID<sub>50</sub>/ml). Während der Inkubationszeit reagieren die in der Probe enthaltenen Antikörper mit dem Virus. Als Indikatorsystem für diese Reaktion, wird eine Suspension auf Caco2 oder Vero Zellen zugegeben. Nach einer weiteren Inkubationszeit (5 Tage) wird der Test mikroskopisch ausgewertet. Dabei wird die Probenverdünnung ermittelt, bei der ein 50% Schutz der Zellkulturen zu beobachten ist.

#### Spezifische T Zellen gegen SARS-CoV-2 sowie Memory-B-Zellen

Die Untersuchungen zu den spezifischen T Zellen gegen SARS-CoV-2 sowie der Gedächtnis B Zellen werden in Kooperation mit dem Fachbereich Virologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universität Leipzig, durchgeführt (Prof. Dr. med. Andreas Jassoy). Spezifische T Zellen werden mittels ELISpot sowie durchflusszytometrisch evaluiert, während die Gedächtnis-B-Zellen mittels Immunantworten gegen SARS-CoV-2 Glykoprotein (RBD) und Nukleoprotein untersucht werden. Influenza-Nukleoprotein und Tetanus-Toxin dienen als Kontrollen.

## **6. Statistik**

Die Studie dient dazu, festzustellen, ob es bei Jugendlichen mit einer aktiven Krebserkrankung zur Auslösung einer humoralen bzw. zellulären Impfantwort auf eine SARS-CoV-2-Impfung kommt. Es wird der Anteil der Patienten bestimmt, bei denen eine humorale bzw. zelluläre Immunantwort nachgewiesen werden kann, und die 95%-Konfidenzintervalle bestimmt.

Der hier für die Studienpopulation ermittelte Wert ist jedoch stark abhängig von der letztendlichen Zusammensetzung der zugrundeliegenden Erkrankungen, da bei unterschiedlichen Grunderkrankungen bzw. Therapien von einer distinkten Beeinflussung der Immunantwort ausgegangen werden muss. Der Zusammenhang verschiedener Charakteristika der Probanden wie Art der Erkrankung, Art der (Chemo-)Therapie, Blutwerte (insb. Immunglobulinspiegel) zum Zeitpunkt der Impfung mit einer Immunantwort auf die Impfung werden mit einer Regressionsanalyse beschrieben.

## 7. Anzahl der Patienten / Probanden

In die geplante Studie sollen im Zeitraum von einem Jahr nach Möglichkeit möglichst viele Jugendliche zwischen 16 und 18 Jahren mit aktiver Krebserkrankung eingeschlossen werden, die sich während ihrer Therapie oder unmittelbar danach gegen SARS-CoV-2 impfen lassen.

In Deutschland werden pro Jahr etwa 2000 Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre mit einer Krebserkrankung diagnostiziert. Etwa 200-250 dieser Patienten sind Jugendliche älter als 16 Jahre. Es wird erwartet, dass sich im Studienzeitraum etwa 100 Patienten gegen SARS-CoV-2 impfen lassen und bereit sind, an der Studie teilzunehmen. Die Patienten und deren Eltern werden jeweils im Rahmen der Information zur Möglichkeit der Impfung gegen SARS-CoV-2 vom betreuenden Pädiatrischen Hämatologen/Onkologen auf die Studie angesprochen.

Nach Zulassung des Impfstoffes für jüngere Kinder sollen auch diese in die Studie eingeschlossen werden. Je nach Ergebnissen bei den Jugendlichen könnten bestimmte Patientengruppen ausgeschlossen werden (z.B. falls die Impfung bei fast keinem Patienten während der Intensivtherapie anspricht), bzw. könnten bei bestimmten Patientengruppen ggf. nur bestätigende Untersuchungen notwendig sein (z.B. falls praktisch alle Patienten in einer milden Dauertherapie ansprechen). Aus diesem Grunde kann für die jüngere Altersgruppe derzeit keine Abschätzung der Probandenzahl angegeben werden. Diese hängt von den Zwischenauswertungen ab.

## 8. Zeitrahmen der Studie

Die Studie soll zum nächstmöglichen Zeitpunkt begonnen werden, die Patienten ab Beginn der Studie über ein Jahr eingeschlossen werden. Die Nachkontrollen werden über ein sechs Monate durchgeführt. Die Studie soll demnach von 01.04.2021 bis zum 30.09.2022 laufen.

## 9. Ein- und Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien

- Jugendliche mit Krebserkrankung (hämatologische Grunderkrankung bzw. solider Tumor) während aktiver Therapie (sowohl intensive Chemotherapie als auch Erhaltungstherapie) bis 3 Monate nach Ende der Gesamttherapie
- Alter: 16-18 Jahre (nach Zulassung des Impfstoffes für jüngere Kinder können diese auch in die Studie eingeschlossen werden)
- Keine Kontraindikation zur Durchführung einer Impfung gegen SARS-CoV-2
- Schriftliche Einwilligung Patient und Eltern für die Studie

### Ausschlusskriterium

- bekannter Immundefekt
- Vorausgegangene Infektion mit SARS-CoV-2

## 10. Wie werden die Zielgrößen erfasst?

Wie in der Übersicht in Punkt 5 dargestellt, werden die Zielgrößen zu verschiedenen Zeitpunkten erfasst. Dabei sollen die Blutentnahmen im Rahmen zur Vorbereitung auf einen Chemotherapiezyklus (also nach hämatopoetischer Erholung) bzw. im Rahmen einer Routinelaborkontrolle (z.B. während der Dauertherapie bzw. in der regelmäßig durchgeführten Nachsorge von krebserkrankten Patienten) durchgeführt werden. Aufgrund dieses Vorgehens ist keine zusätzliche Blutentnahme bzw. keine zusätzliche Venenpunktion notwendig.

Vor der ersten Impfung werden zum Ausschluss einer durchgemachten SARS-CoV-2 Infektion mittels zwei unterschiedlicher Testverfahren Antikörper gegen SARS-CoV-2 gemessen. Dies benötigt etwa 3 ml Blut.

Anschließend werden folgende Zielgrößen (benötigte Blutmenge) zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt:

- Blutbild und Differentialblutbild (0,5 ml – ist in jeder Routinekontrolle auch ausserhalb der geplanten Studie enthalten)
- Immunstatus 1 ml (EDTA-Blut)
- Immunglobulin G 2 ml (Serumröhrchen)
- AK-Titer gegen SARS-CoV 2 sowie Neutralisationstest 3 ml (Serumröhrchen)
- Spezifische T Zellen 5 ml (Heparin-Blut)
- Memory B Zellen 15 ml (Heparin-Blut)

Zusammengefasst werden pro Abnahmezeitpunkt knapp 30 ml Blut für die Studie abgenommen. Insgesamt fallen für das Jahr nach der Impfung für jeden Patienten drei Abnahmezeitpunkte an: vor der 2. Impfung, danach etwa 2 Wochen sowie 6 Monate nach der 2. Impfung. Lediglich bei Patienten, die nach 2 Wochen noch nicht auf die zweite Impfung angesprochen haben, sollen die Untersuchungen nach 8 Wochen erneut durchgeführt werden (bei erneutem fehlenden Ansprechen würden dann die Untersuchungen zum Zeitpunkt 6 Monate entfallen). Die Abnahmezeitpunkte werden so gelegt, dass sie zum einen in den Zeitpunkten der hämatopoetischen Erholung, zum anderen zusammen mit Routineblutabnahmen durchgeführt werden können. Aufgrund der benötigten Blutentnahmen werden keine zusätzlichen Bluttransfusionen notwendig.

## 11. Besondere Risiken

Die geplante Studie birgt keine speziellen Nebenwirkungen bzw. Risiken für den Patienten. Zusätzliche, für Studienzwecke benötigte Medikamente werden nicht verabreicht. Die geplanten Blutentnahmen werden im Allgemeinen im Rahmen von Routineblutabnahmen durchgeführt, die für die Kontrollen während der Chemotherapie oder im Rahmen der Nachsorge notwendig sind. Falls möglich, werden die Blutentnahmen über einen liegenden zentralen Katheter durchgeführt, so dass nicht einmal eine zusätzliche Venenpunktion erforderlich ist, die einen kurzen Schmerz verursacht. Durch die für die

Studie benötigte Blutmenge wird keine Bluttransfusion erforderlich sein. Andere Untersuchungen wie studienbedingte Röntgenaufnahmen sind nicht vorgesehen und erforderlich.

Die Impfeempfehlung sowie die Impfung selber sind ausdrücklich nicht Teil dieser Studie. Auch bei Nicht-Teilnahme an der Studie wird die SARS-CoV-2 Impfung gleichermaßen empfohlen.

Eine Intervention entsteht möglicherweise durch den Nachweis von SARS-CoV-2 Antikörpern zu Studienbeginn, da die Testung im Allgemeinen nicht vor einer Impfung empfohlen wird. Sollte keine durchgemachte Infektion mit SARS-CoV-2 bekannt sein, die länger als 6 Monate in der Vergangenheit liegt, so wird hierdurch möglicherweise die Impfung gemäß der aktuell geltenden Empfehlung zur Impfung gegen Covid-19 der StIKO, eine Einzeldosis zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen (3. aktualisierte Version). Diese Empfehlung beruht auf der anzunehmenden Immunität und zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Dies könnte somit auch im Interesse des Probanden sein, auch wenn zur Immunität bei durchgemachter Infektion bei Patienten unter Chemotherapie keine Daten vorliegen. Hier wäre somit eine individuelle Entscheidung mit dem Patienten und den Erziehungsberechtigten unter Einbeziehung der aktuellen und geplanten Therapie notwendig.

## **12. Versicherung**

Da die verwendete Impfung gegen SARS-CoV-2 zum einen für Jugendliche ab 16 Jahren zugelassen ist und diese ausdrücklich für krebskranke Patienten empfohlen wird, ist eine Versicherung nicht notwendig. Die Impfung selbst ist kein Teil der Studie.

Die studienrelevanten Interventionen betreffen alleine Blutentnahmen, die jedoch im Allgemeinen im Rahmen von Routineblutentnahmen erfolgt.

Dies würde nach Zulassung der Impfung gegen SARS-CoV-2 für jüngere Kinder auch für diese Patientengruppe zutreffen.

## **13. Datenschutz**

Die Daten werden zunächst personenbezogen erfasst, in aller Regel im krankenhausinternen System „Orbis“ bzw. in den jeweiligen lokalen und geschützten Krankenhausystemen.

Vor der Auswertung werden die personenbezogenen Daten sowohl in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt wie auch in den jeweiligen anderen Behandlungszentren pseudonymisiert, also mit einem Code versehen, der weder Initialen des Patienten als auch das Geburtsdatum enthält. Unterlagen zur De-Pseudonymisierung werden getrennt und sicher an einem für außenstehende nicht zugänglichen Ort aufbewahrt. Die so pseudonymisierten Daten werden anschließend in Frankfurt auf einem sicheren Server (KliFo) in einem Passwortgeschützten Ordner gespeichert und ausgewertet. Einen Zugang zu den Daten haben nur die in die Studie involvierten Personen des Studienzentrums Frankfurt. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

Nach der Auswertung sollen werden die Daten zur Veröffentlichung anonymisiert.

Die Daten werden für einen Zeitraum von 10 Jahren nach Studienende verwahrt und dann vernichtet. Aufgrund der im Augenblick unklaren Situation zur klinischen Konsequenz werden den Probanden die Ergebnisse der Untersuchungen nicht mitgeteilt.

Folgende personenbezogene Daten werden dabei pseudonymisiert gespeichert:

- Alter, Geschlecht, Grundkrankheit und Risikoeinteilung, Behandlung nach Protokoll
- Datum und Art der letzten Chemotherapie
- Datum der Impfungen sowie verwendeter Impfstoff (bei Zulassung weiterer Impfstoffe)

- Für die jeweiligen Abnahmezeitpunkte
  - Blutwerte (bzw. die letzten verfügbaren Blutwerte): Hämoglobin, Leukozyten inklusive Differentialblutbild mit neutrophilen Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten sowie Thrombozyten.
  - Kleiner Immunstatus mit CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, B- und NK Zellen
  - IgG
  - Ergebnis der AK Titer gegen SARS-CoV-2
  - Ergebnis des Neutralisationstestes
  - Ergebnis des spezifischen T Zell-Antwort auf SARS-CoV-2
  - Ergebnis der spezifischen Memory B Zellen

#### **14. Datum und Unterschrift des Studienleiters**



Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin