

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik und Therapievorbereitung	5
5.2.1.2 Diagnostische Spezialuntersuchungen	6
5.2.2 Krankheitsverlauf	7
5.2.2.1 Bestimmung der minimalen Resterkrankung	7
5.3 Klassifikation	8
5.4 Prognostische Faktoren	10
5.5 Differenzialdiagnose	11
6 Therapie	11
6.1 Therapiestruktur	11
6.1.1 Erstdiagnose	12
6.1.1.1 Vorphasetherapie	12
6.1.1.2 Induktionstherapie bei unter 55jährigen Patienten mit ALL oder LBL ...	12
6.1.1.3 Konsolidationstherapie	13
6.1.1.4 Erhaltungstherapie	14
6.1.1.5 Stammzelltransplantation	14
6.1.1.6 ZNS-Prophylaxe	15
6.1.1.7 Therapie der Ph/BCR-ABL-positiven ALL	15
6.1.2 Rezidiv	16
6.3 Besondere Situationen	20
6.3.1 Therapie älterer Patienten mit ALL	20
6.3.2 Therapie lymphoblastischer Lymphome	20
6.3.3 Therapie der reifzelligen B-ALL	21
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	21
8.1 Verlaufskontrolle	21
9 Literatur	21
10 Aktive Studien	24

10.1 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Deutschland.....	24
10.2 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Österreich	24
10.3 Laufende Studien und Therapiedurchführung in der Schweiz.....	25
15 Links.....	26
16 Anschriften der Verfasser	26
17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	27

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: C91.00

Stand: Juli 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Nicola Gökbüget, Claudia Baldus, Monika Brüggemann, Alexander W. Hauswirth, Urs Schanz, Matthias Stelljes, Max Topp

Vorherige Autoren: Michael Kneba, Oliver G. Ottmann

1 Zusammenfassung

Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Diese Empfehlungen beziehen sich auf die ALL im Erwachsenenalter.

Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.

Biologisch ist die ALL heterogen. Genetische und immunphänotypische Marker haben prognostische Bedeutung und sind inzwischen auch prädiktiv für eine Subgruppen-spezifische Therapie.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Der Standard wird durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen mit dem aktuellen Konzept für Patienten bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60-70% mit großer Variationsbreite je nach Alters- und Risikogruppe.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die ALL ist durch Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Zellen der Hämatopoese, so genannter Blasten in Knochenmark und Blut charakterisiert [1]. Auch alle anderen lymphatischen (z.B. Lymphknoten, Milz) und nicht lymphatischen Organe (z.B. Leber, ZNS, Hoden, Haut, Knochen etc.) können befallen sein. Die leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark und es kommt zu Zytopenien aller drei Zellreihen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie).

2.2 Epidemiologie

Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1,0).

2.3 Pathogenese

Die ALL ist durch die unkontrollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark charakterisiert, deren Ausreifung auf einer bestimmten Differenzierungsebene blockiert ist. Die leukämischen Blasten eines Patienten weisen im Allgemeinen individuell spezifische genetische Merkmale auf. Diese sog. klonalen Marker deuten darauf hin, dass die ALL ihren Ursprung in einer entarteten lymphatischen Vorläuferzelle hat. Die Entartung kann auf verschiedenen Ebenen der lymphatischen Zellreifung stattfinden. In der Folge weisen die Leukämiezellen in Subgruppen der ALL unterschiedliche phänotypische Merkmale, z.B. Konstellationen von Oberflächenmarkern auf, die mit der Reifungsstufe und auch mit der klinischen Manifestation der Erkrankung in Zusammenhang stehen.

Mehr als 60% der erwachsenen ALL-Patienten zeigen zytogenetische Aberrationen, die häufig ebenfalls charakteristisch für bestimmte phänotypische und klinische Ausprägungen sind und z. T. eine prognostische Bedeutung haben. Sie geben außerdem Hinweise auf Gene, die in Zusammenhang mit der Pathogenese der Erkrankung stehen. Bei den von Aberrationen betroffenen Genen bzw. deren Genprodukten handelt es sich um Faktoren, die an Signaltransduktion, Transkriptionsregulation, Zellzykluskontrolle und/oder der Regulation der Apoptose beteiligt sind. Dabei hat die Veränderung einzelner Gene komplexe Konsequenzen für die Expression nachgeordneter Gene und davon abhängiger Regulationsmechanismen. Es ist zudem davon auszugehen, dass mehrere genetische Aberrationen erforderlich sind, um die maligne Entartung lymphatischer Vorläuferzellen auszulösen. In der Folge kommt es zu Störungen der Differenzierung, Zunahme proliferativer Funktionen bzw. Verlust von Mechanismen, die zur Apoptose führen. Letztlich bringen diese Veränderungen einen Überlebensvorteil für den malignen Klon und führen zu einem Differenzierungsblock auf einer bestimmten Reifungsebene, analog zu normalen lymphatischen Progenitorzellen. Wichtigstes Beispiel für die pathogenetische, prognostische und prädiktive Bedeutung einer einzelnen Aberration ist die Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom, Ph), die mit der Bildung des *BCR-ABL* Fusionsgens verbunden ist. Hierbei wird ein Protein mit aberranter Tyrosinkinaseaktivität exprimiert, das ursächlich mit der Entstehung der Ph/*BCR-ABL*-positiven ALL in Zusammenhang steht. Mit neuen molekulargenetischen Verfahren gelingt es, allein innerhalb der B-Vorläufer ALL 23 Subtypen zu identifizieren [2]. Bei einigen Aberrationen wird die prognostische Bedeutung derzeit untersucht; bei anderen Veränderungen wie der *BCR-ABL*-like ALL kann es in Einzelfällen möglich sein, potentielle Therapietargets zu identifizieren.

2.4 Risikofaktoren

Die pathogenetischen Ursachen der ALL bleiben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle unbekannt. Grundsätzlich könnten bestimmte endogene und exogene Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer ALL in Zusammenhang stehen. Dazu gehören kongenitale Defekte von DNA-Reparaturmechanismen, z.B. Ataxia teleangiectasia. Auch bei Patienten mit Trisomie 21 ist das Risiko einer akuten Leukämie gegenüber Vergleichsgruppen um das 18-fache erhöht. Chromosomenschäden, die durch radioaktive Strahlung ausgelöst werden, begünstigen die Entwicklung akuter Leukämien ebenso wie die Exposition gegenüber myelotoxischen Chemikalien, wie Benzol, Chloramphenicol u.a. Akute Leukämien werden in zunehmendem Umfang auch als Sekundärneoplasien nach Chemotherapie z.B. mit Alkylantien, Epipodophyllotoxinen und nach einer Strahlentherapie beobachtet.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das klinische Bild der ALL ergibt sich zum einen aus Symptomen, die auf die zunehmende Insuffizienz der normalen Hämatopoese und zum anderen auf die Infiltration von Organen zurückzuführen sind. Symptome der hämatologischen Insuffizienz sind:

- Anämie: blasse Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsmin-
derung
- Granulozytopenie bei Leukopenie oder Hyperleukozytose oder normal hohen
Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung
- Thrombozytopenie: Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien.

Ein Drittel der Patienten leidet bei Diagnosestellung unter Infektionen oder Blutungen. Fast 60% weisen Lymphknotenvergrößerung auf. Ebenso häufig liegt eine Splenomegalie vor. Ein Mediastinaltumor findet sich in 14% der Fälle von ALL insgesamt, aber bei 60% der Patienten mit T-ALL. 7% der Patienten zeigen initial einen ZNS-Befall. Der ZNS-Befall wird meist im Rahmen einer Routineuntersuchung des Liquors diagnostiziert; es können aber auch Symptome auftreten, angefangen von Kopfschmerzen, Erbrechen, Lethargie, Nackensteifigkeit über Nervenaustritte (insbesondere Hirnnerven) bis hin zu Querschnittssymptomen bei Befall des Rückenmarks. In 9% der Fälle von ALL liegt ein anderer extramedullärer Organbefall vor. Bei 60% der ALL-Patienten findet man eine Leukozytose. Das Fehlen von Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie oder auch das Fehlen von Blasten im Blut schließen eine ALL nicht aus.

In der Regel entwickeln sich die Krankheitssymptome innerhalb von Tagen und gehen mit einem raschen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine ALL ist die Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung obligatorisch. Bei einigen Patienten, insbesondere solchen mit massiver Infiltration oder Fibrose des Knochenmarks, gelingt dies nicht (Punctio Sicca). Dann muss eine Stanzbiopsie erfolgen und ggf. zusätzlich die Diagnostik mit Blasten aus dem peripheren Blut durchgeführt werden. Bei 97% der Patienten weist das Knochenmark eine massive leukämische Infiltration von mehr als 50% mit entsprechender Einschränkung von Erythropoese, Thrombopoese und Granulopoese auf.

Bei lymphoblastischen Lymphomen (LBL) wird die Diagnose häufig im Rahmen einer histologischen Untersuchung gestellt. Die Abgrenzung von ALL und LBL erfolgt anhand eines prozentualen Blastenanteils im Knochenmark von 25%. Die Diagnosebestätigung durch einen Referenzpathologen ist zu empfehlen.

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik und Therapievorbereitung

Zur Sicherung der Diagnose, zur Durchführung des Stagings und der Erfassung möglicher Begleiterkrankungen sind mindestens folgende Untersuchungen notwendig:

- Anamnese und körperliche Untersuchung

- Allgemeinzustand und Evaluierung von Komorbiditäten
- Blutbild, Differentialblutbild, klinische Chemie einschließlich Gerinnungsdiagnostik und Urinalyse
- ggf. HLA-Typisierung (bei potentieller Indikation für eine Stammzelltransplantation)
- Infektiologische Untersuchungen einschließlich Hepatitis-B,-C- und HIV-Serologie
- Schwangerschaftstest
- Lumbalpunktion mit zytologischer Liquordiagnostik und intrathekaler Therapie
- Bildgebende Untersuchungen (Röntgenthorax, abdominelle Sonographie, ggf. Computertomographie Thorax und Abdomen oder weitere Untersuchungen nach Symptomatik)
- EKG und Echokardiographie
- Aufklärung über fertilitätserhaltende Maßnahmen und Notwendigkeit der Antikonzeption.

Bei allen Patienten sollte die Möglichkeit der Biomaterialasservierung z.B. im Rahmen der Studiengruppe angestrebt werden. Dies dient nicht nur späteren wissenschaftlichen Untersuchungen, sondern schafft auch die Möglichkeit z.B. bei ungünstigem Ansprechen nachträglich weitergehende zyto- oder molekulargenetische Analysen im Hinblick auf mögliche Therapietargets durchzuführen. Solche Untersuchungen sollten insbesondere bei schlechtem Ansprechen, einschließlich molekularem Therapieversagen oder nach Rezidiv erwogen werden.

5.2.1.2 Diagnostische Spezialuntersuchungen

Knochenmarkaspirate vor Einleitung einer Therapie sollten klinikintern zytologisch und immunologisch untersucht werden. Folgende Untersuchungen sollten in einem Referenzlabor durchgeführt werden:

- Immunphänotypisierung
- Molekulargenetik BCR-ABL, KMT2A-AFF1, u. a.
- Minimale Resterkrankung (Einsendung von Primärmaterial)
- Zytogenetik und Molekularzytogenetik zum Nachweis einer t(9;22); t(4;11), u. a.

Wesentlich ist die Unterscheidung der B- und T-Vorläufer-ALL sowie der weiteren immunologischen Subtypen sowie prognostisch relevanter immunologischer oder zyto- und molekulargenetischer Subgruppen. Zusätzlich müssen Zielstrukturen für die Therapie identifiziert werden. Dazu gehören derzeit die CD20-Expression sowie die Präsenz einer *BCR-ABL* Translokation sowie der Nachweis von CD19 und CD22 sowie als weitere Oberflächenmarker mit potenziell therapeutischer Relevanz CD38 und CD33 sowie TSLPR (thymic stromal lymphopoietin receptor) als Hinweis auf eine CRLF2 (cytokine receptor-like factor 2)-Überexpression, wie sie bei der sog. *BCR-ABL*-like ALL auftritt. Auch bei älteren Patienten ist eine vollständige Diagnostik insbesondere wegen der mit dem Alter ansteigenden Inzidenz der Häufigkeit der *BCR-ABL* Translokation unbedingt erforderlich. Es ist anzustreben bei Patienten mit molekularem Therapieversagen oder Rezidiv eine weitergehende molekulare Charakterisierung z.B. mit RNA-Sequenzierung anzustreben, um Strukturen für potentielle zielgerichtete Therapien zu identifizieren. Hierfür kann dann Material aus einer Biobank verwendet werden.

5.2.2 Krankheitsverlauf

5.2.2.1 Bestimmung der minimalen Resterkrankung

Die Nachweisgrenze für leukämische Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 5%. Sehr viel sensitiver ist die Untersuchung des Therapieansprechens mit Hilfe von Methoden, die den Nachweis von leukämischen Blasten weit unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze erlauben, die sog. „minimal residual disease“ (MRD). Die Sensitivität dieser Methoden sollte mindestens 10^{-4} erreichen (entspricht dem Nachweis einer Leukämiezelle in 10.000 normalen Zellen). Damit können bei Patienten, die klinisch und zytologisch in kompletter Remission sind, Leukämiezellen nachgewiesen und im Verlauf untersucht werden. In 90-95% der Fälle gelingt es, einen molekularen Marker für die MRD-Bestimmung zu etablieren.

Für die Quantifizierung der minimalen Resterkrankung können verschiedene Verfahren herangezogen werden, z.B. PCR-Analysen von definierten Fusionsgenen oder die Durchflusszytometrie zum Nachweis individueller leukämietypischer Kombinationen von Oberflächenmarkern. Den höchsten Grad der Standardisierung bei gleichzeitig breiter Anwendbarkeit und Sensitivität erreicht der Nachweis individueller, klonaler Gen-Rearrangements von Immunglobulingenen (IGH, IGK) oder T-Zell-Rezeptoren (TRB, TRG, TRD) mit real-time PCR [3]. Für Therapieentscheidungen im Rahmen von Studien und Therapieempfehlungen der GMALL-Studiengruppe wird aktuell bei Ph/*BCR-ABL* negativer ALL die mittels quantitativer PCR individueller, klonaler Rearrangements gemessene MRD hinzugezogen. Bei Ph/*BCR-ABL*-positiver ALL wird in der Regel die quantitative Bestimmung von *BCR-ABL* herangezogen. Hier wird im Gegensatz zu der DNA-basierten Messung individueller, klonaler Rearrangements die RNA-Expression gemessen. Neue Daten zeigen, dass bei der Ph/*BCR-ABL*-positiven ALL beide Verfahren ergänzende Ergebnisse erbringen und daher die parallele Bestimmung mit beiden Verfahren sinnvoll ist. Zusätzlich sollte bei Patienten, bei denen kein molekularer Marker nachgewiesen werden kann, die MRD-Bestimmung mittels Flowzytometrie herangezogen werden. Alle Verfahren der MRD-Bestimmung müssen in Referenzlaboren durchgeführt werden, die an internationalen Qualitätssicherungsverfahren teilnehmen [4, 5].

Die minimale Resterkrankung wird zur verfeinerten Definition des Therapieansprechens herangezogen. Die molekulare CR, definiert als negativer MRD-Status, ist ein wichtiger neuer Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidationstherapien. Der prognostisch relevanteste Zeitpunkt für die Bestimmung des molekularen Ansprechens und die nachfolgende Therapiestratifikation war in den GMALL-Studien der MRD-Status nach Konsolidation I. Die Feststellung einer molekularen CR setzt voraus, dass individuell eine ausreichende Sensitivität der Methode erreicht wird (0.01%). Dem steht das molekulare Therapieversagen gegenüber, das durch den Nachweis von MRD über 0.01% definiert ist. Es gibt darüber hinaus eine Gruppe von Patienten mit niedrig positiver MRD oder nicht genau quantifizierbarer MRD. Bei diesen Patienten liegt eine intermediäre Prognose vor. Das molekulare Rezidiv wird als erneuter, quantitativer Nachweis von MRD nach Erreichen einer molekularen Remission definiert. Die neue Terminologie wurde in einer internationalen Konsensuspublikation formuliert [5] und ist auch Bestandteil der aktuellen GMALL-Empfehlungen.

MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor. Das frühe Erreichen einer molekularen CR charakterisiert eine Subgruppe von Patienten mit sehr günstiger Prognose, während Patienten mit persistierender MRD oder molekularem Rezidiv nach Konsolidation I eine hohe Rezidivrate haben [6]. Dies gilt sogar bei nachfolgender Stammzelltransplantation. Da die Persistenz der MRD auf eine Resistenz gegenüber der konventionellen Chemotherapie hindeutet, ist im Fall eines molekularen Therapieversagens oder molekula-

ren Rezidivs notwendig, eine Therapieumstellung und den Einsatz zielgerichteter Therapien zu erwägen.

Persistenz der MRD ist aktuell der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Daher muss die MRD-Bestimmung bei allen Patienten durchgeführt werden. Die quantitative Messung der minimalen Resterkrankung ist nur mit Material (leukämische Blasten) vom Zeitpunkt der Erstdiagnose möglich. Daher sollte in jedem Fall Primärmaterial an ein Referenzlabor eingeschickt werden. Bei Punctio sicca muss entweder nach Vorphasetherapie erneut punktiert werden, um Knochenmarkspirat zu gewinnen oder es muss ein Knochenmarktrepant (unfixiertes Nativmaterial) eingesandt werden. Peripheres Blut kann bei der primären Etablierung des MRD-Assays eine Alternative sein, wenn eine ausreichende Zahl von Leukozyten/Blasten vorhanden ist. Auch bei lymphoblastischen Lymphomen kann ein MRD-Assay etabliert werden. Hierfür ist die Einsendung von Biopsaten oder Material aus Ergüssen möglich. Auch Formalinfixiertes Material kann verwendet werden.

Für die Verlaufskontrollen sollte bei B-Vorläufer-ALL Knochenmark eingesandt werden, da die Sensitivität im peripheren Blut etwa eine Log-Stufe schlechter ist. Bei T-ALL kann wegen vergleichbarer Sensitivität die Verlaufskontrolle auch im peripheren Blut erfolgen. Unter Therapie und im ersten Jahr nach Ende der Erhaltungstherapie sollten die Kontrollen etwa alle 2-3 Monate erfolgen.

5.3 Klassifikation

Die aktuelle WHO-Klassifikation 2016 der ALL ist in [Tabelle 1](#) zusammengefasst [7]. Grundsätzlich wird die ALL zusammen mit den lymphoblastischen Lymphomen als Precursor Lymphoid Neoplasm vom B- oder T-Zell-Typ eingeordnet. Bei einem Knochenmarkbefall unter 25% spricht man von einem lymphoblastischen Lymphom, bei einem Infiltrationsgrad über 25% von einer Leukämie. Allerdings gibt es keinen internationalen Standard und auch der Grenzwert von 20% wird verwendet.

Die Unterteilung der WHO-Klassifikation nach zyto- und molekulargenetisch definierten Gruppen ist für die Risikostratifikation und Therapieentscheidung bei der ALL des Erwachsenen nur begrenzt relevant. Die Subentitäten der hypodiploiden ALL, der BCR-ABL-like ALL und der early T-precursor ALL sollten im Hinblick auf die Diagnosestellung und die prognostische Bedeutung weiter unter modernen Therapiekonzepten evaluiert werden.

Für die klinische Praxis ist die in den GMALL-Studien verwendete, an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation wegweisend, die sich nach EGIL (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) orientiert, siehe [Tabelle 2](#). Sie basiert primär auf dem Immunphänotyp der Blasten. Der größte Teil der Fälle von ALL des Erwachsenen (75 %) sind Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe, die je nach Differenzierungsgrad als pro-B, common-, prä-B und reifzellige B-ALL klassifiziert werden; 25% der ALL des Erwachsenen gehören zur T-Zellreihe mit den Differenzierungsstufen ‚early‘, ‚thymische‘ und ‚mature‘ T-ALL. Mit den immunologischen Subtypen der ALL sind spezifische klinische und zytogenetische bzw. molekulargenetische Aberrationen assoziiert, siehe [Tabelle 2](#).

Die morphologische Klassifikation nach FAB spielt nur noch für die Identifikation der L3-Morphologie eine Rolle. Dieser Subtyp entspricht der reifzelligen B-ALL bzw. Burkitt-Leukämie/Lymphom. Die Diagnose einer reifzelligen B-ALL soll durch Immunphänotypisierung (Oberflächenimmunglobulin) und Molekulargenetik (Nachweis einer MYC-Translokation) bestätigt werden. Auf die Unterscheidung zwischen B-Vorläufer- und reifer B-ALL muss unbedingt geachtet werden, da sie relevant für die Therapieentscheidung ist.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der ALL 2016 [7]

Precursor lymphoid neoplasms		
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS (not otherwise specified)	
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities	
		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(v;11q23); <i>KMT2A</i> rearranged
		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(12;21)(p13;q22); <i>ETV6-RUNX1</i>
		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with hyperdiploidy
		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with hypodiploidy
		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i>
		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
		B lymphoblastic leukemia/lymphoma, with <i>BCR-ABL1</i> -like
		B lymphoblastic leukemia/lymphoma, with <i>iAMP21</i>
	T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	
		Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
		Provisional entity: Natural Killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
Mature B-cell neoplasms		
	Burkitt lymphoma (hier ist die reifzellige „Burkitt“-B-ALL einzuordnen, die nicht als eigenständige Entität aufgeführt wird)	

Tabelle 2: Immunologische Subklassifikation der ALL in den GMALL-Studien

Subgruppe	Immunphänotypisierung		Typische Zyto-/Molekulargenetik
Bezeichnung	Charakteristische Marker	Inzidenz	
B- Linien ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. cyCD79a+ u./o. cyCD22+	76%	
B-Vorläufer ALL			
• Pro-B	CD10-	11%	t(4v;11); <i>KMT2A</i> -Rearrangements
• c- (common)	CD10+	49%	t(9;22); <i>BCR-ABL</i> <i>IKZF1</i> *
• Prä-B	cyIgM+	12%	t(1;19); <i>TCF3-PBX1</i> t(9;22); <i>BCR-ABL</i> <i>IKZF1</i> *
Reife B	slg+	4%	t(8;14); <i>MYC</i> -Rearrangements
T- Linien ALL	TdT+, cyCD3+, CD7+	24%	
„Early“ T**	CD2-, sCD3-, CD1a-	6%	<i>PTEN</i> *, <i>N/K-RAS</i> *
„Thymische“ T	sCD3±, CD1a+	12%	<i>NOTCH1/FBXW7</i> *
„Mature“ T	sCD3+, CD1a-	6%	

Legende:

* [8]; ** die hier dargestellte Definition der Early T-ALL ist GMALL-spezifisch und deckt sich nicht mit der WHO-Klassifikation und der EGIL-Klassifikation.

5.4 Prognostische Faktoren

Prognosefaktoren sind bei der ALL des Erwachsenen seit vielen Jahren etabliert [8, 9] und international akzeptiert. Dennoch gibt es Unterschiede in der Risikostratifikation der einzelnen Studiengruppen und insbesondere im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen. Die französische Studiengruppe (GRAALL) hat anhand molekularer Veränderungen eine genetische Klassifikation entwickelt, die bei B-Vorläufer-ALL Aberrationen von *IKZF1* sowie *MLL1* umfasst sowie bei T-Vorläufer-ALL das Fehlen von *NOTCH1*-Mutationen und/oder Auftreten von *PTEN*- oder *N/K-RAS*-Mutationen als Hochrisiko-Merkmale definiert [8]. Diese Klassifikation wurde retrospektiv anhand einer relativ begrenzten Fallzahl definiert und überschneidet sich in großen Teilen mit der bestehenden o.g. Klassifikation der GMALL, da die *NOTCH1*-Mutationen überwiegend in der thymischen T-ALL auftreten. Zytogenetische Aberrationen mit Ausnahme von t(9;22) und t(4;11) identifizieren bei der ALL seltene Subgruppen, deren prognostische Wertigkeit unter Anwendung aktueller Therapien nicht geklärt ist.

Weiterhin stark diskutiert wird eine neue Subgruppe der B-Vorläufer ALL, die durch ein der Ph/ *BCR-ABL* positiven ALL vergleichbares Genexpressionsprofil charakterisiert ist. In dieser Gruppe der 'Ph-like' oder '*BCR-ABL-like*' ALL sind auch Mutationen und Translokationen im ABL- und JAK/ Kinase-Signalweg beschrieben, die potentiell zielgerichtet behandelt werden können (9). Die Inzidenz der 'Ph-like' ALL innerhalb der *BCR-ABL*- und *MLL*-negativen ALL lag in einer deutschen Kohorte insgesamt bei 27% [10]. In einer anderen größeren Kohorte von 692 Patienten mit B-Vorläufer ALL (einschließlich *BCR-ABL*- und *MLL*-Rearrangement) wurde eine Inzidenz von 24% beschrieben [11]. Eine prospektive, standardisierte Identifikation in der klinischen Routine ist bisher noch nicht möglich [9]. Spezifische molekulargenetische Untersuchungen können herangezogen werden, um Läsionen zu identifizieren, bei denen eine zielgerichtete molekulare Therapie in speziellen Situationen erwogen werden kann. Hierbei erscheint das RNAseq als neuer Standard der Diagnostik, der derzeit für GMALL Studienpatienten etabliert und evaluiert wird. Die Inzidenz solcher Läsionen liegt bezogen auf die ALL insgesamt aber unter 5% und die klinische Wirksamkeit von Kinaseinhibitoren in dieser Patientengruppe muss noch in Studien nachgewiesen werden, auch wenn es erste Fallberichte dazu gibt [12]. Dennoch ist die gezielte Untersuchung auf Aberrationen bei Patienten mit schlechtem Ansprechen, Rezidiv oder molekularer Persistenz sowie der potentiell Off-Label- Einsatz zielgerichteter Substanzen im Einzelfall sinnvoll.

Die aktuell gültigen Prognosefaktoren in den GMALL-Studien sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst. Die Klassifikation aufgrund primärdiagnostischer Marker ist historisch weitgehend unverändert geblieben, weil zusätzlich bei allen Patienten eine MRD-Verlaufskontrolle erfolgt, die es ermöglicht ein ungünstiges individuelles Ansprechen zu identifizieren.

Tabelle 3: Ungünstige Prognosefaktoren bei der ALL des Erwachsenen (GMALL-Studie 08/2013)

Hohe Leukozytenzahl	> 30.000/μl bei B-Vorläufer-ALL
Subtyp	pro B, early T, reife T
Späte CR	> 3 Wo (nach Induktion II)
Zytogenetische / Molekulare Aberrationen	t(9;22) - <i>BCR-ABL</i> t(4;11) - <i>KMT2A-AFF1</i>
Minimale Resterkrankung	MRD-Niveau über 10 ⁻⁴ nach Frühkonsolidation * MRD-Anstieg über 10 ⁻⁴ nach vorheriger molekularer CR *

Legende:

* detaillierte Definition nach Therapieprotokoll

Bei jüngeren Patienten im Alter von 18-55 Jahren wird in den GMALL-Therapieempfehlungen eine risikoadaptierte Therapiestrategie verfolgt. Die in [Tabelle 3](#) genannten Risikofaktoren führen zur Definition einer Standard- (ohne ungünstige Prognosefaktoren) und einer Hochrisikogruppe (mindestens ein ungünstiger Prognosefaktor). Patienten mit Ph/*BCR-ABL*-positiver ALL werden zusätzlich mit Imatinib behandelt. Nach einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidationstherapie erfolgt die Therapie risikoadaptiert. Patienten mit Hoch- und Höchstisiko werden einer SZT zugeführt, während bei Patienten mit Standardrisiko die Chemotherapie mit alternierenden Konsolidationszyklen über ein Jahr fortgeführt wird. Standardrisiko-Patienten mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels SZT sinnvoll erscheint, werden anhand des MRD-Verlaufs identifiziert. Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung der MRD auch für die Stammzelltransplantation soll bei Patienten, die nach Konsolidation I ein molekulares Therapieversagen zeigen unabhängig von der Risikogruppe vor der SZT eine möglichst zielgerichtete Therapie durchgeführt werden, um ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der SZT zu verbessern. Hierfür stehen für B-Vorläufer-ALL bzw. T-ALL die Substanzen Blinatumomab oder Nelarabin zur Verfügung.

5.5 Differenzialdiagnose

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten treten keine diagnostischen Probleme auf, wenn alle unter Kapitel [5.2.1.2](#) aufgeführten Spezialuntersuchungen durchgeführt werden. Die immunologische und morphologische Identifizierung lymphatischer Blasten erlaubt die Abgrenzung von akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischem Syndrom (MDS), chronischer lymphatischer Leukämie, lymphatischem Blastenschub bei CML oder anderen Formen chronischer und akuter Leukämien sowie von reaktiven Lymphozytosen, z. B. bei infektiöser Mononukleose. Die Abgrenzung der ALL von T- oder B-lymphblastischen Lymphomen erfolgt anhand des Blastenanteils im Knochenmark.

Bei etwa 29% der Patienten zeigen die typischen ALL-Blasten die Koexpression myeloischer Oberflächenmarker wie CD13, CD33 (>20%). Bestimmte Subgruppen der ALL gehen mit einer höheren Inzidenz myeloischer Koexpression einher, z. B. „early“ T-ALL, pro-B-ALL, Ph/*BCR-ABL*-positive ALL. Die myeloische Koexpression ist prognostisch nicht relevant. Die Patienten werden analog den betreffenden ALL-Protokollen behandelt.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

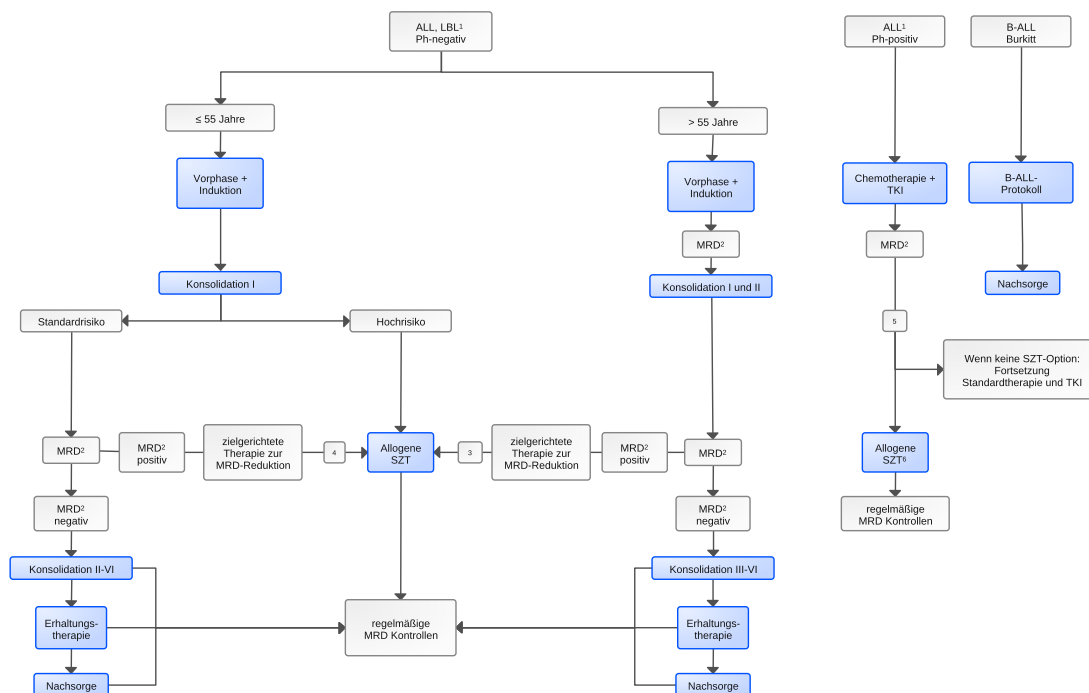
Wegen der anspruchsvollen Diagnostik, der komplexen Therapie, des lebensbedrohlichen Verlaufs und der Seltenheit der Erkrankung ist bei Verdacht auf ALL die notfallmäßige Überweisung an ein hämatologisches Zentrum mit entsprechender Erfahrung dringend zu empfehlen.

In Deutschland erfolgt die Erstlinientherapie bei der ALL des Erwachsenen im Alter bis 55 Jahre in der aktuellen Therapieoptimierungsstudie GMALL 08, die an 80 Kliniken aktiviert ist. Für Zentren, die nicht an dieser Studie teilnehmen, kann eine Expertenempfehlung und ein Registeranschluss bereitgestellt werden. Die Therapieempfehlungen sind über die Studiengruppe erhältlich. Für Patienten über 55 Jahre stehen separate Therapieempfehlungen der GMALL zur Verfügung, siehe Kapitel [6.3.1](#)

Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist die Induktion einer kompletten Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch

die Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsummiert [13]. Die Therapiestruktur ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur bei Erwachsenen mit Akuter Lymphatischer Leukämie



Legende:

¹ ALL – Akute Lymphatische Leukämie, LBL – Lymphoblastisches Lymphom; ² MRD – Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ³ optional, individuelle Entscheidung; ⁴ Bei MRD-Positivität TKI-Wechsel erwägen;

⁵ Bei MRD-Positivität TKI-Wechsel erwägen; ⁶ Indikationsstellung und Konditionierung abhängig vom biologischen Alter und Allgemeinzustand

6.1.1 Erstdiagnose

6.1.1.1 Vorphasetherapie

Bei allen Patienten sollte eine Vorphase-Therapie (Dexamethason, Cyclophosphamid) zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms durchgeführt werden. Auch bei Patienten mit Hyperleukozytose reicht die Vorphase-Therapie im Allgemeinen für eine schonende Zellreduktion aus. Während der 5-tägigen Vorphasetherapie werden auch alle für die Therapiestratifikation notwendigen diagnostischen Befunde zusammengetragen. Dazu gehören insbesondere die CD20-Expression sowie der *BCR-ABL*-Status. In der Regel wird auch die erste Liquorpunktion zur Diagnostik und intrathekalen Prophylaxe mit Methotrexat durchgeführt.

6.1.1.2 Induktionstherapie bei unter 55jährigen Patienten mit ALL oder LBL

Standardmedikamente für die eigentliche Induktionstherapie sind Vincristin und Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist Dauno-/Doxorubicin). Zusätzlich wird Asparaginase in der Induktionstherapie eingesetzt; die Substanz ist spezifisch bei ALL wirksam und unterscheidet sich im Hinblick auf Wirkungsmechanismus, Resistenz und Nebenwirkungsspektrum von anderen Zytostatika. In den GMALL-Studien wird die pegylierte Form der Asparaginase eingesetzt. Man erreicht damit in Abhängigkeit von der Dosis eine Wirkdauer von 10-20 Tagen. Hierbei gibt es eine erhebliche interindividuelle Variabilität. Um die Wirkdauer exakt zu messen, sollten zumindest in ausgewählten Therapieblöcken wöchentlich Asparaginase-Aktivitätsmessungen durchgeführt werden. Die Messung dient zum einen dazu, Patienten mit

raschem Aktivitätsabfall ohne klinisch manifeste allergische Reaktion zu identifizieren ('Silent Inactivation'). In solchen Fällen kann als Ersatzpräparat Erwinia-Asparaginase eingesetzt werden. Zum anderen kann im Einzelfall bei Patienten mit sehr protrazierter Aktivität und Toxizitäten für nachfolgende Blöcke eine Dosisreduzierung erwogen werden. Weiterhin sind unter Asparaginase-Therapie spezielle Supportivmaßnahmen (Überwachung der Leberwerte (insbesondere Transaminasen und Bilirubin), Serum-Triglyzeride und Cholesterin, Pankreasenzyme, Glucose, Thromboseprophylaxe, Gerinnungsfaktoren, ggf. Substitution von Gerinnungsfaktoren einschl. ATIII) erforderlich. Patienten mit einem Body Mass Index über 30 kg/m² und/oder einer vorbestehenden Steatosis hepatis weisen nach unpublizierten GMALL-Daten ein erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität auf. Hier wird in den GMALL-Therapieempfehlungen eine Dosisreduktion in der Induktion auf 500 U/m² mit späterer schrittweiser Dosissteigerung vorgeschlagen.

Nach Induktionsphase I erfolgt eine Remissionskontrolle mit MRD-Bestimmung. Wird hier nach zytologischem Befund keine komplette Remission (Blastenanteil <5%) erreicht, muss der Patient der Hochrisikogruppe zugeordnet werden. Bei grenzwertigen zytologischen Befunden sollte für die abschließende Einordnung der MRD-Befund abgewartet werden. Der alleinige Nachweis CD10/CD19-positiver Zellen in der Flowzytometrie kann weder als eindeutiger Blastennachweis noch als MRD-Nachweis gewertet werden, da es sich gerade im regenerierenden Knochenmark auch um Hämatogonen handeln kann.

Bei initial detektierten extramedullären Befällen sollten diese durch eine entsprechend geeignete Bildgebung nachverfolgt und in die Gesamtbewertung der Remission einbezogen werden.

In Induktionsphase II erfolgt die Zugabe weiterer Medikamente – Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin sowie die intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat. In der Regel bewirkt die Induktionsphase II nochmals einen deutlichen Abfall der minimalen Resterkrankung [6].

Wichtige neue Elemente der Induktionstherapie sind die Intensivierung der Asparaginase-Therapie durch Dosiserhöhung und die Hinzugabe von Anti-CD20-Antikörpern bei CD20-positiver ALL, siehe Kapitel [6.1.1.6](#)

Die Induktionstherapie bei Ph-positiver ALL unterscheidet sich und wird im Folgenden beschrieben. Auch für über 55-jährige Patienten wird eine alternative Therapie empfohlen, da hier mit erhöhter Frühmortalität und insbesondere mit Unverträglichkeit der Asparaginase in der Induktion zu rechnen ist (siehe Kapitel [6.3.1](#)).

6.1.1.3 Konsolidationstherapie

Die Durchführung einer intensiven Konsolidationstherapie ist Standard in der Therapie der ALL. Für die Konsolidationstherapie existieren international sehr unterschiedliche Konzepte und die Wirksamkeit einzelner Elemente ist kaum einzeln nachweisbar. Die verfügbaren Daten deuten jedoch darauf hin, dass zyklische Konsolidationstherapie mit wechselnden Substanzen und insbesondere der intensive Einsatz von hochdosiertem Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, die erhöhte Dosisintensität für Asparaginase ebenso wie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) vorteilhaft ist. Essenziell ist die möglichst zeitnahe Durchführung der Therapieblöcke in der Konsolidationstherapie.

Bei jüngeren Patienten sollte nach der ersten Konsolidation und bei älteren Patienten spätestens nach der zweiten Konsolidation eine abschließende Remissionsbeurteilung erfolgen. Dies schließt die Knochenmarkkontrolle einschließlich MRD-Bestimmung ein, ebenso wie die Beurteilung extramedullärer Befälle. Bei unklaren Restbefällen (CRu oder PR) sollte eine PET-Untersuchung durchgeführt werden. Das weitere Vorgehen bei persistierender MRD ist unter Kapitel [5.2.2.1](#) beschrieben.

6.1.1.4 Erhaltungstherapie

Für alle ALL-Patienten (außer für Patienten mit reifer B-ALL/Burkitt-Leukämie), die keine SZT erhalten ist nach Abschluss der Konsolidations- und Intensivierungszyklen eine Erhaltungstherapie Behandlungsstandard. Alle Studien, in denen auf eine Erhaltungstherapie verzichtet wurde, haben deutlich ungünstigere Gesamtergebnisse gebracht. In der Erhaltungstherapie wird wöchentlich Methotrexat und täglich Mercaptopurin oral appliziert. Die Dosierungen werden an das Blutbild angepasst. Eine Compliance mit der Erhaltungstherapie ist prognostisch relevant [14]. Pädiatrische Studien haben gezeigt, dass die Zielvorgabe einer Leukozytenzahl unter 3000/ μ l sinnvoll ist [14]. Die GMALL-Studiengruppe empfiehlt derzeit die Durchführung der Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtherapiedauer von 2 1/2 Jahren. Intrathekale Prophylaxen und regelmäßige MRD-Bestimmungen werden unter Erhaltungstherapie fortgeführt.

6.1.1.5 Stammzelltransplantation

Die allogene SZT ist bei der ALL des Erwachsenen ein wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie. Es werden sowohl Familien- als auch Fremdspender eingesetzt, wobei aufgrund der ausgezeichneten Spenderregister inzwischen doppelt so viele Fremd- wie Familienspender-Transplantationen durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind vergleichbar. Die autologe SZT wird nach einer weiteren Konsolidationstherapie nur noch in seltenen Einzelfällen durchgeführt. Wenn kein passender Spender (10/10 oder 9/10) identifiziert werden kann, besteht auch die Möglichkeit einer haploidenten Transplantation. Hier sind Standards für die Konditionierung noch nicht definiert, so dass entweder eine Studienteilnahme oder eine Absprache mit Expertengruppen empfohlen wird.

Die Indikationsstellung für eine SZT in erster Remission wird international unterschiedlich gestellt. Die Mehrzahl der Studiengruppen verfolgt wie die GMALL-Studiengruppe eine risikoadaptierte Indikationsstellung für eine SZT in Erstremission [15, 16]. Bei allen Patienten mit Hochrisiko-Merkmalen wird eine Transplantation in erster CR angestrebt. Hierbei handelt es sich in den GMALL-Studien um etwa die Hälfte der Patienten. Bei Standardrisiko-Patienten wird in Erstremission keine Transplantation angestrebt, da diese auch mit konventioneller Chemotherapie eine Überlebensrate von über 60% erreichen. Die Indikationsstellung für die SZT erfolgt bei Standardrisiko-Patienten bei molekularem Rezidiv oder Therapieversagen. Im Rahmen der GMALL-Studie 08/2013 wird aktuell überprüft, ob die Indikation für eine Stammzelltransplantation bei Patienten mit initialen Hochrisiko-Merkmalen und gutem molekularem Ansprechen künftig entfallen kann. Bei jüngeren Patienten mit Ph/*BCR-ABL*-positiver ALL besteht aktuell unabhängig vom molekularen Ansprechen die Indikation für eine Stammzelltransplantation.

Bei der Planung und Durchführung der Stammzelltransplantation hat der MRD-Verlauf eine große Bedeutung. Dies betrifft den Versuch, das MRD-Niveau vor Transplantation zu senken ebenso wie die engmaschige Kontrolle der MRD nach Transplantation.

Die GMALL-Studiengruppe hat eine Expertenempfehlung für die Stammzelltransplantation bei ALL herausgegeben, die über die Studiengruppe erhältlich ist. Ziel ist es durch eine einheitliche Definition von Konditionierung, GvHD-Prophylaxe und anderer transplantationsassoziiierter Prozesse die Ergebnisse zu optimieren und gleichzeitig eine bessere Auswertbarkeit der Daten zu erreichen. Wichtig ist hier die aktualisierte Empfehlung, dass bereits ab der Altersgruppe von 45 Jahren eine dosisreduzierte Konditionierung mit 8 Gy TBI durchgeführt werden soll, um die transplantations-assoziierte Mortalität zu senken.

6.1.1.6 ZNS-Prophylaxe

Die Durchführung einer effektiven Prophylaxe von ZNS-Rezidiven hat in der Therapie der ALL einen entscheidenden Stellenwert. Risikofaktoren für die Entwicklung von ZNS-Rezidiven sind T-ALL, reife B-ALL/Burkitt-Leukämie sowie eine hohe Leukozytenzahl bei Diagnosestellung. Als Therapiemodalitäten stehen intrathekale Therapie mit Methotrexat, mit einer Dreifach-Kombination (Methotrexat, Cytarabin, Steroid), systemische Hochdosis-Therapie mit Methotrexat und/oder Cytarabin sowie eine Ganzhirnbestrahlung (24 Gy) zur Verfügung. Die besten Ergebnisse im Hinblick auf die Rate von ZNS-Rezidiven (<5%) werden mit einer Kombination aller Modalitäten erzielt, wie sie auch in den laufenden GMALL-Therapieempfehlungen vorgesehen ist. Dennoch ist der potentielle Wegfall der Ganzhirnbestrahlung ein therapeutisches Ziel, v.a. da die parallele Gabe von Chemotherapie und Bestrahlung in der Induktionsphase II zu Therapieverzögerungen durch protrahierte Zytopenien beitragen kann. Die GMALL-Studie 08/2013 versucht die Frage der Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung bei B-Vorläufer-ALL und -LBL randomisiert zu beantworten.

Bei initialem ZNS-Befall muss eine intensivierete intrathekale Therapie mit 2- bis 3-mal wöchentlichen Gaben bis zur Blastenclearance und 1-2 weiteren Konsolidierungsgaben durchgeführt werden. Bei häufiger intrathekaler Instillation von Methotrexat sollte zur Mukositisprophylaxe ein Leukovorin-Rescue durchgeführt werden.

6.1.1.7 Therapie der Ph/BCR-ABL-positiven ALL

Das Philadelphia-(Ph-)Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript *BCR-ABL* ist mit einer Inzidenz von 30-50% innerhalb der B-Vorläufer-ALL die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. Durch den Einsatz von Tyrosinkinase-(TK)-Inhibitoren, insbesondere Imatinib, hat sich die Prognose dieser Subgruppe deutlich verbessert [17].

Bei jüngeren Patienten wird Imatinib in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden Remissionsraten von über 90% erreicht; die molekulare Remissionsrate liegt bei über 50%. Dadurch konnte auch der Anteil der Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, deutlich erhöht werden. In einer randomisierten Studie der französischen Studiengruppe konnte gezeigt werden, dass eine dosisreduzierte Induktionstherapie mit Dexamethason, Vincristin und Imatinib im Vergleich zu einer intensiven Induktion mit Hyper-CVAD und Imatinib tendenziell bessere Ergebnisse bringt [18]. In der GMALL-Studiengruppe wird in der Therapieempfehlung momentan die Gabe von Imatinib mit einer reduzierten Induktionstherapie empfohlen. Hierbei entfällt sowohl Daunorubicin in der Induktionsphase I als auch die komplette Induktionsphase II. Stattdessen erfolgen wöchentliche Gaben von Vincristin und Dexamethason sowie eine Therapie mit Asparaginase und einem CD20-Antikörper (bei CD20-Positivität). Die Ganzhirnbestrahlung entfällt ebenfalls und die Patienten erhalten ausschließlich intrathekale Prophylaxe.

Wegen der Entwicklung von Resistenzen und Rezidiven unter Chemotherapie in Kombination mit TKI scheint die Stammzelltransplantation weiterhin die einzige Möglichkeit zur Erzielung von Langzeitremission bei Ph+ ALL zu sein. Eine weitere Verbesserung scheint durch die Gabe von Imatinib nach Transplantation möglich. Eine randomisierte Studie der GMALL-Studiengruppe hat vergleichbare Ergebnisse einer prophylaktischen versus einer präemptiven Gabe von Imatinib erbracht [19]. Wenn eine regelmäßige MRD-Kontrolle aus dem Knochenmark unter standardisierten Bedingungen und mit ausreichender Sensitivität gewährleistet ist, sollte die präemptive Gabe bei positivem MRD-Nachweis nach SZT ausreichen.

Bei älteren Patienten mit Ph+ ALL wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer Induktionstherapie mit Imatinib als Monotherapie in Studien geprüft. Diese Therapie, die häufig ambulant durchgeführt werden kann, erzielt bei 90% der Patienten eine CR und ist damit einer intensiven Induktionstherapie in Kombination mit Imatinib überlegen, wie auch eine randomisierte Studie der GMALL gezeigt hat [20]. Aktuell wird in der GMALL-Therapieempfehlung weiterhin in der Induktion die Gabe von Imatinib in Kombination mit Vincristin/Dexamethason und intrathekaler Prophylaxe empfohlen. Dieses Schema orientiert sich an der europäischen Studie mit Dasatinib [21]. Da ein klarer Vorteil der Gaben von Dasatinib gegenüber Imatinib nicht gezeigt ist, soll weiter Imatinib als in der Regel gut verträglicher Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) für die erste Therapielinie beibehalten werden.

Entscheidend für die Therapiesteuerung ist die quantitative Messung der MRD sowie bei MRD-Nachweis die Messung von resistenzinduzierenden Mutationen mit möglichst hoher Sensitivität. Innerhalb von Studien soll untersucht werden, ob bei MRD-Persistenz die Umstellung des TKI verbesserte Ergebnisse bringen kann. Es ist zu empfehlen bei Ph/*BCR-ABL*-positiver ALL die Messung der MRD sowohl *BCR-ABL*-basiert als auch mit Immunglobulin-PCR durchzuführen. Bei älteren Patienten, die keine Kandidaten für eine Stammzelltransplantation sind, soll ein TKI-Wechsel auch außerhalb von Studien erwogen werden. Details zur Umstellung sowie Empfehlungen zum Absetzen der TKI sind in GMALL-Empfehlungen beschrieben.

6.1.2 Rezidiv

Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Frühe Rezidive mit einer primären Remissionsdauer unter 18 Monaten sowie refraktäre Rezidive sind prognostisch ungünstig. Das Gesamtüberleben der ALL nach Rezidiv liegt in publizierten Studien bei unter 10% [22, 23]. Immer häufiger gelingt es, durch konsequente MRD-Bestimmung, das Ansteigen der Leukämie last vor Auftreten eines zytologischen Rezidivs zu identifizieren und eine Behandlung bereits in der MRD-Situation zu beginnen.

Eine internationale Referenzanalyse hat belegt, dass Patienten mit Frührezidiv eine signifikant schlechtere CR-Rate erreichen als Patienten mit Spätrezidiv, die häufig gut auf die erneute Standard-Induktionstherapie ansprechen. Patienten mit Frührezidiv weisen auch signifikant schlechtere Überlebensraten auf. Weiterhin spielt die Linie der Salvagetherapie eine Rolle, da mit jeder nachfolgenden Salvagetherapie die CR-Rate weiter abnimmt und auch die Überlebensraten abfallen [24]. Standard-Vergleichsarme zweier großer randomisierter Studien mit neuen Substanzen bei rezidivierter ALL bestätigen die Daten und zeigten bei rezidivierter/refraktärer (R/R) B-Vorläufer-ALL CR-Raten von 30-33% und mediane Überlebenszeiten von 4.0-6.7 Monaten [25, 26].

Aufgrund der schlechten Prognose und der Komplexität der Therapie sollte jedes Rezidiv einer ALL als medizinischer Notfall betrachtet werden. Die umgehende Überweisung an ein erfahrenes Zentrum ist zu erwägen. Die initiale Diagnostik sollte im Rezidiv wiederholt werden. Dies schließt auch Biomaterialasservierung, die Identifizierung möglicher therapeutischer Zielstrukturen z.B. Oberflächenmarker (u.a. CD19, CD20, CD22, CD33, CD38), molekularer Aberrationen (u.a. *ABL1*-Translokationen), die Bestätigung von MRD-Markern und Veranlassung weiterer Untersuchungen zur molekularen Charakterisierung z.B. Verfahren zur Gensequenzierung ein. Zur Eindämmung des Progresses kann eine Vorphase-Therapie angesetzt werden. Die weitere Therapieentscheidung hängt von verschiedenen Faktoren ab, z.B. Subtyp, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, verfügbare Zielstrukturen, Therapiephase oder Befallsmuster. Bei extramedullären Rezidiven sollte immer, auch wenn primär der Eindruck eines isolierten extramedullären Befalls besteht, sowohl eine Liquorkontrolle als auch eine MRD-Bestimmung im Knochenmark erfolgen.

Hauptziel beim Management von Rezidivpatienten ist das Erreichen einer kompletten Remission und die anschließende Stammzelltransplantation, sofern die Patienten individuell dafür geeignet sind. Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für die Stabilisierung des Patienten mit hämatologischer Remission und in der Regel auch für die nachfolgende Transplantation. Eine molekulare Remission sollte möglichst angestrebt werden, auch wenn die prognostische Bedeutung der MRD nach Rezidiv weniger klar ist, als in der Erstlinientherapie.

Das Gesamtüberleben nach Rezidiv hängt im Wesentlichen von der nachfolgenden Durchführung einer Stammzelltransplantation ab. Bei den meist intensiv vorbehandelten Patienten ist mit einer erheblichen Nicht-Rezidiv-Mortalität zu rechnen. Auch das Rezidivrisiko ist im Vergleich zu Patienten, die in Erstremission transplantiert werden, erhöht.

In der Behandlung von Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL bringen Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als die neuen Immuntherapien mit Blinatumomab oder Inotuzumab. Dies haben zwei internationale, randomisierte Studien belegt [25, 26].

Blinatumomab ist ein bispezifischer, gegen CD19 gerichteter Antikörper, der CD3-positive T-Zellen aktiviert. Blinatumomab wird wegen seiner kurzen Halbwertszeit als 4-Wochen-Dauerinfusion appliziert und bei zytologischem Rezidiv zunächst mit einer niedrigeren Dosis gestartet, um ein Cytokin-Release-Syndrom zu vermeiden. Nach einer Woche erfolgt eine Dosiserhöhung. Blinatumomab wurde in einer Kohorte von prognostisch ungünstigen Frührezidiven bzw. refraktären Rezidiven randomisiert mit einer Standard-Chemotherapie verglichen, die verschiedene Standard-Chemotherapien wie FLAG, HDMTX-, HDAC oder Clofarabine-basierte Regime beinhaltete [26]. Die Rate von Vollremissionen und Remissionen (CR) mit unvollständiger Regeneration (CRI/CRp) lag bei 44% für Blinatumomab und 25% für die Standardtherapie in einer Intent-to-Treat-Auswertung und war damit signifikant besser. 76% der Patienten mit CR oder CRI/CRp erreichten eine molekulare Remission im Vergleich zu 48% der Chemotherapie-Patienten. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 7,7 vs 4,0 Monaten und zeigten für Blinatumomab ein signifikant besseres Ergebnis. Wichtig ist der Effekt der Therapielinie. Patienten mit ungünstig definierten Rezidiven erreichten bei Einsatz von Blinatumomab als erste Salvage-Therapie eine CR-Rate von 51% und ein medianes Überleben von 11,1 Monaten [27]. Auch die Verträglichkeit der Antikörpertherapie war in einigen Aspekten besser als die der Standardtherapie z.B. im Hinblick auf die Inzidenz schwerer Zytopenien oder Infektionen. Als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Blinatumomab kann der Grad der Knochenmarkinfiltration herangezogen werden. Patienten mit einem Blastenanteil unter 50% erreichten eine Ansprechrate von 65% im Vergleich zu 34% bei einer Infiltration über 50%. Eine Reduzierung der Leukämiezell-Last vor Beginn der Blinatumomabtherapie durch eine ggf. erweiterte Vorphase-Therapie erscheint daher sinnvoll. Eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei R/R Ph-negativer ALL wurde mit einer Ansprechrate von 36% auch bei Ph+ ALL gesehen [28].

Als spezielle Risiken sind neben dem Zytokin-Release-Syndrom neurologische Ereignisse relevant für den Einsatz von Blinatumomab. In der randomisierten Studie traten bei 9% der Patienten neurologische Ereignisse (\geq Grad III nach CTCAE) nach Blinatumomab im Vergleich zu 8% unter Chemotherapie auf [26]. Die Art der Ereignisse unterschied sich allerdings. Neurologische Events nach Blinatumomab können sich z.B. als Tremor, Symptome einer Enzephalopathie wie Aphasie, Verwirrtheit oder selten Krampfanfälle manifestieren. Regelmäßige Schriftproben können zur frühzeitigen Identifikation herangezogen werden. Die Ereignisse sind in der Regel vollständig reversibel. Ein frühzeitiges Eingreifen durch Einsatz von Dexamethason soll das Auftreten von schweren Events verhindern, die zu einer Therapieunterbrechung führen würden. Weiterführende Informationen aus dem Prozess der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel sind unter [Arzneimittel-Bewertung Blinatumomab](#) zusammengefasst.

Die Ansprechraten und Langzeitergebnisse mit Blinatumomab sind noch deutlich besser, wenn die Substanz im molekularen Therapieversagen oder molekularem Rezidiv eingesetzt wird. Bei Patienten mit MRD über 10^{-3} in Erstremission oder nachfolgender Remission wurden molekulare Remissionsraten von 78% berichtet. Das mediane Überleben lag bei 36 Monaten und Patienten, die molekular auf die Blinatumomab-Therapie ansprachen, hatten eine signifikant bessere Überlebenschancen als Patienten ohne Ansprechen [29]. Blinatumomab ist für die Behandlung der minimalen Resterkrankung ab einem Erkrankungsniveau von 10^{-3} zugelassen. Der frühzeitige Einsatz von zielgerichteten Therapien wie Blinatumomab bereits bei molekularem Erkrankungsniveau ist auch eine Strategie der GMALL, wobei der Einsatz von Blinatumomab bereits ab einem MRD-Niveau von 10^{-4} empfohlen wird. Dies schließt auch die Gabe bei molekularem Rezidiv nach Stammzelltransplantation ein. Bei der Gabe von Blinatumomab in der MRD-Situation wird keine schrittweise Dosiserhöhung durchgeführt, sondern mit der Zieldosis begonnen. Bei Auftreten von Toxizitäten ist eine Dosisreduzierung möglich. Auch bei gutem Ansprechen nach Therapie mit Blinatumomab in der MRD-Situation sollte eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation angestrebt werden. Die Indikation muss in Abhängigkeit von Patientenalter, Allgemeinzustand etc. gestellt werden. Wenn keine Stammzelltransplantation möglich ist, sollte eine Fortsetzung der Standardtherapie z.B. Erhaltungstherapie erwogen werden.

Das CD22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat **Inotuzumab Ozogamicin (Inotuzumab)** enthält das Zellgift Calicheamicin. Die Substanz wurde in der Zulassungsstudie bei einer Gruppe von Rezidivpatienten untersucht, die auch Spätrezidive beinhalteten. Zwei Drittel der Patienten wurden in erster Salvage-Situation behandelt und Patienten mit hoher peripherer Blastenzahl ($>10.000/\mu\text{l}$) wurden ausgeschlossen [25]. In einer randomisierten Studie wurde Inotuzumab mit Hochdosis-Cytarabin-basierten Chemotherapien verglichen. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Antikörpertherapie gegenüber der Standard-Chemotherapie im Hinblick auf die Rate kompletter Remission einschließlich der Remissionen mit incompletter Regeneration (CR/CRi). Für Inotuzumab wurde mit 81% eine signifikant höhere Rate von CR/CRi als für die Standardtherapie mit 29% erreicht. 78% versus 28% der Patienten mit CR/CRi erreichten bei Bestimmung mit Flow-Zytometrie einen negativen MRD-Status. Während sich das mediane Überleben (7.7 versus 6.7 Monate) nicht signifikant unterschied, erreichten Patienten nach Inotuzumab ein signifikant höheres Überleben von 23% nach 2 Jahren im Vergleich zu 10% mit der Chemotherapie. Ein höherer Anteil der Patienten nach Inotuzumab konnte einer nachfolgenden Stammzelltransplantation zugeführt werden (41% vs 11%) [25]. Die Ansprechraten waren bei Ph-negativer und Ph+ ALL vergleichbar. Die Therapie mit Inotuzumab war gegenüber der Standardtherapie z.B. im Hinblick febrile Neutropenien in einigen Aspekten besser verträglich. Als spezifische Nebenwirkung wurde das Risiko einer Venooclusive Disease (VOD, Synonym SOS sinusoidal obstructive syndrome) beschrieben, die bei 9% (\geq Grad III CTCAE) der Patienten entweder direkt nach Therapie oder nachfolgender Stammzelltransplantation beobachtet wurde, während die Inzidenz nach Standardtherapie bei 1% lag [25]. Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von VOD waren in einer studienübergreifenden Multivariat-Analyse die Konditionierung mit zwei alkylierenden Substanzen und eine erhöhte Bilirubinkonzentration vor Transplantation [30]. In der Fachinformation wird darauf verwiesen, dass vor SZT in der Regel nur zwei Zyklen Inotuzumab empfohlen werden. Weiterführende Informationen aus dem Prozess der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel sind unter [Arzneimittel-Bewertung Inotuzumab Ozogamicin](#) zusammengefasst.

Vor Therapiebeginn und auch im Intervall sollte sowohl unter Blinatumomab als auch Inotuzumab eine intrathekale Prophylaxe durchgeführt werden.

Die klinische Entscheidung für eine der beiden Substanzen muss im Fall eines Rezidivs individuell gefällt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Rezidiventitäten und Definitionen des Ansprechens sind die Zulassungsstudien im Hinblick auf die Ansprech- und Überlebensraten nicht vergleichbar. Mit beiden Substanzen wurden mediane Überlebensraten von 7.7 Monaten

erreicht und dies lässt einen weiteren Verbesserungsbedarf erkennen. Grundsätzlich wurden mit den Antikörpertherapien bessere Ergebnisse als mit der Standardtherapie erzielt und ein früher Einsatz in der ersten Rezidivtherapie bringt ebenfalls Vorteile. Die Mortalität bei nachfolgender SZT ist z. T. erheblich. Empfehlungen z.B. zur Vermeidung von Doppel-Alkylantien nach Inotuzumabtherapie und zu generellen Standards bei der Konditionierung sollten beachtet werden. Es gibt bisher keine verwertbaren Daten zum Einsatz beider Substanzen bei extramedullären Rezidiven und auch keine Hinweise zu einer Überlegenheit der Immun- und Antikörpertherapie bei Spätrezidiven. Ebenso gibt es keine ausreichenden Daten zu Frührezidiven nach Stammzelltransplantation, weil in klinischen Studien immer ein Abstand von 3-4 Monaten eingehalten wurde. Ebenso ist die Zahl der Zyklen, die appliziert werden sollen bisher nicht klar. Bei Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhalten können, sollte eine Erhaltungstherapie - auch mit konventionellen Substanzen - erwogen werden.

Weiterhin wurden vielversprechende Daten für den Einsatz gentechnisch veränderter T-Zellen berichtet. Diese sog. **Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen (CAR-T)** werden aus T-Zellen der Patienten ex-vivo hergestellt und dabei mit einem Antigen-Rezeptor gegen Oberflächen-Marker von Leukämiezellen sowie verschiedenen Signaltransduktions-Elementen versehen [31]. Erste Ergebnisse mit gegen CD19 gerichteten CAR-Ts, die überwiegend an pädiatrischen Patienten und gemischten Kollektiven von Patienten mit zytologischem Rezidiv und molekularem Rezidiv erhoben wurden, sind vielversprechend, basieren aber meist nicht auf Intent-to-Treat-Analysen. Die Ansprechraten sind daher mit den Ergebnissen der o.g. Antikörpertherapien methodisch nicht vergleichbar. Nunmehr liegen Daten einer ersten internationalen Zulassungsstudie mit CD19-gerichteten CAR-Ts bei pädiatrischen und adoleszenten ALL-Patienten (bis 25 Jahre) vor. Die CR-Rate bei den tatsächlich infundierten Patienten lag bei 83%. 21% bzw. 24% der Patienten entwickelten ein schweres Zytokin-Release-Syndrom und 21% ein neuropsychiatrisches Event vom Grad III-IV [32]. Tisagenlecleucel (CTL019) wurde für die Behandlung der rezidivierten und refraktären ALL bei Patienten mit bis 25 Jahre zugelassen. Bei erwachsenen Patienten liegen noch begrenzte Daten vor und weitere Studien sollen durchgeführt werden. Sicherlich wird diese Behandlung hoch spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben v.a. um ein adäquates Management der Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Bei **T-ALL** ist für die Rezidivtherapie das T-Zell-spezifische Purinanalogen **Nelarabin** zugelassen. Auch hier sollte der Einsatz bereits im molekularen Rezidiv oder Therapieversagen erwogen werden.

Bei **Spätrezidiven** der B- und T-Linien ALL steht als erste Therapieoption eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie zur Verfügung.

Auch **extramedulläre Rezidive** der ALL (z.B. ZNS, Hoden) werden mit intensiver systemischer Therapie gefolgt von einer SZT behandelt. Bei Patienten mit einem molekularen Rezidiv sind ebenfalls eine Salvagetherapie und eine Stammzelltransplantation indiziert. Generell gilt, dass auch in der Rezidivtherapie lange therapiefreie Intervalle vermieden werden sollten. Bei Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhalten können, sollte eine Konsolidations- und Erhaltungstherapie erwogen werden. Im Rezidiv sollte das Markerprofil für die MRD-Bestimmungen erneut etabliert werden. MRD-Kontrollen nach und unter Rezidivtherapie sind dringend zu empfehlen. Bei Transplantation nach Rezidiv liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko vor und auch nach der Transplantation sollten MRD-Kontrollen durchgeführt werden und bei MRD-Nachweis über 10^{-4} mögliche therapeutische Maßnahmen erwogen werden.

Die GMALL-Studiengruppe bietet eine Therapieempfehlung für die Durchführung der Rezidivtherapie an und steht für Beratungsanfragen zur Verfügung. Aktuelle Studien mit neuen Substanzen werden im Studienregister des Kompetenznetzes Leukämien (<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/home/>) annonciert.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Therapie älterer Patienten mit ALL

Die Remissionsraten nehmen wegen der erhöhten Induktionsmortalität mit zunehmendem Alter ab und liegen bei >65-jährigen bei 60-80% [33, 34]. Das Gesamtüberleben liegt in publizierten Studien mit mäßig intensiver, altersadaptierter Therapie bei 20-40%. Wichtig ist die Entscheidung, ob dem einzelnen Patienten aufgrund seines biologischen Alters eine mäßig intensive Chemotherapie verabreicht werden kann oder ob eine palliative Behandlung, z. B. nach dem GMALL-Protokoll für ‚Frail‘ Patienten durchgeführt werden soll. Bei Therapie mit zumindest mäßig intensiver Chemotherapie sind die Heilungschancen besser und die Frühmortalität geringer [35]. Deshalb sollten auch ältere Patienten nach prospektiven Therapiestudien bzw. aktuellen Therapieempfehlungen behandelt werden.

Für ältere Patienten mit ALL oder LBL ab dem Alter von 56 Jahren steht eine aktuelle GMALL-Therapieempfehlung zur Verfügung, die neben einer dosisreduzierten Chemotherapie molekulare Therapie (Imatinib) und Antikörpertherapie (z.B. anti-CD20) enthält. Die Empfehlung sieht ein adaptiertes Protokoll für ältere Patienten ab der Altersgrenze von 55 Jahren vor. Wesentlich ist dabei, dass in der Induktionstherapie keine Asparaginase eingesetzt wird und dass die intensive Konsolidation I durch zwei weniger toxische Zyklen mit intermediär dosiertem Methotrexat und Asparaginase sowie intermediär dosiertem Cytarabin ersetzt wird. Die SZT-Indikation wird in der Regel ausschließlich MRD-basiert gestellt und ist in dieser Altersgruppe stark vom individuellen Zustand abhängig.

Voraussetzung ist, dass auch bei älteren Patienten eine vollständige, hochwertige Initialdiagnostik durchgeführt wird. Entsprechend sollte auch engmaschig die MRD kontrolliert werden, um bei MRD-Persistenz eine Therapieumstellung durchzuführen.

Derzeit stehen an insgesamt ca. 40 Zentren in Deutschland zwei innovative Studien für ältere Patienten zur Verfügung, die Inotuzumab in Kombination mit Chemotherapie und Blinatumomab in Sequenz mit dosisreduzierter Chemotherapie untersuchen.

Für Patienten, bei denen aufgrund von Komorbiditäten auch eine mäßig intensive Chemotherapie nicht möglich ist, kann eine Behandlung nach der GMALL-Therapieempfehlung für Frail-Patienten erfolgen. Bei alten Patienten mit Ph+ ALL kann häufig auch mit einer Imatinib-, Dasatinib- oder Nilotinib-Monotherapie bei guter Lebensqualität eine länger anhaltende Remission erreicht werden. Bei Therapieversagen kann eine Umstellung auf Dasatinib passager erfolgreich sein. Hierzu sollte zuvor eine Untersuchung auf mögliche Mutationen der BCR-ABL Kinasedomäne erfolgen, da diese entscheidend die Ansprechwahrscheinlichkeit beeinflussen.

6.3.2 Therapie lymphoblastischer Lymphome

Lymphoblastische Lymphome entsprechen in ihrem Phänotyp der ALL, weisen allerdings einen Knochenmarkbefall unter 25% auf. LBL können sehr erfolgreich mit adaptierten Schemata für die ALL behandelt werden [36]. Die Therapie ist in die aktuellen Protokolle und Empfehlungen für die ALL integriert und beinhaltet in der Regel keine Erhaltungstherapie. Bei lymphoblastischen Lymphomen und generell bei extramedullären Befällen der ALL, hat die Remissionskontrolle mittels Bildgebung eine zentrale Bedeutung. Wenn spätestens nach Konsolidation I keine komplette Remission erreicht ist, sollten Restbefunde (CRu oder PR) mittels einer PET-Untersuchung evaluiert werden.

6.3.3 Therapie der reifzelligen B-ALL

Die reifzellige B-ALL wird nach der neuen WHO-Klassifikation der Gruppe der Burkitt-Leukämien/Lymphome zugeordnet. Sie zeigt eine rasche Progredienz und häufig große Tumormasse mit erhöhter Inzidenz von ZNS- (12%) und Organbefall (34%) [37]. Die Therapieergebnisse wurden mit Therapieschemata aus der Pädiatrie, mit rascher Abfolge kurzer, intensiver Chemotherapieblöcke deutlich verbessert; wesentliche Elemente sind Hochdosis-Methotrexat und fraktioniertes Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid. Die Therapiedauer beträgt nur 21 Wochen. Seit kurzem wird in der Therapie der B-ALL und Burkitt-Lymphome der monoklonale Antikörper gegen CD20 eingesetzt. In 80-90% der Fälle weisen diese Leukämien/Lymphome eine CD20-Expression auf. Die Gabe von Rituximab vor den Chemotherapiezyklen hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse geführt [37].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Auch nach Ende der Therapie können weiterhin bis zu 5 Jahre nach Erstdiagnose Rezidive auftreten. Danach nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab. Weitere regelmäßige Blutbild- und Knochenmarkkontrollen sind daher erforderlich. MRD-Untersuchungen sollten im ersten Jahr nach Ende der Erhaltungstherapie noch 3-monatlich, im folgenden Jahr halbjährlich durchgeführt werden, um ggf. auftretende molekulare Rezidive zu detektieren. Bei BCR-ABL-positiver ALL sollte die MRD-Kontrolle mittels Immunglobulin-PCR und quantitativer BCR-ABL-Bestimmung. Die MRD-Kontrollen nach Rezidivtherapie und/oder Stammzelltransplantation erfolgen häufiger.

Kontrolluntersuchungen dienen auch der Erfassung von Spätfolgen der Therapie. Dabei kann es sich um aseptische Knochennekrosen nach Kortison, MDS, Zweitmalignome, z. B. Entwicklung einer AML, Infertilität, hormonelle Störungen, psychische Erkrankungen etc. handeln. Osteonekrosen treten gehäuft bei jüngeren Erwachsenen auf und bei unspezifischen Symptomen sollte dieses Krankheitsbild in Betracht gezogen werden. Die Indikation für MRT-Kontrollen symptomatischer oder häufig betroffener Gelenke sollte großzügig gestellt werden.

Die Indikation zur Durchführung entsprechender Untersuchungen bei Verdacht auf Spätfolgen orientiert sich an dem individuellen Beschwerdebild des Patienten. Die überwiegende Zahl der ALL-Patienten in Langzeitremission ist jedoch als geheilt anzusehen und leidet unter keinen Spätkomplikationen.

9 Literatur

1. Gökbuget N. Treatment recommendation of the European working group for adult ALL: 1st Edition - Bremen: UNI-MED , 2011; 2011.
2. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG et al.: PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 51:296-307, 2019 [DOI:10.1038/s41588-018-0315-5](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0315-5)
3. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A: Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 125):3996-4009, 2015. [DOI:10.1182/blood-2015-03-580027](https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-580027)
4. van der Velden, Cazzaniga G, Schrauder A et al.: Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 21:604-611, 2007. [DOI:10.1038/sj.leu.2404586](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404586)

5. Brüggemann M, Schrauder A, Raff Tet al.: Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September. *Leukemia* 24:521-535, 2008. DOI:10.1038/leu.2009.268
6. Gökbuget N, Kneba M, Raff Tet al.: Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 120:1868-1876, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-09-377713
7. WHO Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues" International Agency for Research of Cancer , Revised 4th Edition, Lyon, 2017. 2017.
8. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V et al.: Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 123:3739-3749, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-01-547695
9. Roberts KG: The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol* 30:212-221, 2017. DOI:10.1016/j.beha.2017.07.003
10. Herold T, Schneider S, Metzeler et al.: Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* 102:130-138, 2017. DOI:10.3324/haematol.2015.136366
11. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D et al.: High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol* 35:394-401, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.69.0073
12. Tanasi I, Ba I, Sirvent N, Braun Tet al.: Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in Ph-like acute lymphoblastic leukemia harboring ABL-class rearrangements. *Blood* 134:1351-1355, 2019. DOI:10.1182/blood.2019001244
13. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al.: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27(suppl 5):v69-v82, 2016. DOI:10.1093/annonc/mdw025
14. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J.: Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:503-517, 2014. DOI:10.1097/MPH.0000000000000206
15. Gökbuget N, Hoelzer D. HSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, editors. *The EBMT Handbook: Haematopoietic Stem Cell Transplantation* 52008. p. 373-387.
16. Giebel S, Marks DI, Boissel Net al.: Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 54:798-809, 2019. DOI:10.1038/s41409-018-0373-4
17. Ravandi F: How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 133:130-136, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-08-832105
18. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al.: Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 125:3711-3719, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-02-627935
19. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W et al.: Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 27:1254-1262, 2013. DOI:10.1038/leu.2012.352

20. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H et al.: Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 109:2068-2076, 2007. DOI:[10.1002/cncr.22631](https://doi.org/10.1002/cncr.22631)
21. Rousselot P, Coude MM, Gökbuget N et al.: Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 128:774-782, 2016. DOI:[10.1182/blood-2016-02-700153](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700153)
22. Fielding AK, Richards SM, Chopra Ret al.: Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 109:944-950, 2007. DOI:[10.1182/blood-2006-05-018192](https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192)
23. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al.: Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 120:2032-2041, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-12-399287](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287)
24. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM et al.: International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101:1524-1533, 2016. DOI:[10.3324/haematol.2016.144311](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311)
25. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al.: Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375:740-753, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa1509277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277)
26. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC et al.: Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies. *Cancer* 122:2178-2185, 2016. DOI:[10.1002/cncr.30031](https://doi.org/10.1002/cncr.30031)
27. Dombret H, Topp MS, Schuh AC et al.: Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 60:2214-2222, 2019. DOI:[10.1080/10428194.2019.1576872](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1576872)
28. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 35:1795-1802, 2017. DOI:[10.1200/JCO.2016.69.3531](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531)
29. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al.: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 131:1522-1531, 2018. DOI:[10.1182/blood-2017-08-798322](https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322)
30. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS et al.: Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol* 4:e387-e98, 2017. DOI:[10.1016/S2352-3026\(17\)30103-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30103-5)
31. Majzner RG, Mackall CL: Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med* 25:1341-1355, 2019. DOI:[10.1038/s41591-019-0564-6](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0564-6)
32. Brudno JN, Kochenderfer JN: Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 34:45-55, 2019. DOI:[10.1016/j.blre.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002)
33. Gökbuget N: Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016: 573-579, 2016. DOI:[10.1182/asheducation-2016.1.573](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.573)
34. Gökbuget N: Treatment of Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs Aging* 35:11-26, 2018. DOI:[10.1007/s40266-017-0503-5](https://doi.org/10.1007/s40266-017-0503-5)
35. Juliusson G: Most 70- to 79-year-old patients with acute myeloid leukemia do benefit from intensive treatment. *Blood* 117:3473-3474, 2011. DOI:[10.1182/blood-2010-11-321737](https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-321737)

36. Hoelzer D, Gökbuget N, Digel W et al.: Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 99:4379-4385, 2002. DOI:10.1182/blood-2002-01-0110
37. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al.: Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood 124:3870-3879, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-03-563627

10 Aktive Studien

10.1 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Deutschland

Bei seltenen Erkrankungen wie der ALL ist der einzige Weg der Therapieoptimierung die Kombination von Versorgung und klinischer Forschung in Therapieoptimierungsstudien. In Deutschland wird die Mehrzahl der erwachsenen ALL-Patienten in klinischen Studien oder nach Therapieempfehlungen behandelt, die von der deutschen multizentrischen Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen (GMALL) durchgeführt werden. In ganz Deutschland nehmen mehr als 140 Kliniken an dieser weltweit größten Studiengruppe teil. Die Studien beinhalten zahlreiche innovative Ansätze in der Therapie einschließlich neuer Medikamente, mit einem besonderen Schwerpunkt auf der Entwicklung risikoadaptierter, individualisierter Therapien. In der letzten Studie 07/2003 konnte erstmalig bei der ALL des Erwachsenen (< 55 Jahre) eine Überlebensrate über 60% erreicht werden. Dazu kommen zwei innovative Studien mit Immun- bzw. Antikörper-basierter Therapie bei neu diagnostizierten älteren Patienten mit Ph/BCR-ABL-negativer ALL.

Aktuell sollten alle erwachsenen ALL-Patienten zunächst über das GMALL-Register registriert werden. Dies beinhaltet auch die Einsendung von Biomaterial. Wenn die Einschlusskriterien für eine klinische Studie erfüllt sind, kann im Anschluss ein Studieneinschluss erfolgen. Wenn kein Studieneinschluss möglich ist, sollten Patienten analog zu den GMALL-Empfehlungen behandelt und dokumentiert werden. Durch die Registererfassung können flächendeckend alle Patienten auch im Hinblick auf das Langzeitergebnis weiterverfolgt werden.

Eine Übersicht über die Therapiestudien und Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe ist aktuell über das Kompetenznetz „akute und chronische Leukämien“ abrufbar (<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/home/>). Hier werden die Ein- und Ausschlusskriterien, die Therapieprotokolle und die Adressen der Studienzentralen aufgeführt.

10.2 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Österreich

Österreichweit werden diese Therapiestudien und die Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe an den meisten Zentren bereits seit Jahren umgesetzt und mitgetragen.

Momentan befindet sich eine eigenständige Österreichische Studiengruppe für ALL in Aufbau.

Ausserdem wird das österreichische Register (AGMT-ALL-Register) mit Erfassung von diagnostischen als auch therapeutischen Daten von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie bzw. von hochaggressiven Lymphomen wie vom Burkitt- oder vom T-lymphoblastischen Typ gerade aktualisiert. Die hochspezifische MRD-Diagnostik (PCR), wie sie in Deutschland etabliert wurde, steht ebenfalls in Österreich zur Verfügung, so dass die vorgesehenen Prognosefaktoren auch hierorts in die Therapieentscheidungen miteinfließen können. Die MRD-Diagnostik als auch die Diagnostik aus der spinalen Flüssigkeit (Liquor) mittels Flowzytometrie befindet sich derzeit im Aufbau.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die enge Kooperation mit der GMALL-Studiengruppe und der bereits langjährigen Erfahrung alle oben erwähnten Therapien als auch deren Diagnostik in Österreich zur Verfügung stehen und somit an unsere Patienten weitergegeben werden können.

10.3 Laufende Studien und Therapiedurchführung in der Schweiz

In der Schweiz nehmen alle Zentren, welche akute lymphatische Leukämien behandeln, an den Protokollen der Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia GRAALL Intergroup (LALA-GOELAMS-SAKK) teil. Das Protokoll GRAALL-2014 enthält 3 Substudien: GRAALL-2014/B (Ph-negative B-ALL), GRAALL-2014/T (T-ALL) und GRAAPH-2014 (Ph+ ALL). Es handelt sich um ‚pediatric-inspired‘ Protokolle, die durch eine neue Risiko- und Alters-adaptierte Therapie zu einer Behandlungsverbesserung führen sollen. Bei Standardrisiko Patienten soll gezeigt werden, dass der DFS in CR1 es erlaubt auf eine allogene Stammzelltransplantation zu verzichten. Bei Patienten mit Hochrisiko ALL soll in entsprechenden Phase II Substudien die frühe Integration neuerer Medikamente in die bestehende Standardtherapie (Nelarabin bei der T-ALL (ATRIALL substudy) und Blinatumomab bei der B-ALL (QUEST substudy) geprüft werden. Allen ‚very high risk‘ Patienten, gestützt auf den MRD Verlauf, wird eine allogene Stammzelltransplantation (Geschwister oder 10/10 unverwandt) angeboten.

Kontaktdaten

Deutschland

GMALL-Studienzentrale
Dr. med. N. Gökbüget
Klinikum der J.W.Goethe Universität
Medizinische Klinik II
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
Email: goekbuget@em.uni-frankfurt.de

Österreich

Medizinische Universität Wien
Innere Medizin I/Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Univ. Prof. Dr. Ulrich Jäger
Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Alexander W. Hauswirth
Währinger Gürtel 18-20
AT-1090 Wien
Email: ulrich.jaeger@meduniwien.ac.at
alexander.hauswirth@meduniwien.ac.at

Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie gemeinnützige GmbH
Nußdorferplatz 8
AT-1190 Wien

Klinisch-wissenschaftlicher Geschäftsführer der AGMT gemeinnützigen GmbH:
Prim. Univ. Prof. Dr. Richard Greil
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum der PMU
Landeskliniken Salzburg
Müllner Hauptstraße 48
AT-5020 Salzburg

Schweiz

PD Dr méd. Yves Chalandon
Hôpital Universitaire de Genève
Service d'Hématologie
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4
1211 Genève 14
Tel. : +41 22 372 98 70
Fax.: +41 22 372 72 88
Email:yves.chalandon@hcuge.ch

15 Links

Kompetenznetz Leukämie - Deutsches Leukämie-Studienregister: Akute Lymphatische Leukämie

<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studienregister/>

16 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Nicola Gökbuget

Johann Wolfgang Goethe-Universität
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie und Onkologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
goekbuget@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie und Onkologie
Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel
Claudia.Baldus@uksh.de

Prof. Dr. med. Monika Brüggemann

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie und Onkologie
Langer Segen 8-10
24105 Kiel
m.brueggemann@med2.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Alexander W. Hauswirth

Medizinische Universität Wien
Innere Medizin I/Abteilung f.
Hämatologie u. Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
alexander.hauswirth@meduniwien.ac.at

PD Dr. Urs Schanz

Universitätsspital Zürich
Klinik für Hämatologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
urs.schanz@usz.ch

Prof. Dr. med. Matthias Stelljes

Medizinische Klinik A /
Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 9a
48149 Münster
Matthias.Stelljes@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Max Topp

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbachstr. 6
97080 Würzburg
topp_m@ukw.de

17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/Fonds	Patent / Urheberrecht/Lizenz	Honorare Vorträge	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI ¹
Baldus, Claudia	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	-	-	-	-	Novartis	-	-
Brügge- mann, Monika	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	Amgen, Incyte, Roche	-	-	Amgen, Janssen, Pfizer, Roche	Affimed, Amgen, Regeneron, Roche	Amgen, Janssen (Reisekosten)	
Gökbuget, Nicola	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt	Amgen, Celgene Incyte, Jazz, Novartis, Pfizer, Servier, Morphosys		-	Amgen, Incyte, Jazz, Novartis, Pfizer, Servier	Amgen, Incyte, Jazz, Novartis, Pfizer, Servier		
Hauswirth, Alexander	Med. Universität Wien	-	-	-	Amgen, Jazz, Pfizer	-	-	-
Schanz, Urs	Universitäts-Spital Zürich	-	-	-	Novartis Incyte Pfizer Neovii	-	-	-
Stelljes, Matthias	Universitätsklinikum Münster	Pfizer, Amgen, JAZZ, Novartis	-	-	Pfizer, Amgen, JAZZ, medac, Incyte, Novartis	Pfizer	Celgen, Neovii (Reisekosten)	-
Topp, Max	Universitätsklinikum Würzburg	Amgen, Jazz, Kite, Novartis, Regeneron, Roche	-	-	Amgen, Roche	Amgen, Jazz, Kite, Novartis, Regeneron, Roche	-	-

Legende:

¹ COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt;

² – kein Interessenkonflikt