

Diplomarbeit

Neue Aspekte der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen mit besonderem Fokus auf die akute B-Zell-Leukämie

Literaturreview

eingereicht von

Weilguny Ferdinand

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Allgemeine Pädiatrie/ LKH-
Universitätsklinikum Graz**

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gallistl, Siegfried

Graz, Mai 2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.05.2018

Weilguny Ferdinand eh.

Inhaltsverzeichnis

Glossar/Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Ätiologie.....	2
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Klinische Manifestationen und Symptome	6
1.3.1 Hepatosplenomegalie	6
1.3.2 Lymphadenopathie	6
1.3.3 Muskuloskelettale Schmerzen	6
1.3.4 Kopfschmerz	7
1.3.5 Testikuläre Beteiligung.....	7
1.3.6 Mediastinale Raumforderung	7
1.3.7 Veränderungen im peripheren Blut	8
1.3.8 Differentialdiagnosen	8
2 Pathologische Einteilungen	10
2.1 Morphologie.....	10
2.1.1 FAB-System.....	11
2.1.2 Immunophänotypisierung.....	13
2.1.3 Zytogenetische Einteilung	14
3 Risikogruppen-Stratifikation.....	16
4 Therapie	18
4.1 Induktionstherapie	18

4.1.1	t(9;22)/BCR-ABL1 negative ALL	18
4.1.2	t(9;22)/BCR-ABL1 positive ALL	19
4.1.3	Patienten mit Trisomie 21	19
4.1.4	Asparaginase Inaktivierung	20
4.2	Nebenwirkungen der Tumorbehandlung	20
4.2.1	Tumor-Lyse-Syndrom	21
4.2.2	Thrombose	22
4.2.3	Osteonekrose	22
4.2.4	Blutungen	22
4.2.5	Infektionen	23
4.2.6	Induktionsversagen.....	23
4.3	ZNS-präventive Therapie	24
4.4	Post-Remissions-Therapie	25
4.4.1	Festigungstherapie (Consolidation)	26
4.4.2	Intensivierungstherapie.....	27
4.4.3	Leukämische Rückfälle.....	27
4.4.4	Allogene Hämatopoetische Stammzell-Transplantation (HSCT)	29
4.5	Erhaltungstherapie	30
4.5.1	Immunisierungen	33
5	Blinatumomab	34
5.1	Zytokine-Release-Syndrome (CRS).....	34
5.1.1	Behandlungsbedingte Nebenwirkungen	35
5.2	Ergebnisse	35
5.2.1	Kosteneffektivität	37
5.3	Diskussion.....	37
6	CAR-T-Zell-CD19-Therapie.....	39
6.1	Methoden	40

6.2	Ergebnisse	42
6.2.1	Dosierung	42
6.2.2	Wirksamkeit	43
6.2.3	Tisagenlecleucel Expansion und Persistenz	45
6.2.4	B-Zell-Aplasie.....	46
6.2.5	Zytokine Antwort	46
6.2.6	Risiken der Therapie	46
6.3	Diskussion	49
7	Literaturverzeichnis	52

Glossar/Abkürzungsverzeichnis

ALL: Akute lymphatische Leukämie

AML: Akute myeloische Leukämie

CD: Cluster of Differentiation

CRS: Cytokine-Release-Syndrom

DS-ALL: Down-Syndrom assoziierte akute lymphatische Leukämie

EFS: Event-Free-Survival

G-CSF: Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor

GVHD: Graft-Vs-Host-Disease

HL: Hodgkin-Lymphom

HLA: Human-Leukocyte-Antigen

HSCT: Hämatopoetische Stamm-Zell-Transplantation

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

MRD: Minimal-Residual-Disease

MRT: Magnetresonanztomographie

NEJM: *New England Journal of Medicine*

NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

OS: Overall-Survival

PCR: Polymerase-Kettenreaktion

Ph: Philadelphia-Chromosom

PTT: Prothrombin-Zeit

QALYs: Quality-Adjusted-Lifeyears

TLS: Tumor-Lyse-Syndrom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorentitäten 0 bis 14 Jahre(11).....	3
Abbildung 2: Tumorentitäten von 15-19 Jahre(13)	4
Abbildung 3: Lymphoblasten im peripheren Blutausstrich(16).....	10
Abbildung 4: FAB-L1(17)	11
Abbildung 5: FAB-L2(17)	12
Abbildung 6: FAB-L3(17)	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Kindes- und Jugendalter, Österreich 2002-2012 (in absoluten Zahlen) (14).....	5
Tabelle 2: Klinische Risikoeinschätzung und Therapieempfehlungen(10,46)	31

Zusammenfassung

Hintergrund

Die akute lymphatische Leukämie ist die häufigste maligne Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter und macht fast 30% aller Tumore bei Kindern aus. Im Allgemeinen hat sich die Therapie dieser Erkrankung in den letzten 30 Jahren deutlich verbessert, sodass man heute bis zu 90% aller PatientInnen heilen kann. Viele neue Therapieansätze, wie zum Beispiel die CAR-T-Zell- Therapie kommen heutzutage schon zum Einsatz. Dabei werden körpereigene T-Lymphozyten entnommen, in vitro modifiziert und gegen CD19+ B-Lymphozyten sensibilisiert. Nach diesem Prozess werden die modifizierten Zellen wieder den PatientInnen reinfundiert. Diese zählt zu den neuartigsten und vielversprechendsten Therapien für hartnäckige Formen der ALL. Dabei sollte man nicht außer Acht lassen, dass sich die Kosten derzeit auf etwa 475.000\$ belaufen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Risikoabwägung. Sehr aggressive/effektive Tumorthérapien haben häufig auch schwerwiegende behandlungsbedingte Nebenwirkungen. Das Ziel meiner Arbeit lag darin, die aktuellsten Studienergebnisse mit den derzeitigen Therapieformen vorzustellen, diese hinsichtlich Effektivität und Risiko zu vergleichen und so einen guten Überblick zu schaffen.(1,2)

Methoden

In dieser Literaturrecherche wurde zunächst darauf geachtet, Literatur der letzten zehn Jahre zu verwenden und auf ihre Relevanz und Aussagekraft zu überprüfen. Dabei wurde besonders darauf geachtet, erschienene Literatur bis inklusive April 2018, miteinzubeziehen. Aufgrund der zahlreichen Publikationen in diesem Zeitraum, wurde besonderes Augenmerk auf die Literatur der letzten fünf Jahre gelegt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse beziehen sich hauptsächlich auf das Vorkommen von behandlungsbedingten Nebenwirkungen, das Ansprechen auf die Therapie und die Überlebensraten der PatientInnen im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund der Ergebnisse können unterschiedliche Schlüsse hinsichtlich Effektivität und Risikoabwägung gezogen werden.

Blinatumomab, ein weiterer neuer monoklonaler Antikörper gegen CD19+ und CD3+ Zellen, zeigte bei Erwachsenen mit B-Zell-ALL bereits sehr gute Ergebnisse. PatientInnen mit einer therapierefraktären oder rückfälligen Form dieser Erkrankung wurden zusätzlich mit Blinatumomab therapiert und mit PatientInnen unter Standardpolychemotherapie verglichen. Das Overall-Survival (OS) war mit 7,7 Monaten verglichen zu vier Monaten unter Polychemotherapie deutlich erhöht. Weiters imponierte das Event-Free-Survival (EFS) sechs Monaten nach der Induktion mit einem Anteil von 31% der behandelten PatientInnen, verglichen zu 14% in der Vergleichsgruppe mit der Standardtherapie.(3)

Die CAR-T-CD19-Zell-Therapie zeigte ebenfalls positive Therapieergebnisse. 75 PatientInnen mit therapierefraktärer oder rückfälligen ALL wurden in Studie I therapiert. Die Gesamtremissionsrate innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate lag bei 81% mit einem EFS nach sechs Monaten von 73% und nach zwölf Monaten von 50%. Das OS lag nach sechs Monaten bei 90% und nach einem Jahr bei 76%.(4) Studie II hingegen zeigte deutlich schlechtere Ergebnisse in Bezug auf das OS (51,6% nach zehn Monaten) als Studie I. Die Hauptziele dieser Studie lagen in der Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis und der Toxizität der Behandlung. Die maximale Dosis wurde mit $1,0 \cdot 10^6$ CAR-T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht festgelegt.(5)

Abstract

Background

The acute lymphoblastic leukemia is the most common cancer in children and adolescent age with approximately 30% of all malignancies. Generally, the treatment of this special cancer has been highly improved over the last 30 years. Today, nearly 90% of all patients can be cured. Lots of new methods of treatment, for example the CAR-T-cell therapy, can be used nowadays. The CAR-T-therapies are made of removed T-cells from the patient. After that process the cells get genetically modified to respond to certain targets of CD19+ B-cells, which are expressed by tumor cells. Through this modification, the cells are able to affect tumor cells after the reinfusion back to the patient's body. This treatment is one of the most promising therapies for children and adolescent with relapsed or refractory B-cell ALL. The costs for a single infusion of CAR-T-cells currently amount to 475.000\$. A special point of care should be lying on the assessment of potential risks of these various therapies. Very aggressive and effective therapies can often lead to severe adverse events. The aim of this review is to give an overview of the most recent studies related to the therapy of ALL and their comparison regarding the aspects of effectiveness and risk factors. As a consequence, this work shall give the reader a good roundup of ALL treatment of children and juveniles.(1,2)

Method

Throughout this literature review, publications of the last 10 years were sighted and checked according to their validity and relevance. Special focus was placed on literature which appeared until April 2018. Due to the high number of eligible results, this review concentrated largely on publications of the last 5 years.

Results

The results mainly relate to the appearance of adverse events, the response of treatment and the survival rates of children and juveniles. Different conclusions can be derived regarding efficacy and risk assignment.

Blinatumomab is a new monoclonal antibody against CD19+ and CD3+ cells, which already showed good results in the treatment of B-cell ALL in adults. Patients with

relapsed or refractory ALL were additionally treated with Blinatumomab and compared to patients treated with standard-polychemotherapy. The overall-survival was 7.7 months in the Blinatumomab-group compared to 4.0 months in the standard-group. Another impressive benefit related to the event-free-survival (EFS) showed 31% in the blinatumomab-group compared to 14% in the standard-group after six months post infusion.(3)

The CAR-T-CD19-therapy also showed some overwhelming therapy results. 75 patients with relapsed or refractory B-cell ALL had been treated in study I. The overall remission rate within three months of therapy was 81%. The EFS after six months was 73% and 50% after twelve months. The OS after six months was 90% and 76% after twelve months.(4) On the contrary, study II did not confirm that effective results were related to the OS (51.6% after ten months). The primary targets of study II focused on the evaluation of the maximum tolerated dose as well on the toxicity. The maximum tolerated dose was defined with $1.0 \cdot 10^6$ CAR-T-cells per kilogram of body weight.(5)

1. Einleitung

Zum besseren Verständnis dieser Arbeit war es mir wichtig, zunächst auf die Grundlagen der akuten lymphatischen Leukämie einzugehen. Vor allem die Häufigkeit der Erkrankung sowie die schnelle Entwicklung von neuen Therapiemöglichkeiten machten dieses Thema für mich besonders interessant. Zahlreiche neue Medikamente, welche gezielt die leukämischen Zellen bekämpfen, kommen laufend auf den Markt. Viele neue Substanzen und Substanzklassen befinden sich noch in der Studienphase, zeigen aber jetzt schon sehr vielversprechende Ergebnisse.(6)

Im Allgemeinen gibt es drei verschiedene Formen der Leukämie im Kindes- und Jugendalter: die akute myeloische (AML), akute lymphatische (ALL) und die chronisch myeloische Leukämie (CML). Die seltenste dieser drei Formen ist die CML (2-3%), die häufigste die ALL (80%). Die chronisch lymphatische Leukämie kommt im Kindes- und Jugendalter praktisch nicht vor und spielt deswegen keine Rolle. Im Großen und Ganzen sind Mädchen seltener betroffen als Jungen. Männliche Patienten haben generell eine schlechtere Prognose in Bezug auf ALL.(6)

Bei der ALL und der AML konnten bis heute eine Reihe von tumorgenetischen Veränderungen als mögliche Ursache der Erkrankungen identifiziert werden. Bei der CML liegt die Ursache monogenetisch als Fusions-Gen BCR-ABL1 vor. Bei weniger als 5% der Kinder mit ALL können genetische Prädispositionen festgestellt werden.(6)

Heutzutage können bis zu 90% der Kinder von dieser malignen Erkrankung geheilt werden. Die Behandlungsschemata sind jedoch von PatientIn zu PatientIn sehr unterschiedlich. Daher ist die individuelle Expertise und Erfahrung der behandelnden ÄrztInnen von größter Bedeutung. Hartnäckige Formen benötigen oft sehr aggressive Therapien, wodurch es leider immer häufiger zu unerwünschten Nebeneffekten der Behandlung wie, Infektionen, Blutungen und weitere lebensbedrohliche Zustandsbilder, kommt. bringen die PatientInnen nach wie vor an ihre Grenzen.(7)

Nach erfolgreicher Heilung von an ALL erkrankten Kindern ist bei diesen mit einer weiteren Lebenserwartung von zusätzlichen 60 bis 80 Jahren zu rechnen.(8)

1.1. Ätiologie

Eine eindeutige Ursache für die Entstehung der ALL bei Kindern konnte bis jetzt noch nicht gefunden werden. Jedoch konnten prädisponierende Faktoren gefunden werden, wie zum Beispiel:(9)

- Störungen des Immunsystems
- Chromosomale Störungen (Punktmutationen) oder
- Umwelteinflüsse

Radioaktive Strahlung hat außerdem eine starke leukämogene Wirkung, was die nuklearen Katastrophen in Hiroshima und Nagasaki belegen. RadiologInnen weisen ebenfalls eine höhere Leukämierate aufgrund der erhöhten Strahlenexposition auf.(9)

1.2. Epidemiologie

Der Altersgipfel im Kleinkindesalter liegt im Zeitraum zwischen drei und fünf Jahren. 98% aller Leukämien im Kindesalter sind akut. Jungen erkranken im Verhältnis 20% häufiger als Mädchen. Die Inzidenz liegt bei 3,5 von 100.000 Kindern unter 15 Jahren, die jährliche Erkrankungen in Deutschland liegen bei 650 Kindern. Kinder, die an Trisomie 21 leiden, weisen deutlich erhöhte Leukämieerkrankungsraten auf. Dies gilt sowohl für die ALL als auch für die AML. Die akute lymphatische Leukämie ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern, sie machten ungefähr 30% aller malignen Tumorerkrankungen aus. Im Vergleich zur AML ist die ALL fünf Mal häufiger.(1,7,9)

Die Überlebensrate für die ALL ist im Vergleich zu den 1980er Jahren deutlich gestiegen. Die derzeitige geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei über 85%. Die Wahrscheinlichkeit für Niedrig-Risikogruppen in den nächsten fünf Jahren rückfallfrei zu bleiben, liegt bei 93%. Diese deutliche Verbesserung ist zum größten Teil auf die Behandlung einer Vielzahl von erkrankten Kindern mittels standardisierten Studienprotokollen zurückzuführen. Ungefähr 75% bis 80% der

Kinder mit neu diagnostizierter ALL sind in klinische Studien eingebunden. Die Ziele dieser Studien sind unter anderem die Verbesserung des Outcomes und die Minimierung der akuten Toxizität der Behandlung, sowie das Auftreten von ungünstigen Späteffekten.(1,10)

Abbildung 1: Tumorentitäten 1. bis 14. Lebensjahr, Statistik Austria(11)

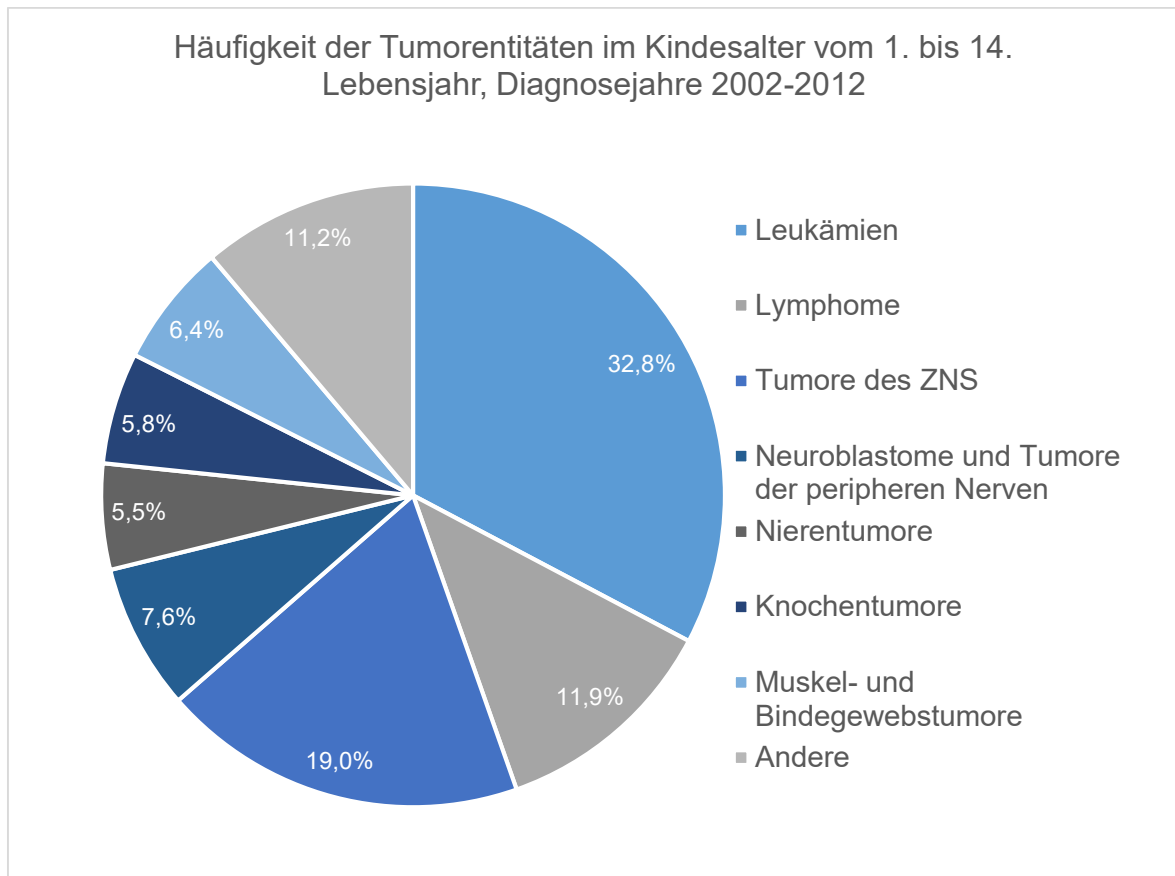


Abbildung 1 zeigt die Häufigkeit der Tumorentitäten im Kindesalter innerhalb der ersten 14 Lebensjahre für die Diagnosejahre 2002 bis 2012. Dabei ist deutlich zu erkennen, dass Leukämien im Kindesalter auch in Österreich den größten Teil der Tumorerkrankungen ausmachen. Gemeinsam mit ZNS-Tumoren und Lymphomen machen sie über zwei Drittel der Tumore in Österreich in den ersten 14 Lebensjahren aus.(12)

Abbildung 2: Tumorentitäten von 15. bis 19. Lebensjahr, Statistik Austria (13)

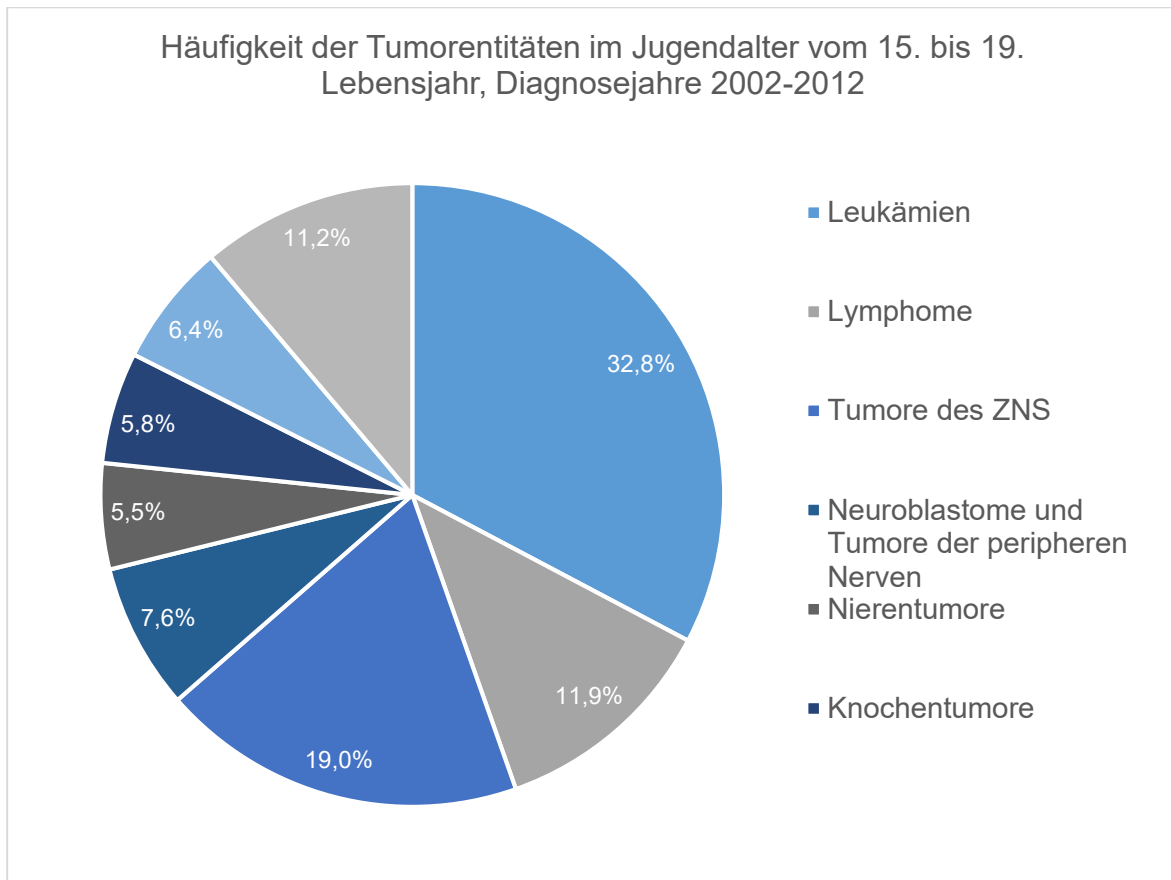


Abbildung 2 zeigt die häufigsten Tumorentitäten bei Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 19 Jahren in Österreich. Retinoblastome wurden in dieser Grafik nicht mehr berücksichtigt. Es ist ein deutlicher Rückgang an Leukämien im Vergleich zu jüngeren Altersklassen zu erkennen. In dieser Altersgruppe sind Lymphome die häufigste Tumorentität, gefolgt von Leukämien und Knochentumoren.(13)

Tabelle 1: Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Kindes- und Jugendalter, Österreich 2002-2012 (in absoluten Zahlen), Statistik Austria(14)

Krebslokalisation	0-14 Jahre	0-17 Jahre	0-19 Jahre
Alle Malignome	2.033	2.683	3.183
Leukämien	666	775	834
ALL	532	598	629
AML	87	117	129
Lymphome	241	414	529
HL	85	204	274
NHL	96	138	171
Burkitt-Lymphome	44	52	57
ZNS-Tumore	386	466	491
Ependymome und Plexus-Chorideus Tumore	44	52	53
Astrozytome	132	161	173
Intrakranielle und intraspinale embryonale Tumore	102	116	122
Neuroblastome und Tumore der peripheren Nerven	154	158	159
Neuroblastome und Ganglioneuroblastome	151	153	154

Tabelle 1 zeigt die absoluten Zahlen zur Verteilung der häufigsten Tumorneuerkrankungen im Kindes- und Jugendalter zwischen 0 und 14 und 17 sowie 0 und 19 Jahren in Österreich.

1.3. Klinische Manifestationen und Symptome

Die häufigsten Frühzeichen der ALL sind unspezifisch und schwer zu differenzieren. Die Symptomatik entwickelt sich meist innerhalb von wenigen Wochen. Häufig werden die Symptome als selbstlimitierende Kinderkrankheiten fehldiagnostiziert. Mehr als die Hälfte der Kinder mit ALL hatte mindestens eines der fünf folgenden Symptome: palpable Leber/Milz, Blässe, Fieber oder vermehrt Hämatome (Schleimhautblutungen, Epistaxis). Bei einer unerklärlichen Persistenz eines oder mehrerer dieser Symptome sollte immer an ein mögliches malignes Geschehen gedacht werden.(1,7)

1.3.1. Hepatosplenomegalie

Hepatomegalie (64%) und Splenomegalie (61%) sind die häufigsten klinischen Auffälligkeiten bei Kindern mit Leukämie. Diese manifestieren sich oft als Symptome von Anorexie, Gewichtsverlust, abdominellen Schmerzen oder Dehnung. Häufig imponiert ein palpabler abdomineller Tumor, welcher von Familienmitgliedern oder den PatientInnen selbst bemerkt wird. Bei über 50% der Kinder mit ALL sind Leber und Milz tastbar, Blässe und/oder Fieber vorhanden.(1,15)

1.3.2. Lymphadenopathie

Fast die Hälfte aller Kinder mit ALL weisen vergrößerte Lymphknoten auf, was ein Hinweis auf eine mögliche extramedulläre Streuung von leukämischen Zellen sein kann. Generell gilt ein Lymphknoten (LK) der über 10 Millimeter im größten Durchmesser misst als vergrößert. Sonderformen bilden epitrochleare, inguinale und zervikale Lymphknoten, die bei Durchmessern über 5 mm (epitrochlear), 15 mm (inguinal) bzw. 20 mm (zervikal) ebenfalls als vergrößert gelten. Maligne Lymphknoten sind für gewöhnlich elastisch, solide und matt. Eine persistierende oder progressive Lymphadenopathie, welche nicht auf Antibiotika reagiert, sollte prinzipiell immer weiter abgeklärt werden.(1)

1.3.3. Muskuloskelettale Schmerzen

Da Muskel- und Knochenschmerzen bei Kindern und Jugendlichen sehr häufig vorkommen, kann dies durchaus fehlinterpretiert werden und in weiterer Folge ein

Hinweis auf das Vorliegen einer akuten lymphatischen Leukämie sein. Die Häufigkeit bei akuten Leukämien liegt im Bereich von 21% bis 38%. Bei Kindern mit persistierenden Knochenschmerzen oder mit Veränderung im peripheren Blut, sollte eine Knochenmarksbiopsie in Betracht gezogen werden.(1)

Am häufigsten betroffen sind die langen Röhrenknochen. Die Ursache des Schmerzes liegt an einer leukämischen Beteiligung des Periosts. Eine weitere Folge kann eine aseptische Osteonekrose aufgrund einer Infiltration von malignen Zellen ins Knochenmark sein. Radiologische Veränderungen können bei circa der Hälfte aller Fälle beobachtet werden. Häufig werden Gelenksschmerzen aufgrund der wechselnden Intensität fälschlicherweise dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet.(1,9)

1.3.4. Kopfschmerz

Auch Kopfschmerzen (in 5% aller Fälle) können ein Hinweis auf ALL sein. Eine ZNS-Beteiligung der Leukämie kann zu erhöhtem intrakraniellen Druck und in weiterer Folge zu Kopfschmerzen, Erbrechen, Lethargie und nuchaler Rigidität führen. Selten liegt auch eine Hirnnervenbeteiligung (besonders N. facialis) vor.(1,9)

1.3.5. Testikuläre Beteiligung

Selten kommt es zu einer unilateralen schmerzlosen testikulären Vergrößerung. Dieses Symptom ist eher eine gewöhnliche Manifestation eines Rezidivs. Jede persistierende schmerzlose solide testikuläre Tumormasse sollte nach zuvor erfolgter sonographischer Abklärung biopsiert werden. Beim Verdacht einer leukämischen Beteiligung sollte eine bilaterale Wedge-Biopsie zur weiteren Abklärung erfolgen. Eine histologische Differenzierung zwischen leukämischen Lymphoblasten und reaktiven Lymphozyten ist oftmals sehr schwierig.(1,9)

1.3.6. Mediastinale Raumforderung

Jugendliche mit ALL können klinisch ähnliche Charakteristika aufweisen wie PatientInnen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom. Eine eindeutige Differenzierung zwischen diesen beiden Erkrankungen erweist sich oft als schwierig. Die T-Zell-ALL ist am häufigsten bei älteren Jungen zu finden, oftmals begleitet von einer großen Anzahl an Leukozyten und einer deutlichen Raumforderung im Mediastinum.

PatientInnen mit deutlichen Zeichen eines Lymphoms, wie mediastinale Tumore oder Lymphadenopathie, haben häufig zusätzlich eine signifikante Knochenmarksbeteiligung. Maligne Lymphoblasten welche in T-Zell-Lymphomen vorkommen, sind nicht von denen zu unterscheiden, welche bei der T-Zell-ALL zu finden sind.(1)

Eine große anteriore mediastinale Raumforderung kann aufgrund der Nahbeziehung zur Trachea zu respiratorischen Einschränkungen führen. In weiterer Folge kann eine Tumormorphose im Mediastinum zu einer Obstruktion der Vena cava superior führen. Dies wird als Vena-cava-superior-Syndrom bezeichnet, klinisch auffällig durch Schmerzen, Dysphagie, Dyspnoe, Schwellung des Nackens und des Gesichts.(1)

1.3.7. Veränderungen im peripheren Blut

Die meisten Kinder, die an einer ALL leiden, sind anämisch und/oder thrombozytopen mit normaler oder leicht erhöhten Leukozyten- und Lymphoblastenzahl im peripheren Blutausschlag. Ungefähr 50% der Kinder haben initial eine Leukozytenzahl $<10.000/\mu\text{L}$ und 20% eine Leukozytenzahl $>50.000/\mu\text{L}$. Die Hälfte der Kinder mit ALL präsentieren sich mit Blutungen (Petechien, Purpura) und einer Thrombozytopenie von $<100.000/\mu\text{L}$ zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.(1)

Eine Indikation für Knochenmarksbiopsie zeigt sich durch:(1)

- atypische Zellen im peripheren Blutausschlag,
- eine eindeutige Verminderung einer der Zellreihen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie); Thrombozytenzahl $<150.000/\mu\text{L}$, Hb $<8\text{g/dL}$, absolute neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{L}$ sowie
- ungeklärte Spleno-/Hepatomegalie oder Lymphadenopathie, assoziiert mit einer Zytopenie.(1)

1.3.8. Differentialdiagnosen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen, welche bei Verdacht auf ALL ausgeschlossen werden sollten, sind(1)

- Osteomyelitis,
- Idiopathische juvenile Arthritis,
- Epstein-Barr-Virus,
- Immunthrombozytopenie (ITP),
- Pertussis sowie Parapertussis,
- aplastische Anämie,
- akute infektiöse Lymphozytose,
- andere maligne Tumore mit Beteiligung des Knochenmarks sowie
- das hypereosinophilie Syndrom.(1)

2. Pathologische Einteilungen

2.1. Morphologie

Die WHO teilt die lymphoblastischen Neoplasien nach dem sogenannten „classification system for hematologic malignancies“ ein. Diese sind in zwei Hauptkategorien unterteilt:(1)

- B- Vorläufer-Zell ALL (precursor B-Zell ALL)
- T- Vorläufer-Zell ALL (precursor T-Zell ALL)

Diese zwei Ausprägungen sind morphologisch nicht zu unterscheiden. Im peripheren Blut und im Knochenmarksausstrich variieren die Lymphoblasten von kleinen Zellen mit kaum Zytoplasma, kondensiertem Kernchromatin und undeutlichen Nucleoli bis hin zu großen Zellen mit mittlerem Anteil an Zytoplasma und zerstreutem Chromatin mit vielen Nucleoli. Teilweise sind auch azurophile Granula im Zytoplasma enthalten.(1)

Abbildung 3: Lymphoblasten im peripheren Blutausstrich(16)

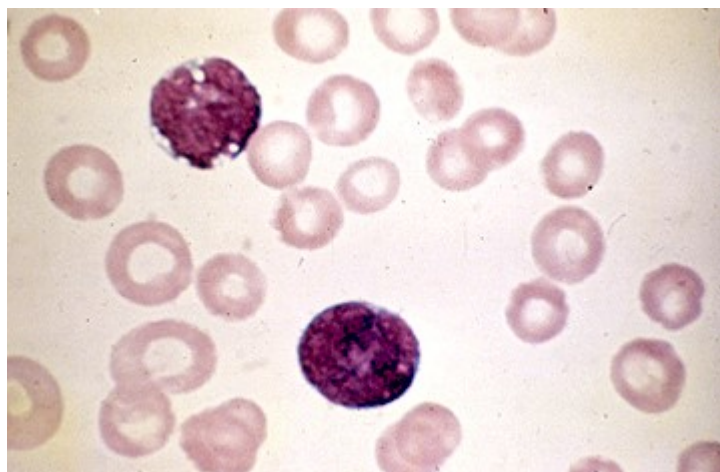


Abbildung 3 zeigt kleine Lymphoblasten mit vereinzelt Vakuolen und Nucleoli, ein typisches Bild eines peripheren Blutausstrichs bei der ALL.(16)

2.1.1. FAB-System

Früher wurde die ALL bei Kindern morphologisch nach dem sogenannten FAB-System (French-American-British) nach Subtypen L1 bis L3 eingeteilt. Dieses beinhaltete die Zellgröße, die Menge an Zytoplasma sowie die Prominenz der Nucleoli der Zellen im Knochenmarksausstrich. Einige Kliniken verwenden es nach wie vor zur Beschreibung des Phänotyps der Tumorzellen, wobei die FAB-Morphologie deutlich an prognostischem Wert verloren hat. Daher spielt der FAB-Subtyp derzeit keine Rolle bei der Diagnosestellung oder der Therapieentscheidung. Die Zytomorphologie ist jedoch nach wie vor ein schneller Weg zur Diagnose zu gelangen.(1,9)

Abbildung 4: FAB-L1(17)

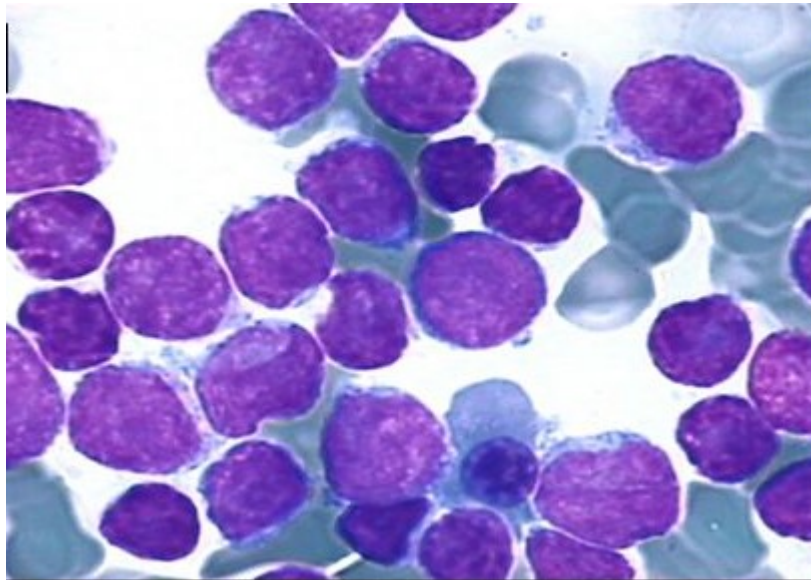


Abbildung 4 zeigt L1-Lymphoblasten. Diese sind meist kleine Lymphozyten mit einem sehr schmalen Zytoplasma, nacktkernig und undeutlichen Nucleoli. Das Kernmuster ist meist regulär angeordnet.(1,9,17)

Abbildung 5: FAB-L2(17)

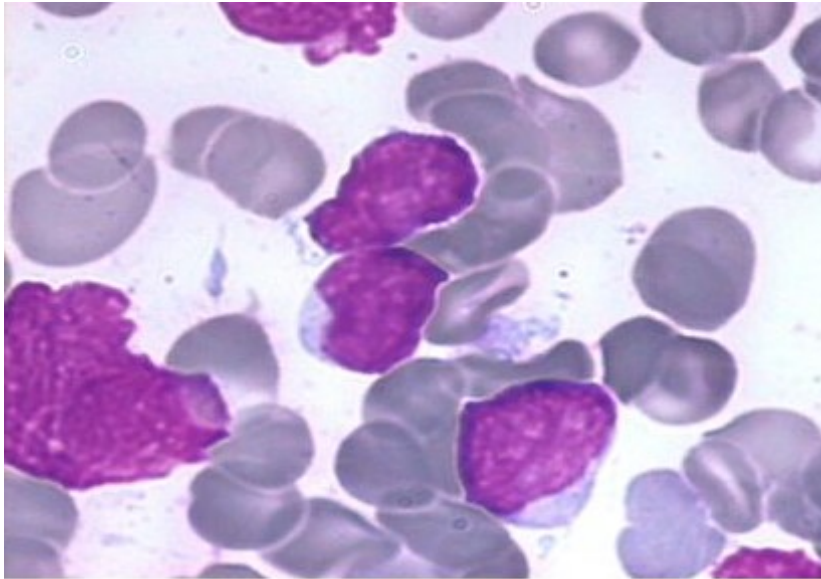


Abbildung 5 zeigt L2-Lymphoblasten. Diese sind von variabler Größe, aber bereits deutlich größer als L1-Lymphoblasten mit zunehmenden, leicht basophilen sowie zytoplasmatischen Anteilen. Die Nucleoli sind meist deutlich zu erkennen.(1,9,17)

Abbildung 6: FAB-L3(17)

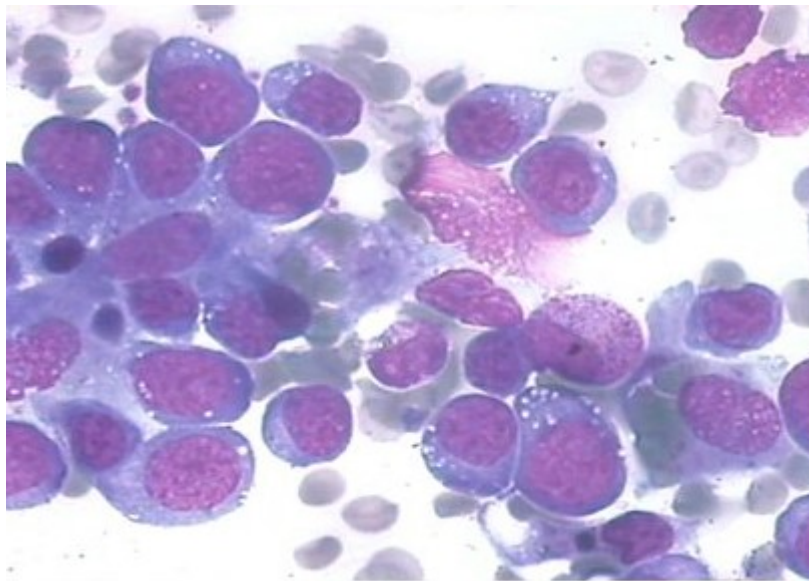


Abbildung 6 zeigt den FAB-L3-Subtyp. Dieser beschreibt ein Burkitt-Lymphom/eine Burkitt-Leukämie laut WHO-Klassifikation. Die L3-Blasten sind generell größer, haben einen fein granulierten Kern und deutlich sichtbare Nucleoli. Das Zytoplasma ist stark vakuolisiert und tiefblau. Im Vergleich zu den anderen Subtypen ist der L3-Typ scharf begrenzt.(1,9,17)

2.1.2. Immunophänotypisierung

Die leukämischen Zellen bei der ALL können auch nach ihrem Immunophänotyp klassifiziert werden. Dieser wird mittels monoklonaler Antikörper, welche an Oberflächenstrukturen der Leukämiezellen andocken, bestimmt. Unterteilt werden sie nach dem sogenannten „cluster of differentiation“, kurz CD. Der immunologische Subtyp der Tumorzellen spielt eine wesentliche Rolle bei der Risikogruppen-Stratifizierung bei Kindern mit ALL. Immunologisch lassen sich ca. 2-4% der Leukämien nicht sicher der myeloischen/lymphatischen Reihe zuordnen. Dabei handelt es sich um sogenannte „Hybridleukämien“ (myeloische und lymphatische Antigene), bei denen die Prognose wesentlich schlechter ausfällt.(1,7)

Ungefähr 70-80% der Kinder mit ALL sind der B-precursor-Linie zugeordnet. Die B-precursor-ALL umfasst typischerweise CD10+, CD19+ und teilweise auch CD20+ leukämische Lymphoblasten. Die Formen des FAB-L3-Subtyps (Burkitt Lymphom/Leukämie) weisen gewöhnlicherweise ähnliche Marker wie bei der reifen B-Zell-ALL auf: CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD25+ sowie Oberflächenimmunglobulin.(8)

Die T-Zell-precursor-Leukämie macht ungefähr 15-17% aller ALL-Fälle im Kindes- bzw. Jugendalter aus (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+). Ungefähr 10% aller T-Zell-ALL-PatientInnen haben einen eindeutigen speziellen Immunophänotyp (CD8-, CD5dim). Dieses Genexpressionsmuster führt zu einem beständigen Phänotyp der frühen T-Zell-precursor-ALL (ETP ALL). Studien zeigten hier bei den PatientInnen ein deutlich höheres Risiko für Remissionsversagen (57- 75%) sowie eine deutlich verringerte Überlebensrate aufwiesen. Mit Hilfe der Gensequenzierung wurde festgestellt, dass die ETP-ALL genetische Ähnlichkeiten mit myeloischen Stammzellen aufwiesen.(8)

Die Expression von Markern bei leukämischen Lymphoblasten korreliert nicht zwangsweise mit jenen der natürlich gereiften Lymphozyten. Daher weisen einige B- precursor-ALL-Zellen myeloische (welche eher typisch für die Granulozyten-Reihe sind) und keine B- lymphozytischen Marker auf. Aus diesem Grund sollte die Immunophänotypisierung nicht als einzige Methode zur Klassifizierung bei Leukämien verwendet werden.(8)

2.1.3. Zytogenetische Einteilung

Chromosomale Veränderungen bei der kindlichen ALL sind durchaus verbreitet. Diese Mutationen werden zwar kaum zur Diagnosestellung verwendet, sie spielen jedoch in der Zuordnung zu Risikogruppen und der Therapieentscheidungsfindung eine wesentliche Rolle. Die zytogenetischen Analysen werden mittels „fluorescence in situ hybridization“ (FISH) oder anderen modernen Analysetechniken durchgeführt.(8)

Die zytogenetischen Veränderungen bei kindlicher ALL sind ähnlich zu denen der Erwachsenen. Eine wichtige Ausnahme bei der Klassifizierung der ALL bei Kindern bilden folgende Mutationen: $t(5;14)(q31;q32)$ sowie $t(1;19)(q23;p13.3)$. Diese können aufgrund ihrer Seltenheit und des ungewissen prognostischen Wertes nicht in die Risikoberechnung mit miteinbezogen werden. Folgende Genveränderungen führen zu einer verhältnismäßig schlechteren Prognose:(8)

- $t(9;22)$ BCR/ABL1-Translokation (Philadelphia Chromosom): Kommt eher bei älteren Kindern vor, in 3-4% der Fälle,
- BCR/ABL1-like-ALL: Ein kleiner Prozentteil der PatientInnen besitzt ein eindeutiges Genprofil, welches sehr ähnlich zur Philadelphia positiven ALL (Ph+) verhält, jedoch nicht die bekannte $t(9;22)$ Translokation aufweist. Diese genetische Veränderung führt zur Beteiligung der ABL-Kinase oder des JAK-STAT pathways,
- $T(variable;11q23)$ (führt zur Veränderung des KMT2A/MLL-Gens),
- iAMP21 (Intrachromosomale Vermehrung des 21. Chromosoms) sowie
- extreme Hyperdiploidie (59-84 Chromosomen) oder Hypodiploidie (unter 45 Chromosomen).

Im Gegensatz dazu sind folgende Genveränderungen sind mit einem positiven Outcome vergesellschaftet:(8)

- $t(12;21)$ ETV6/RUNX1-Veränderung in B-precursor ALL (kommen in 20-25% aller Fälle von kindlicher ALL) sowie
- Hyperdiploidie (54- 58 Chromosomen, bei 20-25% der kindlichen ALL nachzuweisen). Letztere PatientInnengruppe weist die günstigste Prognose auf, besonders bei einer zusätzlich kombinierten Trisomie von Chromosom

4 und 10. Diese Mutation führt meist zu einem weniger aggressiven chemotherapeutischen Zugang.(18,19)

Daher spielt die Zytogenetik bei der Risikoberechnung sowie bei der Ansprechbarkeit auf die Chemotherapie innerhalb des ersten Monats eine wesentliche Rolle.(8)

Mit Hilfe der PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) ist es heutzutage möglich, eine Leukämiezelle unter 10.000 bis 100.000 gesunden Zellen zu detektieren. Mit Hilfe der PCR kann ein „minimal residual disease“ (MRD) nachgewiesen werden.(9)

3. Risikogruppen-Stratifikation

Hinsichtlich des Rezidivrisikos lassen sich Risikogruppen mit unterschiedlicher Prognose und Therapieintensität unterscheiden.(7) Zuerst werden alle ALL-Fälle immunophänotypisiert (frühe B-Zell-Linie, reife B-Zellen und T-Zell-Linien). Da die frühe B-Zell Linie die häufigste ist, werden unter dieser vier Risikogruppen unterschieden: die Niedrig-Risiko-Gruppe, die Standard-Risiko-Gruppe, die Hoch-Risiko-Gruppe sowie die Höchst-Risiko-Gruppe.(20)

- Niedrig-Risiko-Gruppe (low-risk): Kinder mit günstigem Alter, niedriger Leukozytenzahl und günstigen zytogenetischen Faktoren (Hyperdiploidie mit 54-58 Chromosomen, kombiniert mit Trisomie 4,10 oder mit ETV6-RUNX1-Umstrukturierung) sowie gutem Therapieansprechen weisen die beste Prognose auf. Dabei zeigt sich bei über 95% der Fälle eine Zeitdauer von vier bis fünf Jahren ohne leukämischen Rückfall.(20)
- Standard-Risiko-Gruppe (standard-risk): In diese Gruppe fallen PatientInnen, die eine niedrige Leukozytenzahl, eine günstige Altersgruppe sowie ein gutes Ansprechen der Therapie aufweisen, bei denen jedoch keine günstigen zytogenetischen Faktoren vorhanden sind. In 90% der Fälle gibt es hier in einem Zeitraum von vier bis fünf Jahren keinen ohne leukämischen Rückfall.(20)
- Hoch-Risiko-Gruppe (high-risk): Kinder über 10 Jahre mit ungünstigen zytogenetischen Faktoren, welche nach Induktionstherapie (28-36 Tage) ein MRD aufweisen ($>0,01\%$) werden der Hoch-Risiko-Gruppe zugeordnet. Dabei zeigt sich bei 88-90% der Fälle eine Zeitdauer von vier bis fünf Jahren ohne leukämischen Rückfall.(20)
- Höchst-Risiko-Gruppe (very-high-risk): Extreme Hypodiploidie (44 Chromosomen oder weniger), t(9;22)-BCR/ABL1-Mutation, t(4;11)-KMT2A-Mutation, iAMP21 (intrachromosomale Vermehrung des 21. Chromosoms) und CR-Versagen nach Beendigung der Induktionsphase ($>5\%$ Lymphoblasten im Knochenmark nach 28 Tagen Induktionstherapie oder das Vorhandensein eines MRD) werden der Höchst-Risiko-Gruppe zugeordnet. Diese Kinder weisen die schlechteste Prognose auf. In weiterer Folge wird oft eine aggressive Chemotherapie in Kombination mit einer

HSCT angestrebt. Vier bis Fünf Jahre ohne leukämischen Rückfall in <80% der Fälle.(20)

4. Therapie

4.1. Induktionstherapie

Die Induktionstherapie spielt initial bei der Behandlung der ALL eine wesentliche Rolle. Das Hauptziel ist es, zuerst eine vollständige Remission (CR) zu erreichen. Eine vier-sechs-wöchige Induktionstherapie eradiziert in der ersten Phase der Therapie die leukämischen Zellen und stellt eine normale Hämatopoese bei 96-99% bei Kindern mit ALL wieder her. Diese Therapie ist definiert als Eradikation aller nachweisbaren leukämischen Zellen (weniger als 5% Blasten) im Knochenmark und Blut sowie einer Wiederherstellung der normalen Hämatopoese. Die Induktionstherapie unterscheidet sich je nachdem, ob eine t(9;22)- Philadelphia-Mutation vorliegt oder nicht, obwohl diese t(9;22) bei Kindern eher selten zu finden ist (3-4% der Fälle), profitieren diese durch eine zusätzliche Therapie mit einem Tyrosin-Kinase-Inhibitor, welcher das Ziel hat, die BCR-ABL1-Expression zu beeinträchtigen.(10,21)

4.1.1. t(9;22)/BCR-ABL1 negative ALL

Mehr als 90% aller Kinder und Jugendlichen mit ALL kommen in eine CR in Folge der Induktionstherapie, unabhängig ihrer Risikogruppenzuordnung.(10)

Die Induktionstherapie beinhaltet eine wöchentliche Verabreichung von Vincristin für die Dauer von drei bis vier Wochen, sowie eine tägliche Dosis von Kortikosteroiden (Prednisolon, Dexamethason derzeit vermehrt eingesetzt) und Asparaginase (wird aus E. coli gewonnen). Zusätzlich kann ein Anthracyclin wie Doxorubicin hinzugefügt werden. Die Vierfach-Therapie wird meist nur für die Hochrisiko- bzw. Höchsttrisikogruppe angewandt.(5,10,11)

Der Therapieerfolg wird mittels regelmäßiger Knochenmarksaspirationen im Zuge der Induktionstherapie ermittelt. Neben der Zellmorphologie wird dabei überprüft, ob noch ein MRD vorliegt. Dies wird mittels quantitativer PCR und Flow-Zytometrie ermittelt. Diese Methoden zeigen, dass ein Vorliegen eines MRD nach der Induktionstherapie deutlich mit einer erniedrigten Überlebensrate korreliert.(10)

Das frühe Verschwinden, von Lymphoblasten innerhalb der ersten Woche aus dem Blut und aus dem Knochenmark sowie das Vorliegen eines MRD nach der Induktionstherapie sind wesentliche prognostische Faktoren. PatientInnen die schneller auf das Induktionsschema ansprechen, besitzen eine deutlich bessere Prognose.(10)

4.1.2. t(9;22)/BCR-ABL1 positive ALL

Das Vorliegen einer Philadelphia-Chromosomen-Mutation ist eher selten bei Kindern mit ALL. Früher war das Vorliegen einer solchen t(9;22)/BCR-ABL1 Translokation ein Faktor für ein deutlich schlechteres Outcome. Dies hat sich durch die Einführung von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (wie Imanitib) deutlich verbessert. Eine Studie aus dem Jahr 2011 verglich zwei Kohorten, eine mit und eine ohne Imanitib-Therapie. Dabei konnte bei den PatientInnen aus der Imanitib-Kohorte ein event-free-survival (EFS) von 78,7%, verglichen zu 29,6% (p=0,01) in der nicht Imanitib-Kohorte, festgestellt werden.(10,21,23)

4.1.3. Patienten mit Trisomie 21

PatientInnen mit Down-Syndrom, welche eine ALL entwickeln (DS-ALL), sind für gewöhnlich leichter anfällig für Nebenwirkungen bedingt durch die Therapie und sogenannte „adverse effects“ (wie Blutungen, Tumor-Lyse-Syndrom oder Thrombosen). Intensive Chemotherapien mit hochdosiertem Methotrexat zeigten kürzlich, ein erhöhtes Risiko einer schweren Mucositis und schwerer Infektionen bei DS-ALL-PatientInnen. Bei einer Studie aus dem Jahr 2014 wurden DS-ALL PatientInnen mit Nicht-DS-ALL PatientInnen verglichen. Diese zeigte bei DS-ALL erkrankten Kindern eine niedrigere Event-Free-Survival-Rate (65,5% im Vergleich zu 87,7%) und eine schlechteres „Overall-Survival“ (OS) von 70% im Vergleich zu 92,2%.(10,24)

Aufgrund der erhöhten infektionsbedingten Mortalität während aller Phasen der Therapie (Induktions-, Festigungs- und Erhaltungstherapie) wird häufig zu weniger intensiven Chemotherapien gegriffen. Im Großen und Ganzen können die meisten DS-ALL-PatientInnen trotzdem ohne hämatopoetischer-Stammzell-Transplantation (HCT) behandelt werden, was aufgrund der hohen Sterblichkeit aufgrund der HSCT als günstig zu werten ist.(10)

4.1.4. Asparaginase Inaktivierung

2-8% der PatientInnen, welche mit Escherichia coli-Asparaginase behandelt werden, entwickeln Anti-Asparaginase-Antikörper, wodurch es zu einer stillen Inaktivierung kommt. Hierbei wird ein therapeutisches Monitoring der Asparaginase Aktivität durchgeführt, um eine vorzeitige Inaktivierung rechtzeitig zu erkennen. PatientInnen, die Anti-Asparaginase-Antikörper entwickeln, können alternativ mit Erwinia-Asparaginase behandelt werden. In ungefähr 10% der Fälle weisen diese jedoch eine Kreuzreaktivität zur E. coli-Asparaginase auf.(10)

Eine Studie zeigte, dass der Wechsel von E. coli-Asparaginase zu Erwinia-Asparaginase zu höheren Wirkspiegel im Blut führt. Im Falle einer allergischen Reaktion auf die E. coli-Asparaginase kann alternativ auf die Erwinia-Asparaginase zurückgegriffen werden (Allergie bei 22% - E. Coli-Asparaginase im Vergleich zu 3% bei der Erwinia-Asparaginase).(25)

4.2. Nebenwirkungen der Tumorbehandlung

Im Zuge der Induktionstherapie kann es einerseits durch die akute Zytotoxizität der Chemotherapeutika und andererseits durch den raschen Zellzerfall der Tumorzellen zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Lebensbedrohliche Effekte können Blutungen, Infektionen, Thrombosen oder das Tumor-Lyse-Syndroms sein. Weitere Nebeneffekte wie Hyperglykämien, Pankreatitis und Mucositis können ebenfalls auftreten. Die Stärke der Nebenwirkungen sogenannter „adverse events“ kann in fünf Grade unterteilt werden. Für jedes „adverse event“ wurden Grenzwerte und Symptome laut „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) v5.0 festgelegt. Im Allgemeinen gelten folgende fünf Graduierungen:(10,26)

- Grad 1: asymptomatisch, milder Verlauf; klinisch/diagnostisch Beobachtung; keine Intervention benötigt;
- Grad 2: moderate Symptome; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention benötigt;
- Grad 3: schwerer Verlauf; schwere Symptomatik jedoch nicht lebensbedrohlich; Hospitalisierung benötigt;

- Grad 4: akute Lebensgefahr; Lebensrettende Sofortinterventionen erforderlich;
- Grad 5: Tod

4.2.1. Tumor-Lyse-Syndrom

Als Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) wird eine metabolische Entgleisung aufgrund eines raschen Zellzerfalls bei schnell wachsenden Tumoren unter einer Chemotherapie bezeichnet. Am häufigsten kommt das TLS bei PatientInnen mit high-grade Lymphomen oder ALL vor. Dabei kann es zur Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie, Hypokalziämie (durch die vermehrte Bindung an Phosphat), Hyperurikämie und in weiterer Folge zu akutem Nierenversagen kommen. Der schnelle Zerfall der leukämischen Zellen führt zu einem erhöhten Harnsäurespiegeln, welcher in den renalen Tubuli präzipitiert und zu oligurischen/anurischen akutem Nierenversagen führen kann (Harnsäure-Nephropathie). Dies kann in weiterer Folge zu Herzrhythmusstörungen und zum Herzstillstand führen (Elektrolytentgleisungen).(7,10,27)

Folgende Faktoren wurden als unabhängige Prädiktoren für ein Tumor-Lyse-Syndrom definiert:(10)

- Alter >zehn Jahre,
- Splenomegalie,
- Mediastinale Raumforderung sowie
- initiale Leukozytenzahl >20.000/microL

Beim Fehlen aller vier Faktoren ist das Risiko für ein Tumor-Lyse-Syndrom gering. Prophylaktische Therapieansätze mit Allopurinol oder Rasburicase und einer verstärkten intravenösen Hydratation sollen das Auftreten einer durch Harnsäure bedingten Nephropathie reduzieren. Im Falle eines anurischen ANV besteht die Möglichkeit einer Hämodialyse zur Entfernung der schädlichen Metaboliten aus dem Blut. Im Falle einer Rasburicase-Therapie ist ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel abzuklären, um eine verstärkte Hämolyse zu verhindern (Favismus).(10,28)

4.2.2. Thrombose

Thrombembolische Ereignisse, wie intrakranielle Sinusthrombose, TVT oder PAE, wurden vermehrt unter der Therapie mit Asparaginase beobachtet. Die Thrombose stellt eine der Hauptkomplikationen während der Induktionstherapie dar und akut lebensbedrohlich. In aktuellen Behandlungsprotokollen variiert die Häufigkeit von thrombembolischen Ereignissen von 1.8 und 15% (abhängig von zusätzlichen prothrombotischen Risikofaktoren). Andere Risikofaktoren sind erhöhtes Alter und ein liegender zentral venöser Zugang.(10,29)

4.2.3. Osteonekrose

Eine der häufigsten und unangenehmsten Nebenwirkungen der ALL-Therapie bei Kindern ist die Osteonekrose, sie betrifft 5-10% der PatientInnen. Vor allem im Teenageralter ist das Risiko deutlich erhöht (im Vergleich zu jüngeren PatientInnen). Am häufigsten betroffen sind die großen Gelenke, insbesondere das Hüft-, Schulter- und Kniegelenk. In schwierigen Fällen ist eine chirurgische Intervention erforderlich (zum Beispiel Gelenksprothesen).(8)

Die Ursache dafür ist multifaktoriell, aber als Hauptfaktor für die Entstehung der Osteonekrosen wurde die Glukokortikoidtherapie identifiziert.(30)

4.2.4. Blutungen

Blutungen bei Kindern mit ALL werden meist durch Thrombozytopenien ausgelöst. Bei Thrombozytenzahlen $<10.000/\mu\text{L}$ besteht das höchste Risiko. Diese Blutungen sind meistens an der Haut (Purpura, Petechien) und/oder an den Schleimhäuten zu erkennen. Größere Verluste über den Gastrointestinaltrakt kommen nicht sehr häufig vor. Hin und wieder treten lebensbedrohliche intrakranielle Blutungen auf. Die Therapie der Wahl ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten.(10)

PatientInnen, welche länger antibiotisch therapiert wurden, können eine durch Vitamin-K-Mangel bedingte Koagulopathie entwickeln. In diesem Fall wird oral Vitamin-K substituiert (bei verlängerter PTT).(10)

4.2.5. Infektionen

Die meisten Kinder sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung neutro- und lymphopen. Dieser Zustand wird in Folge der Knochenmarkssuppression durch die Chemotherapie zusätzlich verstärkt. Die Anfälligkeit für bakterielle, virale und fungale systemische Infektionen ist dadurch deutlich erhöht. Infektionen sind für den größten Teil der behandlungsbedingten Mortalität verantwortlich. Pseudomonas-, Enterokokken- und E. coli – Infektionen spielen eine wesentliche Rolle.(10)

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2003 bezüglich infektionsbedingter Mortalität umfasste 3.126 Kinder. Davon starben 75 PatientInnen (2,4%) mit einer neu diagnostizierten ALL an einer Sepsis. Diese 2,4% machten 64% der gesamten behandlungsbedingten Mortalität aus. Größter Risikofaktor für die infektionsbedingte Sterblichkeit war das Vorliegen einer Trisomie 21 (Down-Syndrom).(10,31)

Colony-Stimulating-Factors spielen eine Rolle im Zusammenhang mit der Prävention und Therapie von infektionsbedingten Komplikationen bei Kindern mit ALL. Eine randomisierte Studie mit 287 high-risk ALL PatientInnen, welche mit einem Granulocyt-Colony-Stimulating- Factor (G-CSF) prophylaktisch behandelt wurden, ergab eine deutlich verkürzte Dauer der Neutropenie. Die Anzahl an schwerwiegenden Infektionen oder der Hospitalisationen ging dabei jedoch nicht zurück. Das Gesamtüberleben über einen Zeitraum von sechs Jahren hinweg wurde dabei nicht signifikant beeinflusst.(10,32)

4.2.6. Induktionsversagen

Das Versagen der Induktions-Therapie ist mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 5% eher selten. Es ist definiert als Persistenz der leukämischen Blasten im Blut, Knochenmark oder extramedullär nach der Induktions-Therapiedauer von vier-sechs Wochen. In den meisten Fällen stellt dies eine Indikation zur HSCT dar, was die behandlungsbedingte Mortalität deutlich erhöht.(10)

Bei einer Studie aus dem Jahr 2012 wurde das Outcome nach Induktionsversagen untersucht. Die PatientInnen wurden median 8,3 Jahre (1,5-22,1 Reichweite) lang betreut. Die Überlebensrate innerhalb von 10 Jahren lag dabei nur bei geschätzten 32% ±1. Ein Alter von zehn Jahren oder älter, das Vorliegen einer T-Zell-Leukämie,

11q23 Mutation und 25% oder mehr Blasten im Knochenmark nach der Induktionstherapie waren mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet. Positiv auf das Outcome wirkte sich in extremer Hyperdiploidie (über 50 Chromosomen), ein Alter zwischen eins und fünf Jahren und B-precursor-ALL aus.(33)

4.3. ZNS-präventive Therapie

Eine leukämische Beteiligung des ZNS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist eher selten zu finden (<5%). Eine Studie zeigte, dass die häufigsten Symptome bei ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose Kopfschmerzen (17%) und Erbrechen (14%) waren. Vor der Einführung der ZNS-präventiven Therapie entwickelten 80% der Kinder mit ALL in kompletter Knochenmarks-Remission eine leukämische Meningitis, was den Therapieerfolg deutlich verbesserte.(10,34)

Die ZNS-Beteiligung wird häufig in drei Grade eingeteilt:(8)

- CNS1 keine Blasten im Liquor cerebrospinalis,
- CNS2 (<5 Blasten im Liquor cerebrospinalis) sowie
- CNS3 (>5 Blasten im Liquor cerebrospinalis).

Die ZNS-Therapie beginnt meistens schon während der Induktions-Phase und wird bis zum Ende der Haupttherapie fortgesetzt. Die kraniospinale Radiotherapie wurde durch die intrathekale Chemotherapie ersetzt. Die derzeitigen Behandlungsprotokolle beinhalteten entweder keine Radiotherapie oder reduzierten die Strahlendosis signifikant auf 12-18 Gray. Eine klinische Studie untersuchte die prophylaktische kraniale Bestrahlungstherapie zur Verhinderung einer leukämischen ZNS-Beteiligung. Dabei wurde ein kumulatives 5-Jahres-Risiko für das Auftreten einer isolierten ZNS-Beteiligung von 2,7% und einer kombinierten ZNS-Beteiligung von 3,9% festgestellt. In Kombination mit einer risikoadaptierten Chemotherapie kann die kraniale Bestrahlungstherapie sicher für die Therapie der kindlichen ALL eingesetzt werden.(10,35)

Die kraniospinale Radiotherapie wurde früher standardmäßig erfolgreich zur Verhinderung leukämischer ZNS-Infiltration eingesetzt. Diese Therapie verursachte jedoch vermehrte kognitive Beeinträchtigungen und einen Rückgang der weißen

Substanz. Bei 50% der Kinder welche mit 24 Gray radiotherapiert wurden, wurden radiologische Veränderungen in den MR-Aufnahmen des Gehirns, (Atrophie, Leukenzephalopathie und Veränderungen der grauen Substanz) sowie sekundäre Hirntumore und eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit festgestellt.(10)

Die Effektivität der intrathekalen Prophylaxe wird durch die randomisierte Studie des „Daner-Farber Cancer Institute ALL Consortium“ sehr gut dargestellt. Dabei wurden die PatientInnen aus der Standard-Risiko-Gruppe mit einer Triple-Chemotherapie aus Cytarabin, Methotrexat und Hydrokortison oder einer Therapie mit 18 Gray kranialer Bestrahlung und einer weniger aggressiven Chemotherapie behandelt. Das Event-Free-Survival (EFS) zeigte keinen Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Die ZNS-Rückfallrate lag bei beiden Gruppen bei 6%. Die neuropsychologischen Analysen ergaben in beiden Gruppen eine durchschnittliche kognitive Funktion.(10)

Eine weitere Studie aus Taiwan zeigte, dass die kraniale Radiotherapie durch eine erweiterte intrathekale Triple-Chemotherapie ersetzt werden kann. Bei 152 PatientInnen lag das 5-Jahres-EFS bei 84.2% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 90%.(36)

Die Inzidenz der neurotoxischen Hirnschäden kann durch die intrathekale Chemotherapie zwar verringert werden, jedoch spielt diese weiterhin eine wesentliche Rolle im Risikomanagement. Die intrathekale Chemotherapie (mit Methotrexat oder Triple-Therapie) ist mit einem erhöhten Risiko für Neurotoxizität oder Leukenzephalopathie verbunden. Weiters gibt es Hinweise darauf, dass die ZNS gerichtete Therapie einen Einfluss auf die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten und das Konzentrationsvermögen der Kinder haben kann. Dabei gilt: je jünger die PatientInnen sind, desto höher auch das Risiko. Weibliche Erkrankte weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für spätere kognitive Defizite auf.(10,37,38)

4.4. Post-Remissions-Therapie

Die Festigungstherapie (Consolidation) bildet die zweite Phase der ALL-Therapie und wird sofort nach dem Erreichen einer CR begonnen. Da immer eine kleine Anzahl an leukämischen Lymphoblasten im Knochenmark zurückbleibt (auch ohne histologischen/molekulargenetischen Nachweis), ist es notwendig, eine

weiterführende Therapie nach der Induktion zu beginnen. Ansonsten kommt es häufig sehr schnell zu einem leukämischen Rückfall. Das Ziel dieser weiterführenden Therapie ist das Verhindern einer leukämischen Zellvermehrung und das Verringern der Wahrscheinlichkeit eines MRD. Zusätzlich wird der Entstehung von Medikamenten-Resistenzen entgegengewirkt.(10)

Es gibt Beweise dafür, dass leukämische Zellen einen Prozess durchschreiten, der als klonale Evolution bezeichnet wird. Die klonale Evolution ist für die Entwicklung von Medikamenten-Resistenzen der leukämischen Zellen verantwortlich.(10,39)

4.4.1. Festigungstherapie (Consolidation)

Die Festigungstherapie erfolgt normalerweise über einen Zeitraum von vier bis acht Monaten. Es beinhaltet mehrere unterschiedliche Wirkstoff-Kombinationen, welche sich in ihrer Wirkungsweise von denjenigen der Induktionstherapie unterscheiden. Zur Verhinderung von Resistenzen werden folgende Medikamente häufig eingesetzt:(10)

- Cytarabin,
- Methotrexat,
- Anthracyclin (Doxorubicin),
- Cyclophosphamid und Isophosphamid sowie
- Epipodophyllotoxine (Etoposid, Etopophosphamid).

Je nach der Risikogruppenzuordnung ist es möglich, die Therapie zu intensivieren oder zu reduzieren. Bei PatientInnen, bei welchen nach Beendigung der Festigungstherapie ein MRD nachgewiesen werden konnte, lag die 5-Jahres-EFS nur bei 43% ($\pm 7\%$). (10,40)

Mehrere Studien versuchten die Intensität der Festigungstherapie an den MRD-Status anzupassen und den Risikogruppen zuzuordnen. Die UKALL 2003 Studie erschien im Jahr 2014 im *Lancet* und beinhaltete 533 PatientInnen (Standard- oder Intermediate-Risikogruppe zum Zeitpunkt der ALL-Diagnose) mit positivem MRD im Knochenmark nach der Induktionsphase. Dabei wurden die PatientInnen nach dem Zufallsprinzip mit der gewöhnlichen oder der intensivierten Post-Remissions-Therapie behandelt. Die verstärkte Therapie beinhaltete eine zusätzliche Dosis an

Vincristin, Methotrexat und Asparaginase. Dabei wurden bei der erweiterten Therapie häufiger Nebenwirkungen wie Hypersensitivität, Pankreatitis und Mucositis oder Stomatitis beobachtet. Die PatientInnen wurden im Median 70 Monate lang beobachtet. Die 5-Jahres-EFS lag bei der erweiterten Therapie bei 90% im Vergleich zu 83% bei der Standardtherapie (p: 0,04). Die 5-Jahres-Überlebensrate war jedoch mit 93% (im Vergleich zu 89%, p: 0,16) statistisch nicht signifikant.(10,41)

4.4.2. Intensivierungstherapie

Eine Verbesserung der Überlebensrate kann außerdem mit einer zusätzlichen intensivierten Chemotherapie nach der Festigungsphase erreicht werden, welche als verzögerte Intensivierung bezeichnet. Diese Therapieform beinhaltet einen 5- bis 8-Wochen-Zyklus mit einer intensiven polypharmazeutischen Therapie, welche ähnlich der Induktions- bzw. Festigungstherapie ist. Innerhalb der ersten sechs Monate der Post-Remissions-Therapie kann dieser Zyklus bis zu zwei Mal verabreicht werden. Eine einmalige Verabreichung der Intensivierungstherapie erhöht die Überlebensrate in der Standard- bis zur Hoch-Risikogruppe signifikant. Ein signifikanter Benefit der Behandlung bei zweimaliger Verabreichung wurde bis jetzt noch nicht dokumentiert.(10)

Wie auch bei den oben genannten Therapieformen hängt die Stärke der Intensivierungstherapie von der jeweiligen Risikogruppe ab. Dabei gilt: Je höher das Risiko auf Therapieversagen ist, desto aggressiver sollte die Therapie angesetzt werden. Der Nachteil der verzögerten Intensivierung liegt in der steigenden Myelo- bzw. Immunsuppression. Dabei steigt das Risiko für Infektionen deutlich an. Weitere Nebenwirkungen, welche durch die verstärkte Chemotherapie vermehrt auftreten können sind Infertilität und sekundäre Malignome.(10)

4.4.3. Leukämische Rückfälle

15-20% der Kinder mit ALL erleiden einen Rückfall nach dem Erreichen einer CR. In diesem Fall fällt die Prognose deutlich schlechter aus. Zu den prognostischen Faktoren zählen beispielsweise:

- die Zeitspanne bis zum Rückfall (je kürzer die Zeitspanne, desto ungünstiger die Prognose),
- der Immunophänotyp (T-Zell-ALL hat eine deutlich schlechtere Heilungschance) sowie
- die Art des Rückfalls (der Nachweis eines leukämischen Rückfalls im Knochenmark hat eine deutlich schlechtere Prognose als eine reine extramedulläre Beteiligung).(8)

Wenn es nach der primären Therapie zu einem leukämischen Rückfall kommt, gelangen die meisten PatientInnen mit einer 50%igen Heilungschance in eine sekundäre Remission. Kommt es jedoch noch während eines Therapiezyklus zu einem erneuten Rückfall, liegt die Wahrscheinlichkeit für eine sekundäre Remission nur noch bei 50-70% und die Heilungschance lediglich bei 20-30%.(8)

PatientInnen, welche einen leukämischen Rückfall erleiden, benötigen eine wesentlich aggressivere Reinduktions- bzw. Intensivierungstherapie. Dabei werden häufig andere Medikamente, als ursprünglich im Behandlungsprotokoll vorgesehen sind, verwendet. PatientInnen, die an einer Hoch-Risiko-ALL leiden, reagieren oft nicht ausreichend suffizient auf eine zusätzliche Chemotherapie. Bei zusätzlicher leukämischer ZNS oder testikulärer Beteiligung ist häufig eine zusätzliche Bestrahlungstherapie notwendig. (10)

Verschiedene Chemo- und Immuntherapien zeigen heutzutage schon vielversprechende Ansätze in Bezug auf die Therapie des leukämischen Rückfalls. Es gibt jedoch derzeit noch keine prospektiven randomisierten Studien, welche diese Therapien direkt vergleichen. Retrospektive Studien des Rückfalls bei ALL sind aufgrund der Heterogenität der Studienpopulationen schwer zu vergleichen.(10)

Die individuelle Therapie bei einem Rückfall hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Unter anderem werden verschiedene Charakteristika berücksichtigt, wie der Immunophänotyp, die Zytogenetik, die Verfügbarkeit der Medikamente und die individuelle Expertise der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Neuartige Therapiemöglichkeiten wurden gezielt für rückfällige und/oder therapierefraktäre Verläufe der ALL entwickelt.(2,4,10)

Im Falle eines leukämischen Rückfalls einer T-Zell-Leukämie werden andere Medikamente, wie Nelarabin und Bortezomib, eingesetzt.(10)

- **Nelarabin** ist ein Guanin-Nukleosid in klinischer Verwendung. Es besitzt eine selektive Aktivität gegen die T-Zell-ALL. Es ist nur für PatientInnen mit einer T-Zell-ALL zugelassen (therapierefraktärer oder leukämischer Rückfall). Die Wirkungsweise richtet sich gegen die DNA-Synthese der T-Zellen. Dabei wird Nelarabin anstelle eines natürlichen DNA-Bausteins eingebaut und führt in weiterer Folge zum Absterben der leukämischen Zellen.(10,42,43)
- **Bortezomib:** ist ein Proteasom-Inhibitor der ersten Generation. Es verhindert die Entartung fehlgefalteter Proteine. In präklinischen Studien zeigte der Wirkstoff gemeinsam mit Steroiden vielversprechende Ergebnisse bei der Therapie der B-precursor-ALL und T-Zell-ALL. Derzeit wird dieser Wirkstoff in klinischen Studien bei PatientInnen mit neu diagnostizierter T-Zell-ALL getestet. Die Anspruchsrate der Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie liegt derzeit bei 68-73%.(10,42–44)

4.4.4. Allogene Hämatopoetische Stammzell-Transplantation (HSCT)

Einige PatientInnen aus der Hoch-Risiko-Gruppe haben eine erhöhte Rückfallinzidenz während der verlängerten Intensivierungstherapie. Dabei haben PatientInnen mit hypodiploider ALL (unter 46 Chromosom) und KMT2A-Veränderungen sowie Kinder mit ALL ein erhöhtes Risiko. PatientInnen, die diese zyto- bzw. molekulargenetischen Merkmale aufweisen, sind prinzipielle Kandidaten für eine HSCT während der ersten Remission (ausgenommen Kinder <1 Jahr). Daten belegen, dass es einen Überlebensvorteil für PatientInnen >10 Jahre mit schwerer Hypodiploidie (ohne Li-Fraumeni-Syndrom), Hoch-Risiko-T-Zell-ALL-PatientInnen, PatientInnen mit Induktionstherapieversagen sowie PatientInnen >1 Jahr mit 11q23-Typ gibt. Das Vorliegen von einer oder mehrerer leukämischen Zellen (bei 10.000 untersuchten Zellen) ist mit einer deutlich erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit assoziiert.(10,21)

Ein großes Problem bei der HSCT stellt die Entnahme der Zellen aus ihrem gewöhnlichen Umfeld dar, da sie dadurch apoptotisch werden. Außerdem sind sie

einer Vielzahl von physikalischen und chemischen Stressoren (Kälte, Hitze etc.), Zytokin-Entzug und weiteren ungünstigen Faktoren ausgesetzt. Zusätzlich spielt das Immunsystem des Empfängers eine wesentliche Rolle. Zur Verbesserung dieser Bedingungen (Anwachsung, Neuordnung) werden hämatopoetische Wachstumsfaktoren hinzugefügt.(45)

Die am besten geeigneten SpenderInnen sind HLA-identische Geschwister (weniger Infektionen und pulmonale Komplikationen). SpenderInnen, die mit der Patientin bzw. dem Patienten nicht verwandt sind, aber dennoch die gleichen HLA-Merkmale aufweisen, können ebenfalls für eine Spende geeignet sein, wenn keine verwandten SpenderInnen (Geschwister) zur Verfügung stehen sollten. Eine weitere Option könnten Verwandte mit einer HLA-Teilübereinstimmung oder die Verwendung von Nabelschnurblut sein. Leider ist die HSCT mit einer deutlich erhöhten Kindersterblichkeit assoziiert.(10)

4.5. Erhaltungstherapie

Die gesamte Therapiedauer bei Kindern mit ALL beträgt im Durchschnitt 30-42 Monate. Nach der Beendigung der Festigungs- bzw. Erhaltungsphase erhalten viele PatientInnen ein weniger intensives Behandlungsschema. Dieses beinhaltet häufig die tägliche Einnahme von 6-mercaptopurinen (6-MP) in oraler Form, die wöchentliche Methotrexat-Gabe mit zusätzlicher periodischer Vincristin-Gabe, Prednisolon und eine intrathekale Chemotherapie.(10)

Dabei ist es wichtig, die Kinder und ihre Familien über die Notwendigkeit der Erhaltungstherapie genau zu unterrichten (Compliance bei der 6-MP Einnahme). Eine Kohorten-Studie zeigte, dass die ungenaue 6-MP-Einnahme ein erhöhtes Rückfallrisiko nach sich zieht. Daher sollte die regelmäßige Einnahme an tägliche Rituale geknüpft werden (Frühstück, Abendessen, etc.).(10)

Während der Erhaltungstherapie ist das Infektionsrisiko ebenfalls deutlich erhöht. Daher sollten Kinder mit zentralvenösen Zugang oder Fieber eine aggressive antiinfektive Therapie erhalten. Eine Prophylaxe gegen Pneumocystis-Pneumonie (*Pneumocystis carinii*) sollte über die Dauer von drei-sechs Monaten zusätzlich verabreicht werden (Dapson, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Pentamidin oder Atovaquon).(10)

Tabelle 2: Klinische Risikoeinschätzung und Therapieempfehlungen(10,46)

Risikogruppe	Eigenschaften	Prozent	Empfohlene Therapie	5-Jahres-EFS
Niedrig-Risiko	Alle der folgenden Eigenschaften: 1. *NCI Standard-Risikogruppe 2. Niedrig-Risiko-Genetik: Trisomie 4 u. 10 oder ETV-RUNX1 oder Hyperdiploidie 3. Rasches Ansprechen der Therapie	15%	Konventionelle Antimetabolit basierte Therapie	>95%
Standard-Risiko	Eine der folgenden Eigenschaften: 1. NCI Standard-Risikogruppe und schnelles Ansprechen der Therapie 2. NCI Standard-Risikogruppe und Niedrig-Risiko-Genetik und langsames Ansprechen der Therapie	36%	Intensivierte Antimetabolit basierte Therapie	90-95%

Hoch-Risiko	1. *NCI Hoch-Risikogruppe und rasches Ansprechen der Therapie 2. NCI Standard-Risikogruppe und langsames Ansprechen der Therapie 3. ZNS-Beteiligung 4. Testikuläre Beteiligung	25%	Intensivierte Polychemotherapie	88-90%
Höchst-Risiko	Eine der folgenden Eigenschaften: 1. MRD+ am 29. Tag der Therapie 2. Induktionsfeschlag 3. MLL-Neuanordnung oder iAMP-Vermehrung 4. Alter <1 Jahr	24%	Allogene HSCT nach der ersten Remission in Betracht ziehen	<80%
Andere Gruppen	T-Zell-Leukämie	-	Intensivierte Polychemotherapie	66-80%

*NCI-Standard-Risikogruppe: Leukozytenzahl <50.000/microL und Alter von 1 und <10 Jahren; *NCI-Hoch-Risikogruppe: Leukozytenzahl >50.000/microL oder Alter >10 Jahre; (10,46)

4.5.1. Immunisierungen

Erfahrungen in Bezug auf den Impfstatus bei Kindern, die eine Tumorthherapie erhalten, sind zum jetzigen Zeitpunkt kaum vorhanden. Es gibt jedoch einige Daten zu spezifischen Impfungen bei Kindern mit immunsuppressiver Chemotherapie erhalten. Aufgrund der stark hemmenden Wirkung des Immunsystems sollten die Kinder lediglich Totimpfstoffe erhalten. Lebendimpfstoffe wie Mumps-Masern-Röteln oder Polio (oral) sind kontraindiziert. Nach dem Abschluss der Chemotherapie, ist die Auffrischung der in Folge der Behandlung versäumten Impfungen nachzuholen.(10)

KrebspatientInnen reagieren häufig unterschiedlich auf Immunisierung unter Chemotherapie. Kinder mit ALL und regelrechtem Impfstatus können nach der Beendigung der Tumorthherapie niedrigere Impftiter aufweisen. Aus diesem Grund werden regelmäßige Impftiterkontrollen drei bzw. sechs Monaten nach der Behandlung empfohlen.(10)

PatientInnen, welche mittels HSCT behandelt werden, werden oftmals ein Jahr nach der Transplantation erneut immunisiert. Mit der Testung des Immunstatus kann man den optimalen Zeitpunkt zur sichersten Immunisierung bestimmen.(10)

5. Blinatumomab

Blinatumomab ist ein sogenannter „bispecific T cell engager“ (BiTE) monoklonaler Antikörper. Er ist sowohl gegen CD19+ precursor B-Zellen als auch gegen CD3+ zytotoxische T-Zellen gerichtet. Blinatumomab ist von der „European Medicines Agency“ für die Therapie der leukämisch Rückfälligen und für therapierefraktäre Formen der precursor-B-Zell-ALL (Philadelphia negativ) zugelassen sowie von der „US Food and Drug Administration“ für die Therapie der rückfälligen und der therapierefraktären Form der precursor-B-Zell ALL für Ph-positive und -negative PatientInnen zugelassen.(47)

Blinatumomab wird gewöhnlicherweise über regelmäßige Infusionen über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht, gefolgt von zwei-wöchigen Therapiepausen. In Form einer Erhaltungstherapie kann der Wirkstoff alle zwölf Wochen wiederholt verabreicht werden.(3,47)

5.1. Zytokine-Release-Syndrome (CRS)

Das Zytokine-Release-Syndrome ist eine Nebenwirkung, welche meist durch eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Rituximab, CAMPATH, OKT3) ausgelöst wird. Aber auch die CAR-T-CD19-Zell-Therapeutika oder andere Medikamente, welche einen schnellen Zellzerfall auslösen, können zu diesem unerwünschten Effekt führen. Dabei kommt es zu einer überschießenden Zytokinfreisetzung (TNF-alpha, INF-y, IL-6), welche oftmals zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führt. Die Symptome sind teilweise sehr unspezifisch und reichen von Fieber bis Hypothermie, Hypotonie, Rigor, Hautausschlag bis Dyspnoe, Myalgien bzw. Arthralgien Bronchospasmus und Übelkeit. Mit dem Absetzen der auslösenden Medikation und einer symptomatischen Therapie (Kortikosteroide, Flüssigkeit) kann man diesen Effekt meistens gut kontrollieren.(48,49)

Tocilizumab ist ein menschlicher monoklonaler Antikörper gegen IL-6R. Dieser Antikörper wurde schon oft erfolgreich zur Therapie bei CRS 3. oder 4. Grades eingesetzt.(50)

Die Stärke der Reaktion kann in fünf unterschiedliche Grade eingeteilt werden:(50)

- Grad 1: Die Symptome sind nicht lebensbedrohlich. Eine Symptomatische Therapie ist daher ausreichend. Zu den Symptomen zählen Fieber, Übelkeit, Müdigkeit und Kopfschmerzen.
- Grad 2: Eine moderate Intervention mit Sauerstoff (<40%), intravenöser Flüssigkeit bzw. einem niedrig dosierten Vasopressor, (Phenylephrin, Epinephrin, Dopamin, Vasopressin) ist nötig, um die Symptome in den Griff zu bekommen.
- Grad 3: Eine akute und aggressive Intervention mit Sauerstoff (>40%) sowie hochdosierte/mehrere Vasopressoren ist erforderlich;
- Grad 4: Lebensbedrohliche Symptome (Beatmung benötigt);
- Grad 5: Tod

5.1.1. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen

Im Zuge der Behandlung mit Blinatumomab sind einige durchaus lebensbedrohliche Nebenwirkungen aufgetreten. CRS und neurotoxische Effekte wurden bereits beobachtet. PatientInnen sollten während der Infusionsphase hospitalisiert und überwacht werden, um ein vorzeitiges Erkennen zu ermöglichen und schnellstmöglich zu intervenieren. Zu den potentiell möglichen neurologischen Nebenwirkungen zählen Enzephalopathie, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Delir, Gleichgewichts und Koordinationsstörungen. Andere Nebenwirkungen waren unter anderem Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Tremores und Leukopenie.(47)

5.2. Ergebnisse

Eine international „multicenter“ Studie verglich 405 stark vorthera-pierte PatientInnen mit rückfälliger oder therapierefraktärer Ph-negativer ALL im Erwachsenenalter. Dabei wurden die PatientInnen randomisiert entweder mit Blinatumomab (271 PatientInnen) oder einer Cytarabin basierten Therapie (134 PatientInnen)

behandelt. Später erhielten 24% der PatientInnen in beiden Gruppen eine HSCT. Dabei wurden folgende Ergebnisse beobachtet: (3,47)

- Das mediane Overall-Survival (OS) lag bei 7,7 Monaten in der Blinatumomab-Gruppe, verglichen zu 4,0 Monaten in der anderen Gruppe (Hazard Ratio bezogen auf den Tod [HR] 0,71; 95% KI, 0,55-0,93; $p=0,01$).
- Eine CR mit vollständiger hämatologischer Regeneration (34% vs 16%; $p<0,001$), sowie eine CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (44% vs 25%; $p<0,001$) innerhalb von 12 Wochen
- Das EFS 6 Monate nach Therapieinduktion lag bei 31% in der Blinatumomab-Gruppe im Vergleich zu 12% in der anderen Gruppe (HR: für den leukämischen Rückfall oder den Tod nach einer CR: 0,55; 95% KI, 0,43-0,71; $p<0,001$).
- Blinatumomab hatte vergleichbar schwere Nebenwirkungen (Neutropenien, Infektionen und neurologische Beeinträchtigungen), ein Zytokine-Release-Syndrom wurde bei <5% der PatientInnen beobachtet.

Eine weitere Studie untersuchte 36 PatientInnen (medianes Alter 32, 18-77) mit rückfälliger oder therapierefraktärer precursor-B-Zell ALL. Die PatientInnen wurden dabei kontinuierlich in einem 4-Wochen-Zyklus mit Blinatumomab, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause, behandelt. Die primären Endpunkte waren eine CR mit vollständiger oder unvollständiger hämatologischer Regeneration. Sekundäre Endpunkte inkludierten unter anderem das Ansprechen auf ein MRD, die HSCT-Rate, das EFS, das OS und die Inzidenz von behandlungsbedingten Nebenwirkungen. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:(51)

- 25 PatientInnen (69%) erreichten die primären Endpunkte.
- Ein 88 prozentiges Ansprechen auf ein MRD wurde beobachtet.
- Mediane OS 9,8 Monaten (95% KI, 8,5-14,9), medianes Rückfallfreies Überleben von 7,6 Monaten (95% KI, 4,5-9,5).
- 13 PatientInnen (52%) erhielten eine HSCT nach dem Erreichen der primären Endpunkte.
- Sechs PatientInnen hatten behandlungsbedingte neurologische bzw. psychiatrische Nebenwirkungen. Zwei PatientInnen erlitten ein CRS,

wodurch die Behandlung entweder unterbrochen oder pausiert werden musste.

5.2.1. Kosteneffektivität

Im Vergleich zur Standardtherapie bei PatientInnen mit rückfälliger oder therapierefraktärer Ph-negativer precursor-B-Zell-ALL erbrachte Blinatumomab 1,92 zusätzliche Lebensjahre und 1,62 zusätzliche „Quality Adjusted Lifeyears“ (QALYs). Dabei wurden jedoch zusätzliche Kosten von 180.462\$ verursacht. Die Kosten für ein zusätzliches QALY liegen demnach bei 110.108\$. (52)

Die Kosteneffektivität wurde mit Hilfe der „Incremental Cost-Effectiveness Ratio“ (ICER) geschätzt angegeben. Bei einer Obergrenze von 150.000\$/QALY lag die Wahrscheinlichkeit auf Kosteneffektivität bei 74%.(52)

Die Nachteile dieser Kosteneffektivitätsstudie waren:(52)

- Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen wurden nicht in die Berechnung mit einbezogen
- Die Berechnungen wurden nicht an Langzeitdaten, in Bezug auf Transplantationsraten angepasst

Verglichen mit der Standardtherapie ist Blinatumomab eine kosteneffektive Behandlungsoption für PatientInnen mit rückfälliger/therapierefraktärer Ph negativer precursor B-Zell ALL.(52)

5.3. Diskussion

Die derzeitigen Daten für Blinatumomab zeigen durchaus vielversprechende Ergebnisse. Jedoch wurden die oben erwähnten Studien nicht bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Man kann jedoch davon ausgehen, dass dieser Wirkstoff im Kindes- und Jugendalter ähnlich positive Ergebnisse erzielt. Bei einem medianen OS von 7,7 Monaten in der Studie von Katarjarn et al. 2017 und einem medianen OS von 9,8 Monaten in der Studie von Topp et. Al 2014 zeigte dieses neue Medikament deutlich bessere Ergebnisse im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie.

Ein weiterer positiver Punkt ist das überschaubare Auftreten von behandlungsbedingten Nebenwirkung relativ zur Effektivität der Therapie. Die Studie von Katarjarn et al. 2017 (405 PatientInnen) zeigte sogar eine ähnliche Stärke und Anzahl von Nebenwirkungen zur Standardtherapie.

6. CAR-T-Zell-CD19-Therapie

Eine Studie aus dem „*New England Journal of Medicine*“ vom Februar 2018 berichtete über ein neues Arzneimittel, welches als Tisagenlecleucel bezeichnet wird. Es ist ein sogenanntes CAR-T-Zell-CD19-Therapeutikum (Chimäre Antigen Rezeptor) gegen CD19 (B-Zell-ALL). Bei dieser „Targeted-Therapy“ werden dem Patienten T-Zellen (zytotoxische T-Zellen) entnommen und genetisch gezielt gegen CD19+ positive B-Lymphozyten sensibilisiert, sodass diese im Falle eines Antigen-Kontakts mit CD19+ Zellen eine Reihe proinflammatorische Zytokine ausschütten, welche die Krebszellen zerstören. Aus diesem Grund wird diese Art der Therapie auch als „Living-Therapy“ bezeichnet. Dieses gezielte Eliminieren der Tumorzellen findet auch bei dem sogenannten „Graft-vs-Leukemia“-Effekt nach Knochenmarkstransplantationen statt. Dieses Medikament wurde im August 2017 das erste Mal in den USA zugelassen. Der Preis der Therapie (einmalige Infusion) liegt derzeit bei 475.000\$.(2,4,53)

Obwohl diese Form der Therapie schon einige Jahre bekannt ist, zeigen die neuesten Studien aus dem „*New England Journal of Medicine*“ und dem „*Lancet*“ die großen Auswirkungen dieser Therapie für spezifische PatientInnen. Die Zulassung beschränkt sich derzeit nur auf Kinder und Jugendliche mit ALL. Im Besonderen ist sie nur für die Behandlung von leukämischen Rückfällen und therapierefraktären Formen zugelassen (Hoch-Risiko-PatientInnen). Unabhängig vom Alter haben PatientInnen mit einer primären oder rezidivierenden therapierefraktären ALL, welche keine CR erreichen konnten (negative MRD), eine Überlebenschance von unter 10%.(5)

Ungefähr 80% der PatientInnen sprechen auf die Therapie mit CAR-T-CD19-Zellen an. Mit einer 25% Chance auf eine CR innerhalb der ersten sechs Monate und einer einjährigen Überlebensrate von 80%, gilt sie als sehr effektiv im Vergleich zu alternativen Therapien (Polychemotherapie in Kombination mit HSCT) für Hoch-Risiko-Patienten/-innen. Jedoch sollte man die Risiken nicht außer Acht lassen, die diese neuartige Behandlungsmethode nach sich zieht. Das Zytokine-Release-Syndrom, starke Fieberschübe, grippeartige Symptome, Hypotonie und Veränderungen des mentalen Status können aufgrund dieser Therapie auftreten und zu einem durchaus lebensbedrohlichen Zustandsbild führen.(2,4,10)

In dieser Arbeit wurde konkret auf zwei Studien in Bezug auf die neue CAR-T-CD19-Zell- Therapie eingegangen. Studie I wurde im „*New England Journal of Medicine*“ (NEJM) im Februar 2018 und Studie II im „*Lancet*“ im Oktober 2014 veröffentlicht.

6.1. Methoden

Studie I wurde im Februar 2018 im NEJM veröffentlicht. Dabei wurde eine Phase-2-Studie mit nur einer Kohorte durchgeführt. CD19+ Patienten/-innen, welche einen leukämischen Rückfall hatten oder eine therapierefraktäre Form aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 3-21 Jahren sowie mindestens 5% leukämische Lymphoblasten im Knochenmark zum Zeitpunkt des Screenings. Als Ausschlusskriterium wurde eine bereits zuvor erhaltene Anti-CD19-Therapie definiert. Insgesamt wurden 107 Patienten/-innen in Betracht gezogen, davon wurden 92 PatientInnen für die Studie eingeschrieben. Von diesen wurden 17 aus unterschiedlichen Gründen ausgeschlossen (sieben starben, drei hatten „adverse-events“ und sieben hatten Tisagenlecleucel bezogene Probleme).(4)

Als primärer Endpunkt wurde eine gesamte Remissionsrate von über 20% festgelegt, welche zu einer totalen Remission oder zu einer totalen Remission mit einer inkompletten hämatologischen Regeneration innerhalb von drei Monaten führte und als bestes Ansprechen auf die Therapie definiert wurde. Die Auswertungen der Tests wurden dabei von auswärtigen unabhängigen Laboratorien durchgeführt und beinhalteten Blut-, Knochenmarks- und Liquoruntersuchungen sowie einen physikalischen Status. Als sekundäre Endpunkte wurde die komplette Remissionsrate oder die komplette Remissionsrate mit unvollständiger hämatologischer Regeneration bei nicht detektierbarer MRD (<0.01%) festgelegt. Die Analyse erfolgte mittels Flow-Zytometrie. Zusätzlich untersucht wurden die Remissionsdauer, das EFS, das OS, die Sicherheit im Zusammenhang mit der behandlungsbedingten Toxizität und die zelluläre Kinetik.(4)

Studie II wurde bereits im Jahr 2015 im *Lancet* publiziert. Das Studiendesign war eine Phase-1-Dosis-Eskalationsstudie für CAR-T-CD19-Zell-Therapeutika für Kinder mit ALL oder NHL. Es wurden PatientInnen zwischen einem und 30 Jahren

mit CD19+ ALL/NHL für die Studie zugelassen. Alle PatientInnen wurden zuvor mit Fludarabin und Cyclophosphamid vorbehandelt. Autologe T-Zellen wurden dabei elf Tage lang inkubiert und bearbeitet. Das Hauptziel dieser Studie war es, die maximal tolerierbare Dosis an CAR-T-CD19-Zellen sowie die Toxizität und die Durchführbarkeit festzustellen. Insgesamt konnten 21 PatientInnen mit der CAR-T-CD19-Zell-Therapie behandelt werden.(5)

PatientInnen, welche bereits zuvor eine HSCT erhalten hatten, wurden nur dann ausgewählt, wenn die Transplantation mindestens 100 Tage zurücklag und kein Nachweis einer „Graft-vs-Host.Disease“ (GVHD) gegeben war. PatientInnen mit CNS1- bzw. CNS2- Beteiligung, ohne klinisch neurologische Auffälligkeiten, wurden ebenfalls für die Studie zugelassen.(5)

Die Toxizität der Therapie wurde entsprechend der CTCAE-v.4.02 graduiert (ausgenommen CRS). Nicht hämatologische dosislimitierende Toxizitäten, welche mindestens Grad 3 oder höher waren und innerhalb von 28 Tagen nach Infusionsverabreichung von CAR-T-CD19-Zellen aufgetreten sind, wurden festgehalten. Hämatologisch limitierende Toxizitäten Grad 4 (ausgenommen Lymphopenie), welche länger als 30 Tage persistierten und nicht durch die Grunderkrankung bedingt waren, wurden dokumentiert.(5)

Das Therapieansprechen wurde 28 Tage nach der Infusion von CAR-T-CD19-Zellen innerhalb von vier Tagen erhoben. MRD-Negativität wurde mit $<0.01\%$ Blasten im Knochenmark definiert und mit Hilfe von Flow-Zytometrie ermittelt. Ein komplettes Ansprechen wurde beim Vorliegen folgender Kriterien angenommen:(5)

- $<5\%$ Blasten im Knochenmark,
- kein Nachweis von zirkulierenden Blasten im peripheren Blutausschlag sowie
- keine extramedulläre Beteiligung mit einer absoluten Neutrophilenzahl von $1000/\mu\text{L}$ und einer Thrombozytenzahl von $100.000/\mu\text{L}$ oder mehr.

Vollständiges Ansprechen der Therapie mit einer teilweisen hämatologischen Regeneration wurde als vollständiges Ansprechen mit Zytopenie definiert. Wenn weder ein vollständiges Ansprechen mit ebenfalls vollständiger oder einer teilweisen hämatologischen Regeneration, noch eine progressive Erkrankung beobachtet werden konnten, wurde dies als stabiler Verlauf gewertet. PatientInnen,

welche hinsichtlich MRD ein negatives Ansprechen auf die Therapie hatten, erhielten eine HSCT, wenn die behandelnden ÄrztInnen dies als möglich erachteten. Alle PatientInnen wurden bis zum Auftreten eines leukämischen Rückfalls oder den Tod beobachtet. PatientInnen, welche auf die CAR-T-CD19-Zell-Therapie ansprachen, aber nach wie vor eine nachweisbare Anzahl an Blasten aufwiesen, konnten eine zweite Infusion mit CAR-T-CD19-Zellen plus einer Chemotherapie erhalten.(5)

Als primäre Objekte wurden die maximal tolerierbare Dosis an CAR-T-CD19-Zellen, die Beschreibung der Toxizität sowie die Durchführbarkeit der Generierung von CAR-T-Zellen definiert.(5)

Sekundäre Objekte waren das Ausmaß des Ansprechens auf die Therapie, die Messung der Ausbreitung und Persistenz der CAR-T-Zellen im peripheren Blut bzw. Knochenmark und Liquor cerebrospinalis sowie die Identifizierung von biologischen Korrelaten zwischen klinischen Outcomes und Toxizitäten.(5)

6.2. Ergebnisse

In Studie I konnten insgesamt 75 PatientInnen mit einer Tisagenlecleucel-Infusionstherapie behandelt werden und in die Effektivitätsevaluierung einbezogen werden. 46 PatientInnen (61%) erhielten zuvor eine HSCT. Das mediane Alter lag bei elf Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien lag bei drei (Reichweite eins-acht) und der mediane Blastenanteil im Knochenmark lag bei 74%. Vor der CAR-T-CD19-Zell-Therapie wurden 72 PatientInnen mit einer lymphoreduktiven Chemotherapie vorbehandelt (ausgenommen PatientInnen mit Lymphopenie). (4)

6.2.1. Dosierung

In Studie II wurde eine Phase-1-Dosis-Eskalationsstudie zur Ermittlung der maximalen Dosis von CAR-T-CD19-Zell-Therapeutika bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Dabei wurde ein Standard 3+3-Design zur Etablierung der maximalen Dosis verwendet. Die erste Dosis wurde mit $1 \cdot 10^6$ CAR-T-CD19-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht und die zweite wurde mit $3,1 \cdot 10^6$ CAR-T-CD19-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht definiert. Wenn die Dosis 1 an T-Zellen nicht erreicht werden konnte, wurden alle CAR-T-CD19-Zellen, welche vorhanden

waren, infundiert. PatientInnen, welche die erste Dosis erhielten, wiesen keine dosislimitierende Toxizität auf. Bei zwei von vier PatientInnen (50%) kam es jedoch zu einem dosislimitierenden Effekt in Folge der höheren Dosierung (ein CRS vierten Grades und ein CRS dritten Grades). Aus diesem Grund wurde die maximal tolerierbare Dosis in dieser Studie auf $1 \cdot 10^6$ CAR-T-CD19-Zellen festgelegt. Studie I verwendete eine gewichts-adaptierte Dosis. Dabei wurden $3,1 \cdot 10^6$ vorbehandelte T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht infundiert.(4,5)

6.2.2. Wirksamkeit

In Studie I lag die Gesamtremissionsrate der 75 PatientInnen, welche mindestens drei Monate lang betreut wurden, bei 81% (95% KI, 71-89 Reichweite). Dabei hatten 45 PatientInnen (60%) eine vollständige Remission und 16 PatientInnen (21%) eine vollständige Remission mit einer unvollständigen hämatopoetischen Regeneration. PatientInnen, welche nach 28 Tagen kein MRD aufwiesen, sprachen am besten auf die Therapie an (95%, 58 von 61 PatientInnen).(4)

Das EFS derjenigen PatientInnen, welche auf die Therapie ansprachen, lag bei 80% (95% KI, 65-89) nach sechs Monaten und bei 59% (95% KI, 41-73) nach zwölf Monaten. Jene 61 PatientInnen, welche eine totale Remission oder eine totale Remission mit unvollständiger hämatopoetischer Regeneration aufwiesen, erreichten nicht die mediane Remissionsdauer. Bei 17 PatientInnen die eine komplette Remission erreichten, kam es vor dem Erhalten einer zusätzlichen antiproliferativen Chemotherapie zu einem leukämischen Rückfall. Drei weitere PatientInnen bekamen einen Rückfall, wobei hier eine Therapieumstellung auf eine neue Krebstherapie (es lag eine MRD oder eine mangelnde Tisagenlecleucel-Persistenz im Blut vor) erfolgte. Zwei PatientInnen sprachen nicht auf die Therapie an (keine Remissionserhaltung von 28 Tagen). Es wurden keine PatientInnen mit einer ZNS-Beteiligung während des primären Beobachtungszeitraumes gefunden. Ein/e PatientIn hatte einen ZNS-Rückfall nach der Umstellung auf eine neue Krebstherapie. Der CD19-Status zum Zeitpunkt des Rückfalls war bei einem Patienten oder einer Patientin CD19 positiv, bei 15 PatientInnen CD19 negativ und bei sechs PatientInnen unbekannt.(4)

Die „Event-Free Survival“-Rate nach sechs Monaten lag bei 73% (95% KI, 60-82 Reichweite) und nach zwölf Monaten bei 50% (95% KI, 35-64 Reichweite). Acht PatientInnen bekamen während der Remission eine allogene HSCT. Von diesen wurden zwei positiv auf ein MRD getestet, zwei weitere hatten eine B-Zell Erneuerung innerhalb von sechs Monaten nach der Infusion. Alle Acht PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch am Leben (vier mit unklarem Krankheitsstaus und vier mit negativem Rückfallstatus). Die OS-Rate der 75 PatientInnen welche mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, lag bei 90% (95% KI, 81-95 Reichweite) nach sechs Monaten und bei 76% (95% KI, 63-86 Reichweite) nach zwölf Monaten nach dem Erhalten der Infusion.(4)

In Studie II zeigte eine „Intention-to-treat“-Analyse in zwei Dritteln der Fälle (95% KI, 43,0-85,4 Reichweite) (14 von 21 PatientInnen) eine vollständige Anspruchsrate auf die Therapie. Bei den 20 PatientInnen, bei welchen eine B-Zell-ALL diagnostiziert wurde, lag die vollständige Anspruchsrate bei 70% (95% KI, 45,7-88,1 Reichweite), zwölf von 20 PatientInnen waren dabei MRD negativ. Das OS bei einer medianen Beobachtungszeit von zehn Monaten lag bei 51,6%.(5)

Das Überleben der zwölf PatientInnen ohne leukämischen Rückfall, welche ein MRD negatives vollständiges Ansprechen der Therapie hatten, lag nach 4,8 Monaten bei 78,8%. Alle zehn PatientInnen, welche eine HSCT erhielten, einen vollständigen Therapieerfolg hatten und MRD negativ waren, blieben krankheitsfrei. Bei diesen konnten in weiterer Folge keine transplantationsbedingten Toxizitäten beobachtet werden.(5)

Bei zwei PatientInnen, welche ein MRD negatives vollständiges Therapieansprechen aufwiesen, konnte aufgrund der Einschätzung der behandelnden ÄrztInnen keine HSCT durchgeführt werden. Daraufhin hatten beide PatientInnen einen CD19 negativen leukämischen Rückfall nach drei bzw. fünf Monaten. Es konnte dabei kein Hinweis auf den Verlust der CD19 Expression gefunden werden. Drei PatientInnen erhielten zusätzlich eine zweite Infusionstherapie mit CAR-T-CD19-Zellen 2,0 bis 5,5 Monate nach der ersten Therapie aufgrund von MRD positiver oder Rückfall bedingter B-Zell-ALL. Dabei konnte jedoch kein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden.(5)

Bei zwei PatientInnen gab es Hinweise für eine leukämische ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Infusion. Diese verschwanden im Zuge der steigenden Anzahl an CAR-T-CD19-Zellen im Liquor cerebrospinalis. Bei keiner Patientin/keinem Patienten mit vollständigem medullären Ansprechen der Therapie konnten 28 Tage nach dem Erhalt der Infusion Blasten im Liquor nachgewiesen werden (Das Restaging erfolgte mittels Flow-Zytometrie).(5)

6.2.3. Tisagenlecleucel Expansion und Persistenz

Die Tisagenlecleucel-Ausbreitung und -Persistenz in Studie I wurde im peripheren Blut mittels qualitativer PCR nachgewiesen. 60 PatientInnen, welche nach 28 Tagen auf die Therapie ansprachen, konnten für die Analyse der zellulären Kinetik verwendet werden. Die mediane Zeit zur maximalen Expansion (Tmax) der modifizierten T-Zellen lag bei zehn Tagen (5,7 -28 Reichweite), wobei PatientInnen ohne Reaktion auf die Therapie ein Tmax von 20 Tagen aufwiesen. Die Expansion wurde geometrisch mittels der Fläche unter der Konzentration zur Zeitkurve von 0-28 Tage im peripheren Blut dargestellt. PatientInnen mit einer Therapieantwort wiesen 315.000 Kopien pro Mikrogramm DNA auf, im Vergleich dazu zeigten sich bei PatientInnen ohne Therapieanschlag 301.000 Kopien pro Mikrogramm DNA.(4)

Die mediane Tisagenlecleucel-Persistenz in Studie I lag zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung bei 168 Tagen (20-617 Tage).(4)

Studie II zeigte, dass eine kurze Persistenz an CAR-T-CD19-Zellen nicht notwendigerweise zu einem therapeutischen Nachteil führen muss. Eine kürzere Lebensdauer an infundierten Zellen führte sogar zu positiven Effekten in Bezug auf die Dauer und Ausprägung der B-Zell-Aplasie. Weiters konnte ein Peak der Expansion an zirkulierenden CAR-T-Zellen bei 18 von 21 PatientInnen rund um den 14. Tag festgestellt werden. Dabei wurde gleichzeitig mit der erhöhten Konzentration an CAR-T-CD19-Zellen ein Verschwinden der zirkulierenden Blasten beobachtet. 68 Tage nach der Infusion konnten in Studie II keine zirkulierenden CAR-T-CD19-Zellen mehr mittels Flow-Zytometrie nachgewiesen werden. Durch den Erhalt einer HSCT bei einigen PatientInnen wurde der Beobachtungszeitraum eingeschränkt. Die CAR-T-CD19-Zell-Expansion korrelierte sowohl mit dem

Ausmaß des Therapieansprechens, als auch mit dem Auftreten von toxischen Effekten.(5)

Das Vorhandensein von sogenannten human-anti-mouse-Antikörper im Serum kann zusätzlich einen Effekt auf die CAR-T-CD19-Zell-Persistenz haben. Eine zuvor erhaltene Cyclophosphamid-Therapie führte zu einer verlängerten Persistenz der CAR-T-CD19-Zellen. Die Dauer der Persistenz verhielt sich jedoch indirekt proportional zur Tumorzelllast im peripheren Blut.(5,54)

6.2.4. B-Zell-Aplasie

Bei allen PatientInnen, bei denen die Therapie ansprach, kam es zu einer B-Zell-Aplasie. Aus diesem Grund mussten die meisten PatientInnen mit Immunglobulinen behandelt werden. Die Wahrscheinlichkeit, nach sechs Monaten weiterhin an einer B-Zell-Aplasie zu leiden lag in Studie I bei 83% (95% KI, 69-91).(4)

6.2.5. Zytokine Antwort

Bei den 75 PatientInnen, welche in Studie I therapiert wurden, kam es zu einer vorübergehenden Erhöhung des IL-6, Interferon-gamma und des Ferritins während des CRS. Bei PatientInnen mit CRS Grad 4 waren diese Serumparameter noch deutlicher erhöht.(4)

In Studie II konnte bei den PatientInnen, welche ein schweres CRS erlitten, ein deutlich höherer Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) nachgewiesen werden, als bei jenen, die einen mildereren Verlauf hatten. Die Höhe des CRPs scheint hier direkt mit der Intensität des CRS zu korrelieren.(5)

6.2.6. Risiken der Therapie

In der Sicherheitsanalyse aus Studie I wurden alle 75 therapierten PatientInnen berücksichtigt. Die mediane Zeit vom Beginn der Infusion bis zur Datenerhebung lag bei 13,1 Monaten (2,1-23,5). Jede Patientin/jeder Patient hatte mindestens ein „adverse event“ während dieses Zeitraums. 71 von 75 PatientInnen (95%) bekamen eine Reaktion, welche vermutlich auf die Tisagenlecleucel-Behandlung zurückzuführen ist. Die häufigsten nicht-hämatologischen Komplikationen dabei waren CRS (77%), Fieber (40%), verminderter Appetit (39%), Kopfschmerzen

(36%) und febrile Neutropenie (36%). Innerhalb der ersten acht Wochen der Infusion wurde eine febrile Neutropenie bei 35% der PatientInnen beobachtet. Eine Neutropenie Grad 3 oder 4 mit einer Körpertemperatur über 38,3 °C wurde bei 46 PatientInnen beobachtet. Fieber, Neutropenie und CRS wurden oftmals in Zusammenhang mit einer lymphoreduktiven Chemotherapie beobachtet. (4)

Insgesamt hatten 66 von 75 PatientInnen eine Reaktion 3. oder 4. Grades, bei 55 von 75 PatientInnen war diese auf Tisagenlecleucel zurückzuführen. Innerhalb der ersten acht Wochen, hatten 52 PatientInnen ein Tisagenlecleucel assoziiertes „adverse-event“ 3. Oder 4. Grades. Im Zeitraum von acht Wochen bis zu einem Jahr nach der Infusionstherapie ging die Anzahl an therapieinduzierten Reaktionen deutlich zurück (zwölf von 70 PatientInnen, welche bis zu einem Jahr betreut wurden).(4)

„Adverse-events“, welche besondere Berücksichtigung fanden, waren CRS, Zytopenien welche über 28 Tage persistierten, Infektionen, neurologische Beteiligungen und Tumor-Lyse-Syndrom. 67 von 75 PatientInnen (89%) bekamen innerhalb der ersten acht Wochen eines dieser genannten Symptome. 58 PatientInnen bekamen ein CRS, welches im Median drei Tage (1-22 Tage) nach der Infusion begann und acht Tage (1-36 Tage) lang persistierte. 35 PatientInnen mussten diesbezüglich auf einer ICU (intensive-care-unit) versorgt werden. Von den insgesamt 67 PatientInnen mit Symptomen wurden 19 (25%) wurden mit hochdosierten Vasopressoren behandelt, 33 (44%) erhielten Sauerstoff im Zuge der Behandlung, zehn (13%) wurden mechanisch beatmet, sieben (9%) wurden dialysiert und 28 (37%) wurden im Zuge des CRS mit Tocilizumab behandelt.(4)

Eine neurologische Beteiligung wurde bei 30 PatientInnen (40%) innerhalb der ersten acht Wochen nach der Infusion festgestellt. Dabei wurden 10 PatientInnen aufgrund von neurologischen Symptomen dritten Grades behandelt (jedoch keine 4 Grades). Folgende neurologischen Erscheinungen wurden beobachtet: Enzephalopathie (11%), Verwirrtheit (9%), Delir (9%), Tremor (8%), Agitiertheit (7%) und Somnolenz (7%). Die meisten neurologischen Symptome wurden im Zuge des CRS beobachtet.(4)

31 PatientInnen (41%) erlitten im Zuge der Behandlung eine Thrombozytopenie 3. oder 4. Grades, welche über 28 Tage nach dem Erhalt der Infusion hinweg

persistierte. Bei 22 der 31 PatientInnen verringerte sich der Grad der Thrombozytopenie auf 2 oder weniger.(4)

Eine Neutropenie 3. oder 4. Grades, welche über 28 Tage persistierte, wurde bei 40 PatientInnen (53%) festgestellt. Bei 32 PatientInnen verringerte sich der Grad der Neutropenie auf 2 oder weniger. 18 PatientInnen, (45%) welche eine Neutropenie 3. oder 4. Grades aufwiesen, erlitten in weiterer Folge schwere Infektionen.(4)

Insgesamt wurden 19 Todesfälle nach dem Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion dokumentiert. Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Infusion starb ein/e PatientIn an zerebralen Hämorrhagien und ein/e PatientIn starb aufgrund der Progression der B-Zell-ALL. 17 PatientInnen starben 30 Tage nach der Infusion. Die Ursachen hierbei waren: B-Zell-ALL-Rückfall oder -Progression (12 P), HHV-6 positive Enzephalitis unter verlängerter Leuko-/Lymphopenie (1 P), systemische Mykose mit begleitender Neutropenie (1 P), 1 P verstarb an einer unbekannten Ursache. 2 P starben nach einer Therapieumstellung (1 P starb infolge einer Pneumonie und 1 P an hepatobiliären Komplikationen).(4)

In Studie II wurden unterschiedliche behandlungsbedingte Nebenwirkungen beobachtet. Von den 21 PatientInnen hatten acht zuvor eine allogene HSCT erhalten. sechs PatientInnen hatten eine primär therapierefraktäre Form der B-Zell-ALL (MRD positiv), bei zwei PatientInnen lag eine leukämische Infiltration des ZNS vor und ein/e PatientIn erhielt bereits zuvor eine CAR-T-Zell-CD19-Therapie, jedoch ohne Erfolg. 19 PatientInnen erreichten dabei die für die Therapie benötigte Dosis und bei zwei PatientInnen wurde die Dosis von mindestens $1 \cdot 10^6$ CAR-T-Zellen nicht erreicht. Der mediane Anteil an leukämischen Zellen im Knochenmark lag dabei bei 26% (2,9-69,5).(5)

Alle toxischen Effekte, welche im Zuge der CAR-T-CD19-Zell-Therapie aufgetreten sind, waren vollständig reversibel. Der gravierendste Effekt dabei war das CRS Grad 4 bei drei PatientInnen (14%). Die häufigsten nicht-hämatologischen „adverseffekts“ 3. Grades waren Fieber bei neun PatientInnen (43%), Hypokaliämie bei neun PatientInnen (43%), neutropenes Fieber bei acht von 21 PatientInnen (38%). Des weiteren traten Anämien bei 13 PatientInnen (68%), ZNS- Symptomatik

zweiten Grades (Ataxie, Kopfschmerzen, Tremor) bei drei PatientInnen (15%) und ein/e PatientIn ZNS- Symptomatik dritten Grades (Dysphasie).(5)

6.3. Diskussion

Die toxischen Effekte, die aufgrund der Therapie resultierten, waren in beiden Studien zwar ähnlich, unterschieden sich jedoch deutlich hinsichtlich der Dauer, Intensität und Behandlungsbedürftigkeit. Zu beachten sind die unterschiedlichen Dosierungen von CAR-T-CD19-Zellen. In Studie I wurden die PatientInnen mit einer Dosis von $3,1 \cdot 10^6$ T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht behandelt. Studie II definierte die Maximaldosis mit $1,0 \cdot 10^6$ CAR-T-CD19-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht wesentlich geringer. In beiden Studien wurde das Hauptaugenmerk hinsichtlich der behandlungsbedingten Nebenwirkungen („adverse events“) auf das Zytokine-Release-Syndrom gelegt.(4,5)

In Studie II wurde ein CRS Grad 4 lediglich bei 14% der Probanden (drei von 21 PatientInnen) im Zuge der Therapie festgestellt. Hingegen bekamen in Studie I insgesamt 58 von 75 PatientInnen (78%) ein CRS unbestimmten Grades, wovon 35 PatientInnen (47%) auf einer ICU behandelt werden mussten. Im Gegensatz zu Studie I waren sämtliche Nebenwirkungen, welche in Studie II aufgetreten sind, vollständig reversibel. Weitere schwerwiegende Nebenwirkung in Studie I waren schwere Infektionen bei 18 PatientInnen (24%) und schwere Thrombozytopenien 3. oder 4. Grades bei 31 PatientInnen (42%).(4,5)

Die unterschiedlich starken Ausprägungen der behandlungsbedingten Nebenwirkungen oder „adverse effects“ sind sehr wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Dosierungen von CAR-T-CD19-Zellen zurückzuführen. In Studie I wurden 75 PatientInnen und in Studie II 21 PatientInnen behandelt. Dabei lagen unterschiedliche Studienbedingungen vor, welche die Ergebnisse der beiden Studien nur bedingt vergleichbar machen. Die folgenden Aufzählungen sollen die unterschiedlichen Studienbedingungen und Einschlusskriterien besser darstellen:(4,5)

- In Studie I wurden insgesamt 75 PatientInnen im Alter zwischen 3 und 21 Jahren mit CD19+ therapierefraktärer oder rückfälliger B-Zell-ALL untersucht, wobei die Phase-II-Studie mit einer Kohorte durchgeführt wurde.

- In Studie II wurden insgesamt 21 PatientInnen im Alter zwischen 1 und 30 Jahren mit CD19+ therapierefraktärer oder rückfälliger B-Zell-ALL oder einem NHL untersucht. Dabei wurde die Phase I in Form einer Dosisescalationsstudie durchgeführt.

Um einen präziseren Vergleich zu ermöglichen und aussagekräftigere Statements geben zu können, müsste man die Studienbedingungen noch weiter anpassen und synchronisieren.(4,5)

Die Ausbreitung und Persistenz der modifizierten T-Zellen im peripheren Blut spielte eine wesentliche Rolle in Bezug auf das Therapieansprechen. In Studie I wurde die maximale Anzahl an CAR-T-CD19-Zellen nach zehn Tagen im Blut nachgewiesen. Die mediane Persistenz lag dabei bei 168 Tagen. In Studie II wurde der CAR-T-CD19-Zell-Peak um den 14. Tag gemessen. Eine deutlich geringere Persistenz mit einer maximalen Dauer von 68 Tagen wurde in Studie II beobachtet, was vermutlich auch einen Einfluss auf den Therapieerfolg hatte.(4,5)

Hinsichtlich der Effektivität der Therapie erzielten beide Studien durchaus vielversprechende Ergebnisse. In Studie I lag das EFS nach sechs Monaten bei 73% und nach zwölf Monaten bei 50%. Die Gesamtremissionsrate nach mindestens drei Monaten war mit über 80%, verglichen mit der Standard-Chemotherapie (40%) beeindruckend. Die OS-Rate der 75 behandelten PatientInnen nach sechs Monaten lag bei 90% und nach zwölf Monaten bei 76%. In Studie II lag das Überleben bei 13 PatientInnen ohne leukämischen Rückfall, welche vollständig und MRD negativ auf die Therapie ansprachen, bei 78,8% nach knapp fünf Monaten. Das OS bei einer medianen Beobachtungszeit von zehn Monaten lag dabei nur bei 51,6%.(4,5)

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Studien, zeigt sich (unter Vorbehalt) in Studie I ein deutlich längerer Überlebenszeitraum als in Studie II. Das OS nach zwölf Monaten lag in Studie I bei 76% und in Studie II nach zehn Monaten bei 51,6%. Wie auch in Bezug auf die behandlungsbedingte Toxizität, ist dies vermutlich ebenfalls auf die unterschiedliche Intensität der Therapie zurückzuführen. Dabei sollte beachtet werden, dass in Studie II zwar weniger und leichtere Nebenwirkungen beobachtet wurden als in Studie I, der Therapieerfolg aber deutlich schlechter ausfiel.(4,5)

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Hauptziele in Studie II darin lagen, die maximal tolerierbare Dosis festzulegen, um das Ausmaß an Nebenwirkungen zu minimieren sowie die Durchführbarkeit zu bestimmen. In Studie I hingegen wollte man einen möglichst guten Therapieerfolg erreichen und nahm dabei vermutlich verstärkte Nebenwirkungen in Kauf. Weiters zu erwähnen ist, dass es sich bei Studie I um eine Phase-II-Studie handelt und in Studie II um eine Phase-I-Studie. Zwischen beiden Veröffentlichungen ein Zeitraum von vier Jahren (Studie I (2018) und Studie II (2014)), wodurch bei der neueren Studie deutlich mehr Informationen vorlagen.(4,5)

Im Großen und Ganzen handelt es sich bei der neuen „targeted-therapy“ mit CAR-T-CD19-Zellen um eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für PatientInnen mit therapierefraktären oder rückfälligen Formen der B-Zell-ALL. Um den Therapieerfolg zu maximieren ist es deshalb erforderlich, ein gewisses Risiko in Kauf zu nehmen und die Dosierung an CAR-T-CD19-Zellen hoch genug anzusetzen. Folglich ist eine strengere Überwachung der PatientInnen, verstärkt in den ersten Wochen nach der Infusion von CAR-T-CD19-Zell-Produkten, von größter Bedeutung.

7. Literaturverzeichnis

1. Terzah M Horton, MD, PhD PPS MD. Overview of the presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents [Internet]. 2017. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents?source=bookmarks_widget#H17
2. Bach PB, Giralto SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a \$475 000 Cancer Drug. JAMA. 21. November 2017;318(19):1861–2.
3. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, u. a. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine. 2. März 2017;376(9):836–47.
4. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, u. a. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine. Februar 2018;378(5):439–48.
5. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, u. a. Lancet T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet. Februar 2015;385(9967):517–28.
6. v. Stackelberg A, Schrappe M, Reinhardt D, Suttorp M. Leukämien im Kindesalter. Der Onkologe. Dezember 2016;22(12):923–32.
7. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FK. Duale Reihe - Pädiatrie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012.
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, Herausgeber. New England Journal of Medicine. 15. Oktober 2015;373(16):1541–52.
9. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F. Pädiatrie - Grundlagen und Praxis. 4. Auflage. Bd. 2. Springer; 2014.

10. Terzah M Horton, MD, PhD CPS MD. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents - UpToDate [Internet]. 2018 [zitiert 27. März 2018]. Verfügbar unter:
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents?search=therapie%20akute%20lymphatische%20leuk%C3%A4mie%20kinder&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H338080258
11. Krebs bei Kindern und Jugendlichen, Statistik Austria; Tumorentitäten von 0-14 Jahre [Internet]. [zitiert 19. April 2018]. Verfügbar unter:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html
12. Krebs bei Kindern und Jugendlichen [Internet]. [zitiert 27. März 2018]. Verfügbar unter:
https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/080882.html
13. Krebs bei Kindern und Jugendlichen; Statistik Austria; Tumorentitäten von 15-19 Jahre [Internet]. [zitiert 21. April 2018]. Verfügbar unter:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html
14. Krebs bei Kindern und Jugendlichen; Anzahl der Neuerkrankungen [Internet]. [zitiert 19. April 2018]. Verfügbar unter:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/080882.html
15. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood. Oktober 2016;101(10):894–901.

16. ALL lymphoblasts in peripheral blood - UpToDate [Internet]. [zitiert 21. April 2018]. Verfügbar unter:
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F57831&topicKey=HEME%2F6244&source=outline_link
17. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. DIAGNOSIS AND SUBCLASSIFICATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 24. Oktober 2014;6(1):2014073.
18. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB, u. a. Prognostic Impact of Trisomies of Chromosomes 10, 17, and 5 Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and High Hyperdiploidy (> 50 Chromosomes). *Journal of Clinical Oncology*. 9. Mai 2000;18(9):1876–87.
19. Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, Look AT, Borowitz MJ, Crist WM, u. a. Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 15. Juni 1992;79(12):3316–24.
20. Risk group stratification and prognosis for acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents - UpToDate [Internet]. [zitiert 28. März 2018]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/risk-group-stratification-and-prognosis-for-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents?sectionName=MINIMAL%20RESIDUAL%20DISEASE&topicRef=6245&anchor=H14&source=see_link#H14
21. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. Juni 2013;381(9881):1943–55.
22. Plourde PV, Jeha S, Hijiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, u. a. Safety profile of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* in a large compassionate-use trial. *Pediatric Blood & Cancer*. 1. Juli 2014;61(7):1232–8.
23. Rives S, Estella J, Gómez P, López-Duarte M, Miguel PG de, Verdeguer A, u. a. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of

the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. British Journal of Haematology. 1. September 2011;154(5):600–11.

24. Patrick K, Wade R, Goulden N, Rowntree C, Hough R, Moorman AV, u. a. Outcome of Down syndrome associated acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol. British Journal of Haematology. 1. Mai 2014;165(4):552–5.

25. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJL, te Loo DMWM, Bierings MB, van den Bos C, u. a. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 27. März 2014;123(13):2026–33.

26. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.

27. Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors - UpToDate [Internet]. [zitiert 12. April 2018]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-definition-pathogenesis-clinical-manifestations-etiology-and-risk-factors?topicRef=6245&source=see_link

28. Goldman SC. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood. 15. Mai 2001;97(10):2998–3003.

29. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Journal of Pediatric Hematology/Oncology. Oktober 2010;32(7):554–63.

30. Winkel ML te, Pieters R, Wind E-JD, Bessems JHJM (Gert), Heuvel-Eibrink MM van den. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 1. März 2014;99(3):430–6.

31. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, u. a. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. Blood. 14. August 2014;124(7):1056–61.

32. Heath JA, Steinherz PG, Altman A, Sather H, Jhanwar S, Halpern S, u. a. Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 15. April 2003;21(8):1612–7.
33. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, u. a. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 12. April 2012;366(15):1371–81.
34. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, u. a. Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 1. August 2014;61(8):1416–21.
35. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, u. a. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. *N Engl J Med*. 25. Juni 2009;360(26):2730–41.
36. Liu H-C, Yeh T-C, Hou J-Y, Chen K-H, Huang T-H, Chang C-Y, u. a. Triple Intrathecal Therapy Alone With Omission of Cranial Radiation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 10. Juni 2014;32(17):1825–9.
37. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study.: *Journal of Clinical Oncology*: Vol 16, No 5 [Internet]. [zitiert 15. April 2018]. Verfügbar unter: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.1998.16.5.1712>
38. Castellino SM, Ullrich NJ, Whelen MJ, Lange BJ. Developing Interventions for Cancer-Related Cognitive Dysfunction in Childhood Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 30. Juli 2014 [zitiert 15. April 2018];106(8). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155432/>
39. Jan M, Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene*. Januar 2013;32(2):135–40.

40. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, u. a. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 15. Juni 2008;111(12):5477–85.
41. Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, u. a. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. Juli 2014;15(8):809–18.
42. Ammon HPT, Schubert-Zsilavecz M, Suchergebnisse. Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch. 11th revised and expanded edition. Berlin: De Gruyter; 2014. 1995 S.
43. Brunton L, Knollman B, Hilal-Dandan R. G&G'S The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 13. Auflage. New York: Mcgraw-Hill Education / Medical; 2017. 1419 S.
44. Houghton PJ, Morton CL, Kolb EA, Lock R, Carol H, Reynolds CP, u. a. Initial testing (stage 1) of the proteasome inhibitor bortezomib by the pediatric preclinical testing program. *Pediatric Blood & Cancer*. 1. Januar 2008;50(1):37–45.
45. Murphy WJ. NEJM -- Making a Better Hematopoietic Stem Cell — Timing Is Everything. *New England Journal of Medicine*. 4. Januar 2018;378(1):89–91.
46. Risk assignment childhood ALL - UpToDate [Internet]. [zitiert 18. April 2018]. Verfügbar unter:
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F71649&topicKey=HEME%2F6245&search=akute%20lymphatische%20leuk%C3%A4mie%20kinder&source=outline_link&selectedTitle=2~150
47. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults - UpToDate [Internet]. [zitiert 16. April 2018]. Verfügbar unter:
https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?sectionName=REMISSION%20INDUCTION&topicRef=6245&anchor=H7&source=see_link#H7

48. Cytokine release syndrome. In: Rheumatology and Immunology Therapy [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 2004 [zitiert 4. April 2018]. S. 268–9. Verfügbar unter: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/3-540-29662-X_832
49. Ruella M, June CH. Chimeric Antigen Receptor T cells for B Cell Neoplasms: Choose the Right CAR for You. Current Hematologic Malignancy Reports. Oktober 2016;11(5):368–84.
50. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, u. a. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 10. Juli 2014;124(2):188–95.
51. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, u. a. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology. 20. Dezember 2014;32(36):4134–40.
52. Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, u. a. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. Journal of Medical Economics. 2. September 2017;20(9):911–22.
53. Klein F. Hämatonkologisches Studienupdate – Targeted Therapies: 59th ASH Annual Meeting, 09.–12.12.2017 in Atlanta, USA. Der Onkologe. März 2018;24(3):259–62.
54. Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, Davila ML, Wang X, Stefanski J, u. a. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. Blood. 3. November 2011;118(18):4817–28.