

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
2.4 Risikofaktoren	2
4 Klinisches Bild	2
4.1 Symptome	2
5 Diagnose	2
5.2 Diagnostik.....	2
5.2.1 Erstdiagnose	2
5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik und Therapievorbereitung	2
5.2.1.2 Diagnostische Spezialuntersuchungen	2
5.2.2 Krankheitsverlauf.....	2
5.2.2.1 Bestimmung der messbaren Resterkrankung	2
5.2.2.2 Definition des Therapieansprechens.....	2
5.3 Klassifikation.....	2
5.4 Prognostische Faktoren.....	2
5.5 Differenzialdiagnose	2
6 Therapie	2
6.1 Therapiestruktur	2
6.1.1 Erstdiagnose	2
6.1.1.1 Vorphasetherapie.....	2
6.1.1.2 Induktionstherapie bei unter 55jährigen Pat. mit ALL oder LBL (Ph- negativ)	2
6.1.1.3 Konsolidationstherapie bei unter 55jährigen Pat. mit ALL oder LBL (Ph-negativ)	2
6.1.1.4 Erhaltungstherapie	2
6.1.1.5 Stammzelltransplantation.....	2
6.1.1.6 ZNS-Prophylaxe	2
6.1.1.7 Therapie der Ph-/BCR::ABL1-positiven ALL	2
6.1.2 Rezidiv	2
6.1.2.1 B-Vorläufer ALL	2
6.1.2.2 T-ALL	2
6.1.2.3 Spezifische Situationen in der Rezidivtherapie	2
6.3 Besondere Situationen.....	2
6.3.1 Therapie älterer Pat. mit ALL	2

6.3.2 Therapie lymphoblastischer Lymphome	2
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	3
8.1 Verlaufskontrolle	3
9 Literatur	3
10 Aktive Studien	3
10.1 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Deutschland	3
10.2 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Österreich	3
10.3 Laufende Studien und Therapiedurchführung in der Schweiz	3
15 Links	3
16 Anschriften der Verfasser	3
17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	3

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

ICD-10: C91.00

Stand: März 2026

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Nicola Gökbüget, Claudia Baldus, Monika Brüggemann, Yves Chalandon, Alexander W. Hauswirth, Sigrid Machherndl-Spandl, Matthias Stelljes, Max Topp

Vorherige Autoren: Michael Kneba, Oliver G. Ottmann, Urs Schanz

1 Zusammenfassung

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

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

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

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

Als übergeordnete Referenz wird auf die internationalen Konsensus-Empfehlungen des European Leukemia Net (ELN) verwiesen [1, 2].

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die ALL ist durch die Proliferation und Akkumulation maligner entarteter, unreifer lymphatischer Zellen der Hämatopoese, so genannter Blasten in Knochenmark und Blut charakterisiert [1, 2]. Auch alle anderen lymphatischen (z.B. Lymphknoten, Milz) und nicht lymphatischen Organe (z.B. Leber, ZNS, Hoden, Haut, Knochen etc.) können befallen sein. Die leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark und es kommt meist zu Zytopenien aller drei Zellreihen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie).

2.2 Epidemiologie

Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Pat. steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel

im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1). Daten aus deutschen Krebsregistern wurden aktuell zusammengetragen [3].

2.3 Pathogenese

Die Entartung kann auf verschiedenen Ebenen der lymphatischen Zellreifung stattfinden. In der Folge weisen die Leukämiezellen unterschiedliche phänotypische Merkmale, z.B. Konstellationen von Oberflächenmarkern auf, die mit der Reifungsstufe und auch mit der klinischen Manifestation der Erkrankung in Zusammenhang stehen.

Mehr als 60% der erwachsenen ALL-Pat. zeigen zytogenetische Aberrationen, die häufig ebenfalls charakteristisch für bestimmte phänotypische und klinische Ausprägungen sind und z. T. eine prognostische Bedeutung haben [1, 4]. Sie geben außerdem Hinweise auf Gene, die in Zusammenhang mit der Pathogenese der Erkrankung stehen. Bei den von Aberrationen betroffenen Genen bzw. deren Genprodukten handelt es sich um Faktoren, die an Signaltransduktion, Transkriptionsregulation, Zellzykluskontrolle und/oder der Regulation der Apoptose beteiligt sind. Dabei hat die Veränderung einzelner Gene komplexe Konsequenzen für die Expression nachgeordneter Gene und davon abhängiger Regulationsmechanismen. Es ist zudem davon auszugehen, dass mehrere genetische Aberrationen innerhalb einer Zelle erforderlich sind, um die maligne Entartung lymphatischer Vorläuferzellen zu ermöglichen. In der Folge kommt es zu Störungen der Differenzierung, Zunahme proliferativer Funktionen bzw. Verlust von Mechanismen, die zur Apoptose führen. Letztlich induzieren diese Veränderungen einen Überlebensvorteil für den malignen Klon und führen zu einem Differenzierungsblock auf einer bestimmten Reifungsebene, analog zu normalen lymphatischen Progenitorzellen. Wichtigstes Beispiel für die pathogenetische, prognostische und prädiktive Bedeutung ist die Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom), die mit der Bildung des *BCR::ABL1* Fusionsgens verbunden ist. Als Folge wird ein Protein mit aberranter Tyrosinkinaseaktivität exprimiert, das ursächlich mit der Entstehung der Ph/*BCR::ABL1*-positiven (PhPos) ALL in Zusammenhang steht. Neue molekulargenetische Verfahren erlauben nun, allein innerhalb der B-Vorläufer ALL mehr als 20 verschiedene molekulare Subgruppen zu identifizieren [5]. Bei einigen Aberrationen wird die prognostische Bedeutung derzeit untersucht; bei anderen Veränderungen wie der *BCR::ABL1*-like ALL können in Einzelfällen potenzielle Therapietargets identifiziert werden. Auch bei der T-ALL lassen sich zahlreiche molekulare Subgruppen unterscheiden, deren prognostische Bedeutung weiter untersucht wird [6].

2.4 Risikofaktoren

Die pathogenetischen Ursachen der ALL bleiben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle unbekannt. Grundsätzlich stehen bestimmte endogene und exogene Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer ALL in Zusammenhang. Dazu gehören kongenitale Defekte von DNA-Reparaturmechanismen, z.B. Ataxia teleangiectasia. Auch bei Pat. mit Trisomie 21 ist das Risiko einer akuten Leukämie um das 18-fache erhöht. Chromosomenschäden, die durch radioaktive Strahlung ausgelöst werden, begünstigen die Entwicklung akuter Leukämien ebenso wie die Exposition gegenüber myelotoxischen Chemikalien, wie beispielsweise Benzol oder Chloramphenicol. Akute Leukämien werden in zunehmendem Umfang auch als Sekundärneoplasien nach Chemotherapie, z.B. mit Alkylantien oder nach Lenalidomid-Therapie beobachtet [1].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

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

- Anämie: blasse Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsmin- derung
- Granulozytopenie bei Leukopenie oder Leukozytose (bis zur Hyperleukozytose > 100 G/l) oder bei normal hohen Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung
- Thrombozytopenie: Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien.

Ein Drittel der Pat. leidet bei Diagnosestellung unter Infektionen oder Blutungen. Fast 60% wei- sen Lymphknotenvergrößerung auf. Ebenso häufig liegt eine Splenomegalie vor. Ein Mediasti- naltumor findet sich in 14% der Fälle von ALL insgesamt, aber bei 60% der Pat. mit T-ALL. 7% der Pat. zeigen initial einen ZNS-Befall [1]. Der ZNS-Befall wird meist im Rahmen einer Routine- untersuchung des Liquors diagnostiziert; es können aber auch Symptome auftreten, angefan- gen von Kopfschmerzen, Erbrechen, Lethargie, Nackensteifigkeit über Nervenausfälle (insbe- sondere Hirnnerven) bis hin zu Querschnittssymptomen bei Befall des Rückenmarks. In 9% der Fälle von ALL liegt ein anderer extramedullärer Organbefall vor. Bei 60% der ALL-Pat. findet man eine Leukozytose. Das Fehlen von Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie oder auch das Fehlen von Blasten im Blut schließen eine ALL nicht aus (unpublizierte Daten GMALL-Register).

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

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.2 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine akute Leukämie ist die Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung obligatorisch. Bei einigen Pat., insbesondere solchen mit massiver Infiltration oder Fibrose des Knochenmarks, gelingt die Knochenmark-Aspiration nicht (Punctio Sicca). Dann muss eine Stanzbiopsie entnommen und bei Blastenausschwemmung eine zusätzliche Diagnostik aus dem peripheren Blut erfolgen. Zusätzlich kann der erneute Versuch einer Knochenmark-Aspira- tion nach Vorphase gemacht werden. Einige Zentren führen in allen Fällen eine Aspiration und Biopsie durch. Bei fast allen der Pat. weist das Knochenmark eine massive leukämische Infiltra- tion mit entsprechender Verdrängung der Erythropoese, Thrombopoese und Granulopoese auf.

Bei lymphoblastischen Lymphomen (LBL) wird die Diagnose häufig im Rahmen einer histologi- schen Untersuchung gestellt. Die Abgrenzung von ALL und LBL erfolgt anhand des prozentua- len Blastenanteils im Knochenmark, der bei der ALL definitionsgemäß mindestens 25% betra- gen muss (bestätigt durch Knochenmarkzytologie oder -histologie). Die Diagnosebestätigung durch einen Referenzpathologen ist zu empfehlen. Wichtig ist eine molekulare Aufarbeitung analog zur ALL inklusive Gewinnung von Material für die Bestimmung der minimalen/messba- ren Resterkrankung (MRD) (s.u.)

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik und Therapievorbereitung

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

- Anamnese incl. Familienanamnese und körperliche Untersuchung
- Allgemeinzustand und Evaluierung von Komorbiditäten
- Blutbild, Differentialblutbild, klinische Chemie einschließlich Gerinnungsdiagnostik und Urinanalyse
- HLA-Typisierung (bei potenzieller Indikation für eine Stammzelltransplantation)
- Infektiologische Untersuchungen einschließlich Hepatitis-B,-C- und HIV-Serologie
- Schwangerschaftstest
- Lumbalpunktion mit zytologischer Liquordiagnostik und intrathekaler Therapie
- Bildgebende Untersuchungen (minimal Röntgenbild des Thorax, abdominelle Sonographie, ggf. Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken oder weitere Untersuchungen nach Symptomatik)
- Dokumentation extramedullärer Befälle
- EKG und Echokardiographie
- Aufklärung über fertilitätserhaltende Maßnahmen und Notwendigkeit der Antikonzeption
- Durchführung einer Referenzdiagnostik.

Bei allen Pat. sollte Biomaterial (z.B. im Rahmen der Studiengruppe) asserviert werden. Dies dient nicht nur späteren wissenschaftlichen Untersuchungen, sondern schafft auch die Möglichkeit z.B. bei ungünstigem Ansprechen nachträglich weitergehende zyto- oder molekulargenetische Analysen im Hinblick auf mögliche Therapietargets durchzuführen. Solche Untersuchungen sollten insbesondere bei schlechtem Ansprechen, einschließlich molekularem Therapieversagen oder nach Rezidiv erwogen werden. Weitere Details finden sich unter [\[1\]](#)

5.2.1.2 Diagnostische Spezialuntersuchungen

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

- Immunphänotypisierung zur Diagnosebestätigung und Identifikation therapeutisch relevanter Oberflächenmarker
- Molekular(zyto)genetik zur raschen Identifikation von *BCR::ABL1* (auch bei *B-LBL*) inkl. Bestimmung der Transkriptgröße mittels RT-PCR (*p190 versus p210*; wichtig für spätere MRD-Diagnostik), *KMT2A::AFF1*
- Primärdiagnostische Markeridentifikation für die spätere molekulare Quantifizierung der MRD (Versand von blastenhaltigem Primärmaterial unbedingt erforderlich)
- Molekulare Komplexdiagnostik zur Identifikation relevanter Subgruppen der WHO/ICC-Klassifikation und zum Nachweis therapeutisch relevanter molekularer Zielstrukturen.

Wesentlich ist die Unterscheidung der B- und T-Vorläufer-ALL, der weiteren immunologischen Subtypen, sowie prognostisch relevanter immunologischer oder zyto- und molekulargenetischer

Subgruppen. Zusätzlich müssen Zielstrukturen für die Therapie identifiziert werden. Dazu gehören derzeit der Nachweis einer *BCR::ABL1* Translokation und anderer ABL-Class Fusionen sowie der Expression von CD19, CD20, CD22 und als weitere Oberflächenmarker mit potenziell therapeutischer Relevanz CD38, CD33 und TSLPR (thymic stromal lymphopoietin receptor) als Hinweis auf eine CRLF2 (cytokine receptor-like factor 2)-Überexpression, wie sie bei der sog. *BCR::ABL*-like ALL auftritt.

Die genaue und umfassende Definition der molekularen ALL-Subgruppen entsprechend der WHO-Klassifikation (siehe Kapitel 5.3) und darüber hinaus, ist durch den Einsatz der Transkriptom-Sequenzierung möglich. Die sichere molekulare Subgruppenzuordnung basiert auf der Konkordanz zwischen Treiberalterationen und dem spezifischen Genexpressionsprofil [7]. Dabei werden vor allem für die Situation eines Therapieversagens mögliche Angriffspunkte für zielgerichtete therapeutische Ansätze erfasst (z.B. *ABL*-Klasse Genfusionen, *NTRK1-3*-Genfusionen) [8, 9]. Auch bei älteren Pat. ist eine vollständige Diagnostik insbesondere wegen der mit dem Alter ansteigenden Inzidenz der Häufigkeit der *BCR::ABL1* Translokation unbedingt erforderlich. Die molekulare Komplexdiagnostik kann weitere Einzeluntersuchungen auf molekulare Aberrationen sowie die Zytogenetik ersetzen.

5.2.2 Krankheitsverlauf

5.2.2.1 Bestimmung der messbaren Resterkrankung

Die Nachweisgrenze für leukämische Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 5%. Sehr viel sensitiver ist die Untersuchung des Therapieansprechens mit Hilfe der Bestimmung der „minimal measurable disease“ (MRD). Die Sensitivität dieser Methoden sollte mindestens 10^{-4} erreichen (entspricht dem Nachweis einer Leukämiezelle in 10.000 normalen Zellen). Damit können bei Pat., die klinisch und zytologisch in kompletter Remission sind, sensitiver Leukämiezellen nachgewiesen und im Verlauf untersucht werden.

Die quantitative Messung der MRD ist nur nach vorheriger Markeretablierung anhand von diagnostischem blastenhaltigen Material möglich. Daher muss in jedem Fall Primärmaterial an ein Referenzlabor eingeschickt werden. Bei *Punctio sicca* muss entweder nach Vorphase-Therapie erneut punktiert werden, um Knochenmarkaspirat zu gewinnen, oder es muss ein Knochenmarktrepanat (unfixiertes, natives Biopsiematerial) eingesandt werden. Alternativ kann bei Blastenanteil >10% im Blut auch peripheres Blut zur Etablierung des MRD-Assays verwendet werden. Falls kein klonaler Marker identifiziert werden kann, sollte die Etablierung eines Flowzytometrischen MRD-Assays im Referenzlabor in Auftrag gegeben werden. Auch bei LBL sollte ein MRD-Assay etabliert werden. Hierfür ist die Einsendung von Biopsaten (ggf. auch Formalinfixierte, Paraffin-eingebettete Tumorbiopsate) oder Material aus Ergüssen möglich.

Für die Quantifizierung der MRD können verschiedene Verfahren herangezogen werden, z.B. PCR-Analysen von definierten Fusionsgenen oder die Durchflusszytometrie zum Nachweis individueller leukämietypischer Kombinationen von Oberflächenmarkern. Den höchsten Grad der Standardisierung bei gleichzeitig breiter Anwendbarkeit und Sensitivität erreicht der Nachweis individueller, klonaler Gen-Rearrangements von Immunglobulin- (IGH, IGK) oder T-Zell-Rezeptorgenen (TRA, TRB, TRG, TRD) mittels real-time quantitativer (q)PCR [10]. In 90-95% der Fälle gelingt die Etablierung sensitiver Klon-spezifischer Assays. Für Therapieentscheidungen im Rahmen von Studien und Therapieempfehlungen der GMALL-Studiengruppe wird bei Ph/*BCR::ABL1* negativer (PhNeg) ALL die mittels quantitativer PCR individueller, klonaler Rearrangements gemessene MRD hinzugezogen. Bei PhPos ALL wird in der Regel die quantitative Bestimmung von *BCR::ABL1* herangezogen. Hier werden im Gegensatz zu der DNA-basierten Messung individueller, klonaler Rearrangements die Fusionstranskripte auf RNA/cDNA-Ebene gemessen. Neue Daten zeigen, dass bei der PhPos ALL beide Verfahren ergänzende Ergebnisse

erbringen, da die zugrunde liegende t(9;22) bei einem Teil der Pat. nicht auf das ALL-Kompartiment beschränkt ist. Daher ist die parallele MRD-Quantifizierung mit beiden Verfahren sinnvoll [11]. Zusätzlich sollte bei Pat., bei denen kein molekularer Marker nachgewiesen werden kann, die MRD durchflusszytometrisch mittels spezifischer MRD-Vielfarben-Panels bestimmt werden. Alle Verfahren der MRD-Bestimmung müssen in Referenzlaboren durchgeführt werden, die an internationalen Qualitätssicherungsverfahren teilnehmen[12, 13].

5.2.2.2 Definition des Therapieansprechens

Das Therapieansprechen wird bei ALL unter Berücksichtigung der Knochenmarkzytologie, der MRD sowie geeigneter Bildgebung bei extramedullären Befällen definiert (Tabelle 1). Bei einem MRD-Niveau von 1% liegt auch bei Vorliegen von einer zytologischen CR mit Blasten unter 5% ein Therapieversagen vor [14]. Die relevanten Zeitpunkte ergeben sich aus den Therapieprotokollen [1, 2] und den verfügbaren Therapieoptionen. Daher ist bei älteren Pat. mit B-Vorläufer ALL bereits bei Therapieversagen nach Induktion I eine Immuntherapie zu erwägen.

Die MRD negative CR, definiert als negativer MRD-Status mit einer Mindestsensitivität der Analyse von 0,01% (10^{-4}), ist ein wichtiger Endpunkt für die Effektivitätsmessung der Induktions- und/oder Konsolidationstherapien. Dem steht das MRD-Therapieversagen gegenüber, das durch den Nachweis von MRD auf einem Niveau $>0.01\%$ definiert ist. Es gibt darüber hinaus eine Gruppe von Pat. mit niedrig positiver MRD oder nicht genau quantifizierbarer MRD. Bei diesen Pat. liegt eine intermediäre Prognose vor. Das molekulare Rezidiv wird als erneuter, quantitativer Nachweis von MRD nach Erreichen einer MRD negativen CR definiert. Eine standardisierte Terminologie wurde in einer internationalen Konsensus-Publikation formuliert [13] und ist auch Bestandteil der aktuellen GMALL-Empfehlungen.

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

Tabelle 1: Therapieansprechen bei ALL

Hämatologische Responsekriterien*	
Komplette Remission (CR)	Knochenmark-Blasten zytologisch $<5\%$ und MRD $<1\%^{**}$ Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$ Neutrophile Granulozyten $>1.000/\mu\text{l}$ Keine Zeichen extramedullärer Erkrankung
CRi	Alle CR-Kriterien mit Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$ oder Granulozyten $<1.000/\mu\text{l}$
Therapieversagen/PR	Knochenmark: $>5\%$ Blasten und/ oder MRD $\geq 1\%^{**}$ Nachweis extramedullärer Erkrankung
Rezidiv (nach vorherigem Erreichen einer CR/ CRi)	Knochenmark-Blasten zytologisch $>5\%$ oder MRD $>1\%$ Nachweis extramedullärer Befall
MRD Responsekriterien*	
MRD-CR	MRD-Negativität mit Mindestsensitivität von 10^{-4} (0,01%)
MRD-Persistenz	MRD-Persistenz auf einem Niveau von $\geq 10^{-4}$ (0,01%)
MRD-intermediär	MRD-Nachweis unterhalb des quantitativen Messbereichs und/oder $<10^{-4}$ (0,01%)
MRD-Rezidiv (nach vorherigem Erreichen einer MRD CR/MRD Intermediär)	Wiederauftreten von MRD auf einem Niveau von $\geq 10^{-4}$ (0,01%)

Legende:

* Bei Nachweis von lymphatischen Blasten im peripheren Blut sollte eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden, um das Ansprechen eindeutig zu klassifizieren.

** Nur Ergebnisse aus Referenzlabor

5.3 Klassifikation

Die aktuellen Klassifikationen der Hämatologischen Neoplasien (WHO-HAEM5 und ICC) [15, 16] ordnen die ALL zusammen mit LBL als lymphatische Vorläufer-Neoplasie vom B- oder T-Zell-Typ ein. Bei einem Knochenmarkbefall unter 25% spricht man von einem LBL, bei einem Infiltrationsgrad über 25% von einer ALL. Es werden 12 beziehungsweise 22 diagnostisch relevante und 5 provisorische molekulare Subtypen der B-Vorläufer ALL definiert. Innerhalb der T-ALL werden von beiden Klassifikations-Systemen zwei molekulare Subtypen unterschieden. Die ICC-Klassifikation definiert zusätzlich 8 provisorischen Klassen innerhalb der T-ALL. Die molekulare Klassifikation der T-ALL befindet sich teilweise noch in Entwicklung. Eine Übersicht geben die Tabellen 2 und 3. In der GMALL-Studiengruppe erfolgt die Identifikation der molekularen Subgruppen im Rahmen der molekularen Komplexdiagnostik.

Einige dieser Subtypen sind etablierte Risiko-Strata innerhalb der GMALL (z. B. *BCR::ABL1*- oder *KMT2A::AFF1*-rearrangierte B-Vorläufer ALL, early-T ALL) und der *BCR::ABL1* Genfusions-Nachweis definiert die Indikation für die entsprechende TKI-Therapie.

Tabelle 2: Molekulare Subtypen der B-Vorläufer ALL der Erwachsenen

WHO-Klassifikation (5th Edition) [15]	International Consensus Classification [16]	Frequenz (18-55 Jahre) [7, 17]
B-ALL/B-LBL	B-ALL	
<i>BCR::ABL1</i> Fusion	mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i>	18 %
	mit ausschließl. lymphoider Beteiligung	
	mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i>	9 %
	mit multilineärer Beteiligung	
mit <i>BCR::ABL1</i> -like Eigenschaften (Ph-like)	<i>BCR::ABL1</i> -like,	11 %
	mit JAK/STAT-Aktivierung	
	<i>BCR::ABL1</i> -like,	3 %
	mit <i>ABL-1</i> -Klasse Rearrangement	
	<i>BCR::ABL1</i> -like,	2 %
	nicht anderweitig spezifiziert	
mit <i>KMT2A</i> Rearrangement	mit t(v;11q23.3)/	12 %
	<i>KMT2A</i> Rearrangement	
	* <i>KMT2A</i> rearrangiert-like	publizierte Einzelfälle
	mit <i>DUX4</i> Rearrangement	7 %
	<i>ZNF384(362)</i> Rearrangement	6 %
	* <i>ZNF384</i> rearrangiert-like	publizierte Einzelfälle
	* mit <i>PAX5</i> Alteration	6 %
mit <i>TCF3::PBX1</i> Genfusion	t(1;19)(q23.3;p13.3)/ <i>TCF3::PBX1</i>	4 %
mit hoher Hyperdiploidie	Hyperdiploid	4 %
mit Hypodiploidie	Niedrig Hypodiploid	4 %
	<i>UBTF::ATXN7L3/PAN3, CDX2</i> ("CDX2/UBTF")	3 %
	mit <i>PAX5</i> P80R Mutation	3 %
	* mit mutiertem <i>ZEB2</i> (p.H1038R)/ <i>IGH::CEBPE</i>	~ 2 %
mit <i>TCF3::HLF</i> Genfusion	mit <i>HLF</i> Rearrangement	~ 1 %
	mit <i>MYC</i> Rearrangement	~ 1 %
	mit <i>MEF2D</i> Rearrangement	~ 1 %
	mit <i>IKZF1</i> N159Y Mutation	~ 1 %
mit <i>ETV6::RUNX1</i> Genfusion	mit t(12;21)(p13.2;q22.1)/ <i>ETV6::RUNX1</i>	< 0,5 %
mit <i>ETV6::RUNX1</i> -like Eigenschaften	* B-ALL, <i>ETV6::RUNX1</i> -like	< 0,5 %
mit iAMP21	mit iAMP21	< 0,5 %
	Nahe-Haploid	< 0,5 %
	mit <i>NUTM1</i> Rearrangement	ausschließlich bei Kindern
mit <i>IGH::IL3</i> Genfusion	mit t(5;14)(q31.1;q32.3)/ <i>IL3::IGH</i>	publizierte Einzelfälle
mit anderen definierenden genomischen Aberrationen		

Tabelle 3: Molekulare Subtypen der T- ALL der Erwachsenen

WHO-Klassifikation (5th Edition)[15]	International Consensus Classification [16]	Frequenz in Erwachsenen [18]
T-ALL/T-LBL	T-ALL	
Early T-cell precursor ALL	Early T-cell precursor ALL mit <i>BCL11B</i> rearrangement	
	Early T-cell precursor ALL, NOS	
	* <i>HOXA</i> dysreguliert	25 % (HOXA)
		3 % (HOXA13)
	* <i>SPI</i> rearrangiert	
	* <i>TLX1</i> rearrangiert	19 %
	* <i>TLX3</i> rearrangiert	11 %
	* <i>NKX2</i> rearrangiert	2 %
	* <i>TALI-2</i> rearrangiert	7% (TAL1/LMO)
		13% (LMO1)
	* <i>LMO1-2</i> rearrangiert (LYL1/LMO)	14% (LYL1/LMO2)
	* <i>BHLH</i> , andere	
T-lymphoblastic leukaemia / lymphoma, NOS	T-ALL, NOS	6%

Bei refraktärer Erkrankung oder im Rezidiv stellen einzelne molekulare Subtypen therapeutische Zielstrukturen dar. So belegen Fallserien die Wirksamkeit von ABL-TKI bei der ABL1-Klasse *BCR::ABL1*-like ALL [8]. Für weitere molekulare Subtypen gibt es überwiegend präklinisch validierte zielgerichtete Therapieansätze.

Für die **klinische Praxis** und auch in den GMALL-Studien wird weiterhin eine an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation verwendet (siehe [Tabelle 4](#)). Sie basiert primär auf dem Immunphänotyp der Blasten. Der größte Teil der Fälle von ALL des Erwachsenen (75 %) sind Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe, die je nach Differenzierungsgrad als pro-B, common- und prä-B -ALL klassifiziert werden. Die Burkitt-Leukämie, die historisch auch als reife B-ALL bzw. B-IV ALL bezeichnet wurde, gehört nicht zu den lymphatischen Vorläufer-Neoplasien, sondern zu den reifzelligen B-Zell-Neoplasien und wird in der Onkopedia-Leitlinie für Burkitt-Lymphome behandelt. 25% der ALL des Erwachsenen gehören zur T-Zellreihe mit den Differenzierungsstufen pro-, prä-, thymische und mature T-ALL (EGIL) Innerhalb der GMALL wird eine leicht modifizierte Einteilung der T-ALLs in early, thymische und mature T-ALL verwendet. Da die Risikoeinstufung in den GMALL-Protokollen auf dieser Einteilung basiert, sollte bei Anwendung dieser Protokolle die Klassifikation entsprechend angewendet werden (siehe [Tabelle 2](#) und [Tabelle 3](#)).

Die morphologische Klassifikation nach FAB spielt klinisch keine Rolle mehr. Allenfalls eine L3-Morphologie wird als Charakteristikum der Burkitt-Leukämie/Lymphom angesehen, allerdings ist diagnostisch entscheidend die Immunphänotypisierung (Oberflächen-Immunglobulin, kein Nachweis von Vorläufermarkern) und Molekulargenetik (Nachweis einer MYC-Translokation). Die Unterscheidung zwischen B-Vorläufer- und Burkitt-Leukämie ist unbedingt zu treffen, da sie hochrelevant für die Therapieentscheidung ist. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang, dass das Vorliegen einer MYC- und/oder BCL2-Translokation eine ALL nicht ausschließt. Für die Unterscheidung zwischen primärer MYC/BCL2-positiver B-Vorläufer ALL und aggressivem B-Zell-Lymphom mit TdT-Expression oder transformiertem Follikulären Lymphom ist die Berücksichtigung des vollständigen molekularen und immunphänotypischen Profils erforderlich [16, 19].

Tabelle 4: Immunologische Subklassifikation der ALL nach GMALL* und EGIL

Subtyp	Charakteristische Marker (Immunphänotypisierung)	Inzidenz bei Erwachsenen**
B-Linien-ALL TdT+/-, CD34+/-, CD19+ u./o. cyCD79a+ u./o. (cy)CD22+, slg-, kappa-, lambda-		ca. 75%
Klassifikation nach GMALL / EGIL		davon
B-I (pro-B-ALL)	CD10-***	15%
B-II (common (c)-ALL)	CD10+	71%
B-III (prä-B-ALL)	cyIgM+***	14%
T-Linien-ALL TdT+/-, (cy)CD3+, CD7+, MPO-		ca. 25%
Klassifikation nach GMALL		davon
Early -T-ALL	sCD3- und CD2- oder sCD3- und CD2+, wenn CD4- und CD5- und CD8-	26%
Thymische T-ALL	CD1a+	46%
Mature T-ALL	sCD3+ und CD1a- oder CD2+ CD1a- zusammen mit CD4+ u/o CD5+ u/o CD8+	28%
Klassifikation nach EGIL		davon
T-I (pro-T-ALL)	nur cyCD3+, CD7+	4%
T-II (prä-T-ALL)	CD2+ u/o CD5+ u/o CD8+	39%
T-III (kortikale oder thymische T-ALL)	CD1a+	46%
T-IV (mature oder reife T-ALL)	sCD3+ und CD1a-	11%

Legende:

* [20]

** Nach [20, 21]

*** Eine CD10-Negativität korreliert mit dem Nachweis eines KMT2A-Rearrangements

5.4 Prognostische Faktoren

Prognosefaktoren sind bei der ALL des Erwachsenen seit vielen Jahren etabliert [1] und international akzeptiert. Dennoch gibt es Unterschiede in der Ausgestaltung der Risikostratifikation der einzelnen Studiengruppen und insbesondere im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen wie die Indikationsstellung für eine allogene Stammzelltransplantation. Dies resultiert aus der Tatsache, dass Prognosefaktoren immer im Konzept definierter Therapiestrategien definiert werden müssen. Gleichzeitig erfordert die Entwicklung neuer Therapiekonzepte z.B. die Integration von Immuntherapien in die Primärtherapie die prospektive Re-Evaluierung von Prognosefaktoren, was nur im Rahmen prospektiver Studien möglich ist. Retrospektive Studien zeigen eine besonders ungünstige Prognose einiger seltener molekularer Subgruppen (z. B. die HLF- oder die BCL2/MYC-rearrangierte B-Vorläufer ALL). Andererseits kann der konsequente Einsatz einer MRD-basierten Therapie-Intensivierung mit Salvage-Immuntherapien und allogener Stammzelltransplantation eine ungünstige Prognose (z. B. bei der CDX2/UBTF ALL) unter nicht-MRD basierten Chemotherapie- Konzepten aufwiegen [17].

Weiterhin stark diskutiert wird eine neue Subgruppe der B-Vorläufer ALL, die durch ein der PhPos ALL vergleichbares Genexpressionsprofil charakterisiert ist. In dieser Gruppe der 'Ph-like' oder 'BCR::ABL1-like' ALL sind auch Mutationen und Translokationen im ABL- und JAK/Kinase-Signalweg beschrieben, die potenziell zielgerichtet behandelt werden können. Die Inzidenz der 'Ph-like' ALL innerhalb der BCR::ABL1- und KMT2A-negativen ALL lag in einer deutschen Kohorte insgesamt bei 27% [22]. In einer anderen größeren Kohorte von 692 Pat. mit B-Vorläufer ALL (einschließlich BCR::ABL1- und KMT2A-Rearrangement) wurde eine Inzidenz von 24% beschrie-

ben [23]. Bei der Bewertung international publizierter historischer Daten muss die Anwendung unterschiedlicher Definitionen berücksichtigt werden. Spezifische molekulargenetische Untersuchungen können herangezogen werden, um Läsionen zu identifizieren, bei denen eine zielgerichtete molekulare Therapie in speziellen Situationen erwogen werden kann. Hierbei ist die RNAseq als neuer Standard der Diagnostik etabliert. Die Häufigkeit von ABL-class Alterationen (abgesehen von *BCR::ABL1* Fusionen) liegt bezogen auf die ALL bei 1%; die klinische Wirksamkeit von Kinaseinhibitoren in dieser Gruppe von Pat. muss noch in Studien nachgewiesen werden, auch wenn es erste positive Fallberichte dazu gibt [8]. Die gezielte Untersuchung auf Aberrationen bei Pat. mit schlechtem Ansprechen, Rezidiv oder molekularer Persistenz sowie der potenzielle Off-Label- Einsatz zielgerichteter Substanzen ist im Einzelfall sinnvoll.

MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor. Das frühe Erreichen einer MRD-CR charakterisiert eine Subgruppe von Pat. mit sehr günstiger Prognose, während Pat. mit persistierender MRD oder einem MRD-Rezidiv nach Konsolidation I eine hohe Rezidivrate haben [24]. Dies gilt sogar bei nachfolgender Stammzelltransplantation (SZT). Da die Persistenz der MRD auf eine Resistenz gegenüber der konventionellen Chemotherapie hindeutet, ist im Fall eines molekularen Therapieversagens oder molekularen Rezidivs notwendig, eine Therapieumstellung und den Einsatz zielgerichteter Therapien zu erwägen.

Die aktuell gültigen Prognosefaktoren in den GMALL-Studien für 18-55 jährige sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst. Eine detaillierte Darstellung internationaler Risikoklassifikationen findet sich in [1]. Die Klassifikation aufgrund primärdiagnostischer Marker ist historisch weitgehend unverändert geblieben, weil zusätzlich bei allen Pat. eine MRD-Verlaufskontrolle erfolgt, die es ermöglicht ein ungünstiges individuelles Ansprechen zu identifizieren.

Tabelle 5: Stratifikations-relevante Prognosefaktoren 18-55 Jahre (GMALL-Studie 08/2013)

Hohe Leukozytenzahl	> 30 G/l bei B-Vorläufer-ALL
Subtyp	pro B, early T, reife T
Späte CR	> 3 Wo (nach Induktion II)
Zytogenetische / Molekulare Aberrationen	t(9;22) - <i>BCR::ABL1</i> t(4;11) - <i>KMT2A::AFF1</i>
Messbare Resterkrankung (MRD)	MRD-Niveau $>10^{-4}$ nach Konsolidation I * MRD-Anstieg $>10^{-4}$ nach vorheriger molekularer CR*

Legende:

* detaillierte Definition nach Therapieprotokoll

Bei jüngeren Pat. im Alter von 18-55 Jahren wird in den GMALL-Therapieempfehlungen eine risikoadaptierte Therapiestrategie verfolgt. Die in [Tabelle 5](#) genannten Risikofaktoren führen zur Definition einer Standard- (ohne ungünstige Prognosefaktoren) und einer Hochrisikogruppe (mindestens ein ungünstiger Prognosefaktor). Die PhPos ALL wird als separate Gruppe mit spezifischen Behandlungsoptionen geführt. Durch risikoadaptierte, subgruppenspezifische Konzepte kann die ungünstige Prognose aufgehoben werden wie z.B. durch Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und Stammzelltransplantation (SZT) bei der PhPos ALL.

Nach einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidationstherapie erfolgt die Therapie risikoadaptiert. Pat. mit Hochrisiko oder PhPos ALL werden nach Konsolidation 1 einer SZT zugeführt, während bei Pat. mit Standardrisiko die Chemotherapie mit alternierenden Konsolidationszyklen über ein Jahr fortgeführt wird. Bei PhNeg B-Vorläufer ALL wird nach Konsolidation I unabhängig vom MRD-Verlauf ein Zyklus Blinatumomab appliziert (siehe unten) Standardrisiko-Pat. mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels SZT sinnvoll erscheint, werden anhand des MRD-Verlaufs identifiziert. Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung der MRD auch im Kontext der SZT, soll bei Pat., die nach Konsolidation I ein molekulares Therapieversagen zeigen unabhängig von der Risikogruppe vor der SZT eine zielgerich-

tete Therapie durchgeführt werden, um das MRD-Niveau zu senken, ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der SZT zu verbessern. Hierfür stehen für B-Vorläufer-ALL bzw. Thymische-ALL die Substanzen Blinatumomab bzw. Nelarabin zur Verfügung. Die zielgerichtete Therapie anderer Subtypen der T-ALL (early/reife) ist derzeit noch Gegenstand klinischer Studien und spezifischer Expertenempfehlungen, da nach aktueller Datenlage Nelarabin hier nur unzureichend wirksam ist.

Bei älteren Pat. im Alter >55 Jahren ist die Bedeutung der o.g. Risikofaktoren ähnlich. In größerem Umfang muss in der höheren Altersgruppe aber der Allgemeinzustand sowie Komorbiditäten berücksichtigt werden. Aufgrund der erhöhten Toxizität sind die Optionen für eine SZT eingeschränkt. Daher wird bei älteren Pat. zwischen 55-65 Jahren die SZT-Indikation weitgehend MRD-basiert gestellt. Im Alter >65 Jahren schränkt sich die SZT-Indikation auf Einzelfälle ein und erfolgt nach individueller Risikoabschätzung.

5.5 Differenzialdiagnose

Bei der überwiegenden Zahl der Pat. treten keine diagnostischen Probleme auf, wenn alle unter Kapitel 5.2.1.2 aufgeführten Spezialuntersuchungen durchgeführt werden. Die immunologische und morphologische Identifizierung lymphatischer Blasten erlaubt die Abgrenzung von akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischem Syndrom (MDS), chronischer lymphatischer Leukämie, lymphatischem Blastenschub bei CML oder anderen Formen chronischer und akuter Leukämien sowie von reaktiven Lymphozytosen, z. B. bei infektiöser Mononukleose. Die Abgrenzung der ALL von T- oder B- LBL erfolgt anhand des Blastenanteils im Knochenmark. Liegt die Infiltration unter 25% wird ein LBL diagnostiziert.

Bei etwa 29% der Pat. zeigen die typischen ALL-Blasten die Koexpression myeloischer Oberflächenmarker wie CD13, CD33 (>20%). Bestimmte Subgruppen der ALL gehen mit einer höheren Inzidenz myeloischer Koexpression einher, z. B. „early“ T-ALL, pro-B-ALL, Ph/*BCR::ABL1*-positive ALL. Die myeloische Koexpression ist prognostisch nicht relevant. Die Pat. werden analog den betreffenden ALL-Protokollen behandelt. Dies gilt auch für Pat. mit biphänotypischer akuter Leukämie.

Dies gilt auch für Pat. mit einer Mixed Phenotype Akuten Leukämie (MPAL) nach WHO_HAEM5 bzw. einer biphänotypische akuten Leukämie (BAL) nach EGIL. Die MPAL-Klassifikation sollte auf den WHO HAEM5 und ICC 2022 Kriterien basieren.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

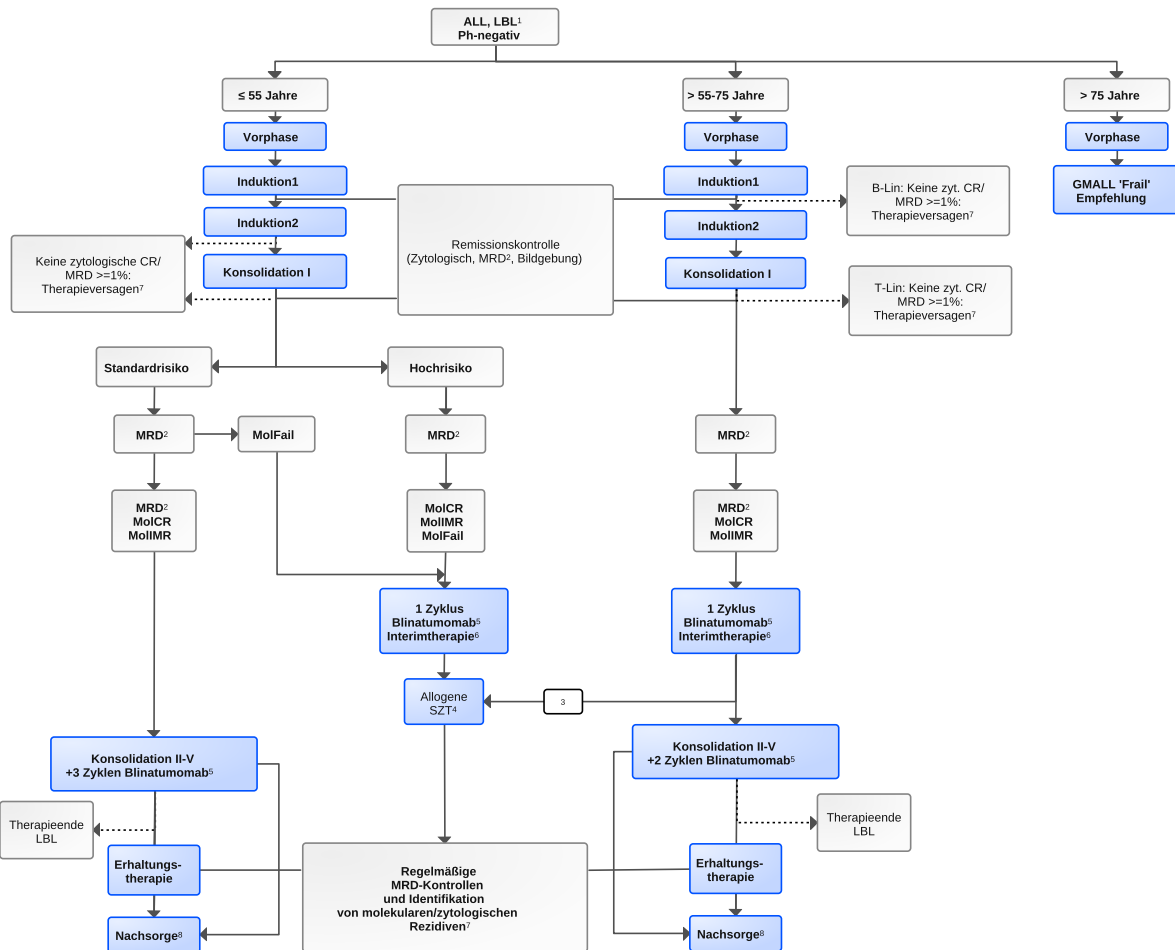
Wegen der anspruchsvollen Diagnostik, der komplexen Therapie, des kurativen Anspruchs und der Seltenheit der Erkrankung ist bei Verdacht auf ALL die notfallmäßige Überweisung an ein hämatologisches Zentrum mit entsprechender Erfahrung dringend zu empfehlen.

In Deutschland erfolgt die Erstlinientherapie bei der ALL des Erwachsenen im Alter bis 55 Jahre gemäß Expertenempfehlungen. Die Therapieempfehlungen sind über die GMALL-Studiengruppe erhältlich. Für Pat. über 55 Jahre stehen separate Therapieempfehlungen der GMALL zur Verfügung (siehe Kapitel 6.3.1). **Bei Verfügbarkeit klinischer Studien für die Erstlinienbehandlung wird ein Studieneinschluss dringend empfohlen, da die kontrollierte Behandlung im Rahmen klinischer Studien in der Regel einen Vorteil im Hinblick auf die Heilungschancen bringt.**

Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR)

der Erkrankung. Die Induktion einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. eine Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung und Vertiefung der CR und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Darunter wird auch die SZT subsummiert [2]. Die Therapiestruktur ist in den [Abbildungen 1](#) und [2](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur bei Erwachsenen mit Akuter Lymphatischer Leukämie, Ph-negativ



Legende:

¹ ALL – Akute Lymphatische Leukämie, LBL – Lymphoblastisches Lymphom;

² MRD – Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MolCR: Molekulare CR; MolIMR: Molekular Intermediär; MolFail: Molekulares Versagen

³ individuelle Entscheidung;

⁴ Indikationsstellung und Konditionierung abhängig vom biologischen Alter und Allgemeinzustand

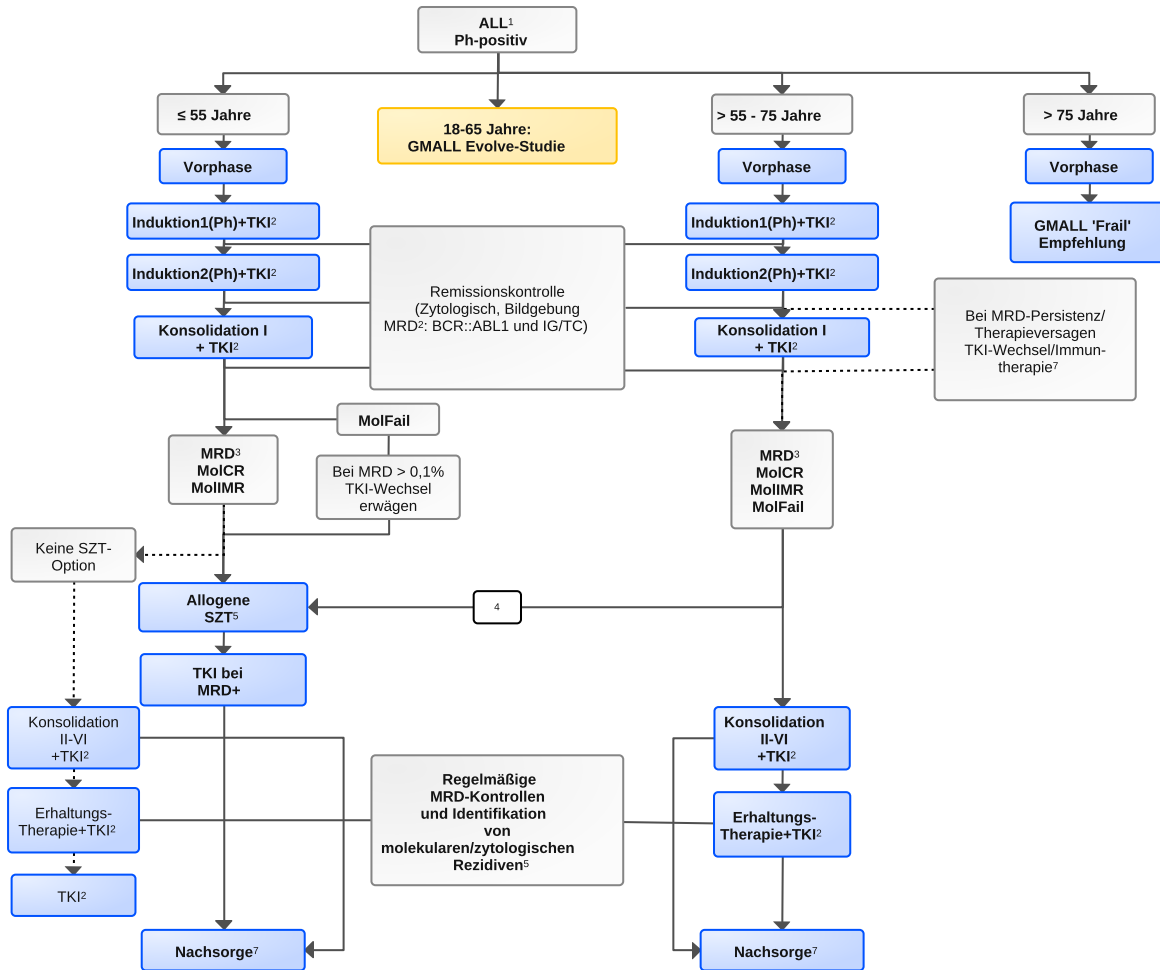
⁵ Bei B-Vorläufer-ALL

⁶ Bei T-ALL: Individuelle Entscheidung/Studienteilnahme

⁷ GMALL-Expertenempfehlungen

⁸ Erkennung und Behandlung von Spätfolgen

Abbildung 2: Therapiestruktur bei Erwachsenen mit Akuter Lymphatischer Leukämie, Ph-positiv



Legende:

¹ ALL - Akute Lymphatische Leukämie

² TKI - Tyrosinkinaseinhibitor; Therapiebeginn in der Regel mit Imatinib; Wechsel ggf. nach Ansprechen, Verträglichkeit und Auftreten von Resistenzmutationen

³ MRD - Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MolCR: Molekulare CR; MolIMR: Molekular Intermediär; MolFail: Molekulares Versagen

⁴ individuelle Entscheidung;

⁵ Indikationsstellung und Konditionierung abhängig vom biologischen Alter und Allgemeinzustand

⁶ GMALL-Expertenempfehlungen

⁷ Erkennung und Behandlung von Spätfolgen

6.1.1 Erstdiagnose

6.1.1.1 Vorphasetherapie

Bei allen Pat. sollte eine Vorphase-Therapie (Dexamethason ± Cyclophosphamid) zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms durchgeführt werden. Auch bei Pat. mit Hyperleukozytose reicht die Vorphase-Therapie im Allgemeinen für eine schonende Zellreduktion aus. Während der 5-tägigen Vorphase werden alle für die Therapiestratifikation notwendigen diagnostischen Befunde zusammengetragen. Dazu gehören insbesondere die CD20-Expression sowie der *BCR::ABL1*-Status. Die Ergebnisse der MRD-Marker-Etablierung und der molekularen Komplexdiagnostik sollten bis zum Ende der Induktionstherapie vorliegen. In der Regel wird auch die erste Liquorpunktion zur Diagnostik und intrathekalen Prophylaxe mit Methotrexat (MTC) durchgeführt. Die diagnostische Liquorpunktion mit Applikation von MTX sollte spätestens nach Abfall der Leukozytenzahl unter 20.000/µl durchgeführt werden, sofern nicht Gerinnungsstörungen oder eine nicht substituierbare Thrombopenie bestehen.

6.1.1.2 Induktionstherapie bei unter 55jährigen Pat. mit ALL oder LBL (Ph-negativ)

Standardmedikamente für die eigentliche Induktionstherapie sind Vincristin und Dexamethason in Kombination mit Daunorubicin. Zusätzlich wird Asparaginase in der Induktionstherapie eingesetzt; die Substanz ist spezifisch bei ALL wirksam und unterscheidet sich im Hinblick auf Wirkungsmechanismus, Resistenz und Nebenwirkungsspektrum von anderen Zytostatika. In den GMALL-Studien wird die pegylierte Form der Asparaginase eingesetzt. Man erreicht damit in Abhängigkeit von der Dosis eine Wirkdauer von 10-30 Tagen. Hierbei gibt es eine erhebliche inter-individuelle Variabilität. Um die Wirkdauer exakt zu messen, sollten in ausgewählten Therapieblöcken nach 7 bzw. 14 Tagen Asparaginase-Aktivitätsmessungen durchgeführt werden. Die Messung dient zum einen dazu, Pat. mit raschem Aktivitätsabfall, ohne klinisch manifeste allergische Reaktion zu identifizieren ('Silent Inactivation'). In solchen Fällen kann ebenso wie bei klinischer allergischer Reaktion als Ersatzpräparat eine rekombinante Erwinia-Asparaginase eingesetzt werden. Hier ist zu beachten, dass es sich nicht um pegylierte Präparate handelt und daher ein anderes Dosierungsschema mit regelmäßigen Gaben angewendet wird, um die für PEG-Asparaginase erwartete Aktivitätsdauer zu ersetzen. Zum anderen sollte bei Pat. mit protrahierter Aktivität und/oder Toxizitäten für nachfolgende Blöcke eine Dosisreduktion erwogen werden. Jegliche Dosisänderung sollte durch eine weitere Aktivitätsmessung überprüft werden.

Für diese Individualisierung der Asparaginase-Therapie und das Management von Toxizitäten sollten an den teilnehmenden Zentren die entsprechenden GMALL-Empfehlungen berücksichtigt werden. Weiterhin sind unter Asparaginase-Therapie spezielle Supportivmaßnahmen (Überwachung der Leberwerte (insbesondere Transaminasen und Bilirubin), Serum-Triglyzeride und Cholesterin, Pankreasenzyme, Glucose, Thromboseprophylaxe, Gerinnungsfaktoren, ggf. Substitution von Gerinnungsfaktoren einschl. ATIII) erforderlich. Es gibt zunehmend Daten für die Relevanz metabolischer Entgleisungen z.B. mögliche Korrelation von Hypertriglyzeridämien und Osteonekrosen, so dass die Überwachung und das Management von Toxizitäten wichtig sind. Wegen der möglichen Interaktionen sollte die Gabe von Steroiden unter Asparaginase-Aktivität möglichst vermieden und die Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Steroiden z.B. in der Supportivtherapie möglichst streng gestellt werden. Pat. mit einem Body Mass Index (BMI) über 30 kg/m^2 und/oder einer vorbestehenden Steatosis hepatis weisen ein erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität auf. Hier wird in den GMALL-Therapieempfehlungen eine Dosisreduktion in der Induktion auf 500 U/m^2 mit späterer schrittweiser Dosissteigerung vorgeschlagen.

Nach Induktionsphase I erfolgt eine Remissionskontrolle mit MRD-Bestimmung. Wird hier nach zytologischem Befund keine komplette Remission (Blastenanteil $<5\%$) erreicht, werden vormals Standardrisiko-Pat. der Hochrisikogruppe zugeordnet. Bei grenzwertigen zytologischen Befunden (Blasten 5-10%), sollte für die abschließende Einordnung der MRD-Befund abgewartet werden. Der alleinige Nachweis CD10/CD19/CD34-positiver Zellen in der Flow-Zytometrie kann weder als eindeutiger Blasten- noch als MRD-Nachweis gewertet werden, da es sich gerade im regenerierenden Knochenmark auch um Hämatogonen handeln kann.

Bei initial detektierten extramedullären Befällen sollten diese durch eine entsprechend geeignete Schnittbildgebung nachverfolgt und in die Gesamtbewertung der Remission einbezogen werden. Bei unklaren Restbefunden in der konventionellen Bildgebung wird ein PET-CT empfohlen.

In Induktionsphase II erfolgt die Zugabe weiterer Medikamente - Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin sowie die intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat. Während der Induktionsphase II ist auch von einer anhaltenden Wirkung der Asparaginase auszugehen. In der Regel bewirkt die Induktionsphase II einen weiteren deutlichen Abfall der MRD [24].

Bei Pat. mit initialer CD20-Expression (in durchflusszytometrischer Analyse $>20\%$) in der FACS-Analyse wird zusätzlich Rituximab in die Therapie integriert [25].

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

6.1.1.3 Konsolidationstherapie bei unter 55jährigen Pat. mit ALL oder LBL (Ph-negativ)

Die Durchführung einer intensiven Konsolidationstherapie ist weiterhin Standard in der Therapie der ALL [1]. Der Ersatz intensiver Chemotherapiezyklen oder die Verkürzung der Gesamttherapiedauer durch zielgerichtete Therapien ist Gegenstand prospektiver Studien [26]. Für die Konsolidationstherapie existieren international sehr unterschiedliche Konzepte und die Wirksamkeit der jeweiligen Elemente ist kaum einzeln nachweisbar. Die verfügbaren Daten deuten jedoch darauf hin, dass zyklische Konsolidationstherapie mit wechselnden Substanzen und insbesondere der intensive Einsatz von hochdosiertem Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, die erhöhte Dosisintensität für Asparaginase ebenso wie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) vorteilhaft ist. Wichtig ist hierbei auch die Wirkung der Therapieblöcke auf extramedulläre Kompartimente. Essenziell ist die möglichst zeitnahe Durchführung der Therapieblöcke in der Konsolidationstherapie. Wegen der großen Bedeutung von Hochdosis-Methotrexat für das gesamte Therapiekonzept sollten Standardempfehlungen für Management und Supportivtherapie unter Methotrexat unbedingt beachtet werden.

Außerdem hat sich aufgrund der Daten der randomisierten Studie ECOG1910 [27] die zusätzliche Gabe von Blinatumomab im Wechsel mit der Standard-Chemotherapie als neuer Standard etabliert. In den GMALL-Protokollen werden insgesamt drei Zyklen mit Blinatumomab unabhängig vom MRD-Status nach Konsolidation I integriert. Bei Pat. mit molekularem Versagen nach Konsolidation I bleibt es bei der SZT-Indikation, die dann nach dem ersten Blinatumomab-Zyklus appliziert wird. Bei Standardrisiko-Pat. wird die Chemotherapie fortgesetzt und im Wechsel zwei weitere Zyklen Blinatumomab angewendet.

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

6.1.1.4 Erhaltungstherapie

Für alle ALL-Pat. (außer für Pat. mit LBL), die keine allogene SZT erhalten, ist nach Abschluss der Konsolidations- und Intensivierungszyklen eine Erhaltungstherapie Behandlungsstandard. Alle Studien, in denen auf eine Erhaltungstherapie verzichtet wurde, haben deutlich ungünstigere Gesamtergebnisse gebracht. In der Erhaltungstherapie wird wöchentlich Methotrexat und täglich Mercaptopurin oral appliziert. Die Dosierungen werden an das Blutbild angepasst. Eine Compliance mit der Erhaltungstherapie ist prognostisch relevant [28]. Pädiatrische Studien haben gezeigt, dass die Zielvorgabe einer Leukozytenzahl unter 3000/ μ l sinnvoll ist [28]. Die GMALL-Studiengruppe empfiehlt derzeit die Durchführung der Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2 1/2 Jahren. Intrathekale Prophylaxen und regelmäßige MRD-Bestimmungen werden unter Erhaltungstherapie fortgeführt. Die GMALL-Studiengruppe stellt über die teilnehmenden Zentren unterstützendes Material für niedergelassene Hämatologen zur Verfügung, die häufig die Erhaltungstherapie umsetzen.

6.1.1.5 Stammzelltransplantation

Die allogene SZT ist bei der ALL des Erwachsenen ein wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie. Es werden sowohl Familien- als auch Fremdspender eingesetzt, wobei aufgrund der ausgezeichneten Spenderregister doppelt so viele Fremd- wie Familienspender-Transplantationen durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind vergleichbar. Eine randomisierte Studie bei der pädiatrischen ALL hat bestätigt, dass eine TBI-basierte Konditionierung einer Chemotherapie-basierten Konditionierung überlegen war [29] und eine Metanalyse bei Erwachsenen kam zum gleichen Ergebnis [30].

Die autologe SZT spielt bei der ALL keine Rolle mehr. Wenn kein passender Spender/Spenderin (10/10 oder 9/10) identifiziert werden kann, besteht die Möglichkeit einer haploidenten Transplantation. Auch hier sollte eher eine TBI-basierte Konditionierung gewählt werden.

Die Indikationsstellung für eine SZT in erster Remission wird international unterschiedlich gestellt. Die Mehrzahl der Studiengruppen verfolgt wie die GMALL-Studiengruppe eine risikoadaptierte Indikationsstellung für eine SZT in Erstremission [2]. Bei allen Pat. mit Hochrisiko-Merkmalen wird eine Transplantation in erster CR angestrebt. Hierbei handelt es sich in den GMALL-Studien um etwa 40% der jüngeren Pat.. Bei Standardrisiko-Pat. wird in CR1 keine Transplantation angestrebt, da in dieser Situation auch mit konventioneller Chemotherapie eine Überlebensrate von über 75% erreicht wird. Die Indikationsstellung für die SZT erfolgt bei Standardrisiko-Pat. bei molekularem Therapieversagen oder molekularem Rezidiv. Bei jüngeren Pat. mit PhPos ALL besteht aktuell unabhängig vom molekularen Ansprechen die Indikation für eine SZT. Die Frage inwieweit die SZT bei einem definierten Teil der Pat. mit PhPos ALL ersetzt werden kann, ist Gegenstand laufender Studien.

Bei der Planung und Durchführung der SZT hat der MRD-Verlauf eine große Bedeutung. Dies betrifft den Versuch, das MRD-Niveau vor Transplantation zu senken ebenso wie die engmaschige Kontrolle der MRD nach Transplantation und die Einleitung zielgerichteter Maßnahmen bei Persistenz oder Wiederauftreten von MRD nach SZT.

Die GMALL-Studiengruppe hat eine Expertenempfehlung für die SZT bei ALL herausgegeben, die über die Studiengruppe erhältlich ist. Bei 18-45-jährigen Pat. wird eine Konditionierung mit 12 Gray (Gy) Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Etoposid bzw. Cyclophosphamid empfohlen. Ab der Altersgruppe von 45 Jahren soll eine dosisreduzierte Konditionierung mit 8 Gy TBI und Fludarabin durchgeführt werden, um die Transplantations-assoziierte Mortalität zu senken. Ziel ist es durch eine einheitliche Definition von Konditionierung, GvHD-Prophylaxe und anderer Transplantations-assoziierten Prozesse die Ergebnisse zu optimieren und gleichzeitig eine bessere Auswertbarkeit der Daten zu erreichen.

Die Frage der SZT bei Hochrisiko-Pat. mit B- oder T-Vorläufer-ALL und negativem molekularem MRD-Status nach Induktionsphase II wurde von der GMALL-Studiengruppe in einer randomisierten Studie untersucht. Hierbei wurde die SZT als Standard mit der Fortsetzung der Chemotherapie verglichen. Ziel war die Verbesserung des Disease Free Survival (DFS). Dieser Endpunkt wurde verfehlt, weil das DFS in beiden Armen identisch war. Post-hoc Analysen zeigten jedoch unterschiedliche Ergebnisse in Subgruppen. Bei Pat. mit T-ALL zeigte sich ein besseres Ergebnis der Chemotherapie während bei B-Vorläufer ALL das Ergebnis mit SZT günstiger schien [31]. Die Studie wird derzeit abschließend ausgewertet. Bis dahin bleiben die Standardempfehlungen zur SZT-Indikation unverändert.

6.1.1.6 ZNS-Prophylaxe

Die Durchführung einer effektiven Prophylaxe von ZNS-Rezidiven hat in der Therapie der ALL einen entscheidenden Stellenwert. Risikofaktoren für die Entwicklung von ZNS-Rezidiven sind T-

ALL sowie eine hohe Leukozytenzahl bei Diagnosestellung. Als Therapiemodalitäten stehen intrathekale Therapie mit Methotrexat, mit einer Dreifach-Kombination (Methotrexat, Cytarabin, Steroid), systemische Hochdosis-Therapie mit Methotrexat und/oder Cytarabin sowie eine Ganzhirnbestrahlung (24 Gy) zur Verfügung. Die besten Ergebnisse im Hinblick auf die Rate von ZNS-Rezidiven (<5%) werden mit einer Kombination aller Modalitäten erzielt, wie sie auch in den laufenden GMALL-Therapieempfehlungen vorgesehen ist. Dennoch ist der potenzielle Wegfall der Ganzhirnbestrahlung ein therapeutisches Ziel, v.a. da die parallele Gabe von Chemotherapie und Bestrahlung in der Induktionsphase II zu Therapieverzögerungen durch protrahierte Zytopenien beitragen kann. In der GMALL-Studie 08/2013 wurde versucht die Frage der Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung bei B-Vorläufer-ALL und LBL randomisiert zu beantworten. Erste Auswertungen zeigten eine erhöhte Rate systemischer Rezidive bei Wegfall der Schädelbestrahlung [32]. Die Studie wird derzeit abschließend ausgewertet und die Standardtherapie mit Schädelbestrahlung und intrathekaler Therapie bleibt bis dahin unverändert.

Bei initialem ZNS-Befall muss eine intensivierete intrathekale Therapie mit 2- bis 3-mal wöchentlichen Gaben bis zur Blastenclearance und 1-2 weiteren Konsolidierungsgaben durchgeführt werden. Daran schließt sich die regelmäßige i.th. Prophylaxe nach dem jeweiligen Protokoll-Standard an.

6.1.1.7 Therapie der Ph-/BCR::ABL1-positiven ALL

Das Philadelphia-Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript *BCR::ABL1* ist innerhalb der B-Vorläufer-ALL mit einer altersabhängigen Inzidenz von bis zu 50% bei älteren Pat. die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. Durch den Einsatz von TKI, insbesondere Imatinib, hat sich die Prognose dieser Subgruppe deutlich verbessert [31, 33].

In einer randomisierten Studie der französisch-belgisch-schweizerische Studiengruppe (GRAALL) konnte gezeigt werden, dass eine dosisreduzierte Induktionstherapie mit Dexamethason, Vincristin und Imatinib im Vergleich zu einer intensiven Induktion mit Hyper-CVAD und Imatinib tendenziell bessere Ergebnisse bringt [34]. In der GMALL-Studiengruppe wird momentan die Gabe von Imatinib mit einer reduzierten Induktionstherapie empfohlen. Diese unterscheidet sich für Pat. unter und über 55 Jahren. Hierbei entfällt sowohl Daunorubicin in der Induktionsphase I als auch die komplette Induktionsphase II und die Schädelbestrahlung. Stattdessen erfolgen wöchentliche Gaben von Vincristin und Dexamethason sowie eine Therapie mit Asparaginase (nur bis 55 Jahre) und einem CD20-Antikörper (bei CD20-Positivität). Die Gabe von Asparaginase erfolgt nur, wenn keinerlei Kontraindikationen vorliegen, und wird bei relevanter Toxizität nicht wiederholt. In der Folge wird die Konsolidation I appliziert

In einer randomisierten Studie der GRAALL-Gruppe, in der weiter untersucht wurde, ob es möglich ist, die Intensität der Chemotherapie durch Wegfall von Hochdosis-Cytarabin zu verringern, führte die Verwendung eines TKI der 2. Generation (Nilotinib) in Kombination mit einer Chemotherapie im historischen Vergleich zu besseren Ergebnissen als mit Imatinib, mit einer 4-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 79 % [35], verglichen mit 46 % nach 5 Jahren in der vorherigen GRAAPH-Studie [34]. Die Studie musste allerdings abgebrochen werden, weil die Studiengruppe ohne Cytarabin eine erhöhte Rückfallrate aufwies. Dies deutet darauf hin, dass in Kombination mit einer Chemotherapie Nilotinib gegenüber Imatinib überlegen war und dass nach wie vor die Chemotherapie zur Konsolidierung erforderlich ist.

Eine randomisierte Studie mit Ponatinib im Vergleich zu Imatinib zeigte eine bessere molekulare Ansprechrate mit Ponatinib und somit auch weniger Fälle von Therapieversagen. Das Gesamtüberleben in beiden Armen war jedoch identisch, da für Pat. im Imatinib-Arm, die ein ungünstiges Ansprechen zeigten eine Therapieumstellung erfolgte [36]. Die GMALL-Studiengruppe führt

derzeit an ca. 80 Zentren die randomisierte Evolve-Studie mit Imatinib *versus* Ponatinib für Pat. im Alter von 18-65 Jahren in der Primärtherapie durch [37].

Wegen der Entwicklung von Resistenzen und Rezidiven unter Chemotherapie in Kombination mit TKI ist die allogene SZT weiterhin ein wichtiges Element der kurativen Intention. Die Evolve-Studie prüft randomisiert, ob bei Pat. mit günstigem molekularem Ansprechen die SZT durch ein mit günstigem molekularem Ansprechentumomab und Chemotherapie ersetzt werden kann [37]. Gleichzeitig wird geprüft, ob bei ungünstigem Ansprechen die Ergebnisse durch die Gabe von Blinatumomab vor SZT verbessert werden können. Erste Ergebnisse mit hohen Ansprechraten und vielversprechendem Gesamtüberleben wurden berichtet. Die Daten unterstreichen auch die Bedeutung der parallelen MRD-Untersuchung mit *BCR::ABL1* und IG/TC-Markern [38]. Auch französische-belgisch-schweizerische Studiengruppe führt derzeit eine Studie (GRAAPH 2024) mit randomisierter Prüfung der SZT in Abhängigkeit vom molekularem Ansprechen durch.

International wurden einige Studien bei neu diagnostizierter ALL mit Ponatinib und Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie in der Primärbehandlung durchgeführt. Auch wurden neue Transplantationsindikationen angewendet. Abschließende Ergebnisse randomisierter Studien stehen jedoch noch aus.

Eine weitere Verbesserung scheint durch die Gabe von Imatinib oder einem alternativen TKI nach Transplantation möglich. Eine randomisierte Studie der GMALL-Studiengruppe hat vergleichbare Ergebnisse einer prophylaktischen versus einer präemptiven Gabe von Imatinib erbracht [39]. Wenn eine regelmäßige MRD-Kontrolle aus dem Knochenmark unter standardisierten Bedingungen und mit ausreichender Sensitivität gewährleistet ist, sollte die präemptive Gabe bei positivem MRD-Nachweis nach SZT ausreichen.

Bei älteren Pat. mit PhPos ALL wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer stark reduzierten Induktionstherapie mit Imatinib in Studien geprüft. Diese Therapie, die häufig ambulant durchgeführt werden kann, erzielt bei >90% der Pat. eine CR. Aktuell wird in der GMALL-Therapieempfehlung weiterhin in der Induktion die Gabe von Imatinib in Kombination mit Vincristin/Dexamethason und intrathekaler Prophylaxe empfohlen. Dieses Schema orientiert sich an den europäischen Studien mit Dasatinib [40] und Nilotinib. Da ein klarer Vorteil der Gaben von Dasatinib, Nilotinib oder Ponatinib gegenüber Imatinib im Hinblick auf das Gesamtüberleben nicht gezeigt ist und für die entsprechenden Substanzen auch keine Zulassung vorhanden ist, soll weiter Imatinib als in der Regel gut verträglicher TKI für die erste Therapielinie beibehalten werden. Global wurden einige Studien mit Zweit- und Drittgenerations-TKI in Kombination mit Immuntherapie durchgeführt, die mit Ausnahme von intrathekalen Prophylaxen und allogener Stammzelltransplantation bei einem Teil der Pat. keine Chemotherapie enthielten [33].

Entscheidend für die Therapiesteuerung ist die quantitative Messung der MRD sowie bei MRD-Nachweis die Messung von Resistenz-induzierenden Mutationen mit möglichst hoher Sensitivität. Bei einem MRD-Niveau über 10^{-3} empfiehlt die GMALL bei jüngeren Pat. nach Konsolidation I eine Umstellung des TKI bis zur SZT. Die Auswahl des am besten geeigneten TKI sollte auf Basis des Mutations-Befundes erfolgen.

Bei älteren Pat. ohne Transplantationsoption sollte eine Umstellung früher (nach Induktion) und bei niedrigerem MRD-Niveau erfolgen und die Einbindung von Immuntherapien soll angestrebt werden. Ziel ist es hier durch sukzessive am Ansprechen orientierte Therapieumstellung die eine möglichst tiefe und langanhaltende Remission zu Erreichen. Hierzu stellt die GMALL eine detaillierte Empfehlung zur Verfügung, die auch den Zulassungsstatus der verschiedenen Substanzen berücksichtigt. Es ist wichtig, vor und nach der Umstellung zeitnah MRD-Kontrollen im Knochenmark durchzuführen, da weitere sequenzielle TKI-Umstellungen oder der Einsatz von Immuntherapien möglich sind, um ein Rezidiv zu vermeiden.

Es ist zu empfehlen bei PhPos ALL die Messung der MRD sowohl *BCR::ABL1*-basiert als auch mittels Immungen (T-Zell Rezeptor oder Immunoglobulin-Rezeptor-Gene)-PCR durchzuführen.

Details zur Umstellung sowie Empfehlungen zum Absetzen der TKI sind in den GMALL-Empfehlungen beschrieben.

6.1.2 Rezidiv

Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Frühe Rezidive mit einer primären Remissionsdauer unter 18 Monaten sowie refraktäre Rezidive sind prognostisch ungünstig. Das Gesamtüberleben der ALL nach Rezidiv liegt in publizierten Studien historisch bei unter 20% [41, 42]. Standard-Vergleichsarme zweier großer randomisierter Studien mit neuen Substanzen bei rezidivierter B-Vorläufer ALL bestätigen die Daten und zeigten CR-Raten von 30-33% und mediane Überlebenszeiten von 4,0-6,7 Monaten [43- 45].

Eine internationale Referenzanalyse hat belegt, dass Pat. mit Frührezidiv eine signifikant schlechtere CR-Rate erreichen als Pat. mit Spätrezidiv, die häufig gut auf die erneute Standard-Induktionstherapie ansprechen. Pat. mit Frührezidiv weisen auch signifikant schlechtere Überlebensraten auf. Weiterhin spielt die Linie der Salvagetherapie eine Rolle, da mit jeder nachfolgenden Therapielinie die CR-Rate weiter abnimmt und auch die Überlebensraten abfallen [46].

Es ist essenziell durch konsequente MRD-Bestimmung das Ansteigen oder die Persistenz der Leukämielast vor Auftreten eines zytologischen Rezidivs zu identifizieren und eine Behandlung bereits in der MRD-Situation zu beginnen.

Aufgrund der schlechten Prognose und der Komplexität der Therapie sollte jedes Rezidiv einer ALL als medizinischer Notfall betrachtet werden. Die **umgehende Überweisung** an ein erfahrenes Zentrum ist zu empfehlen. **Die Sequenz der gewählten Therapien ist relevant für die Prognose, und daher sollte sie bereits in der ersten Linie der Rezidivtherapie geplant werden. Hierbei empfiehlt es sich auf Standardempfehlungen zurückzugreifen.**

Die initiale Diagnostik sollte im Rezidiv wiederholt werden. Dies schließt auch die Sammlung von Biomaterial, die Identifizierung möglicher therapeutischer Zielstrukturen z.B. Oberflächenmarker (u.a. CD19, CD20, CD22, CD33, CD38), Bestimmung molekularer Aberrationen (u.a. *ABL1*-Translokationen), die Bestätigung von MRD-Markern und die Veranlassung weiterer Untersuchungen zur molekularen Charakterisierung (molekulare Komplexdiagnostik wenn nicht schon bei Erstdiagnose durchgeführt) ein. Zur initialen Behandlung des Rezidivs sollte eine Vorphase-Therapie angesetzt werden. Die weitere Therapieentscheidung hängt von verschiedenen Faktoren ab (z.B. Subtyp, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, verfügbare Zielstrukturen, Therapiephase oder Befallsmuste). Bei extramedullären Rezidiven sollte immer, auch wenn primär der Eindruck eines isolierten extramedullären Befalls besteht, sowohl eine Liquorkontrolle als auch eine komplette Untersuchung des Knochenmarks inklusive MRD-Bestimmung erfolgen.

Hauptziel beim Management von Rezidivpat. ist das Erreichen einer erneuten CR (CR2) und die anschließende SZT, sofern die Pat. individuell dafür geeignet sind. Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für die Stabilisierung der Pat. mit hämatologischer Remission und in der Regel auch für die nachfolgende Transplantation. Eine molekulare Remission sollte möglichst angestrebt werden, auch wenn die prognostische Bedeutung der MRD nach Rezidiv weniger klar ist, als dies in der Erstlinientherapie der Fall ist. Wenn keine vielversprechende Therapieoption zur Induktion einer molekularen Remission verfügbar ist, sollte zeitnah die SZT angestrebt werden.

Das Gesamtüberleben nach Rezidiv hängt im Wesentlichen von der nachfolgenden Durchführung einer SZT ab. Bei den meist intensiv vorbehandelten Pat. ist mit einer erheblichen Nicht-Rezidiv-Mortalität zu rechnen. Auch das Rezidivrisiko ist im Vergleich zu Pat., die in CR1 transplantiert werden, deutlich erhöht.

Wichtig für die Therapiewahl ist die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiven. Pat. mit Spätrezidiv sprechen häufig erneut gut auf eine Standard-Induktionstherapie an.

In der Behandlung von Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL bringen demgegenüber Standard-Chemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als die neuen Immuntherapien mit Blinatumomab oder Inotuzumab-Ozogamicin. Dies haben zwei internationale, randomisierte Studien belegt [43- 45]. Bei Pat. mit Rezidiv (zytologisch oder molekular) nach vorheriger Immuntherapie sollte die Expression der betreffenden Oberflächenmarker in einem Referenzlabor untersucht werden.

6.1.2.1 B-Vorläufer ALL

Blinatumomab

Blinatumomab ist ein bispezifischer, gegen CD19 gerichteter Antikörper, der CD3-positive T-Zellen aktiviert. Blinatumomab wird wegen seiner kurzen Halbwertszeit als 4-Wochen-Dauerinfusion appliziert und bei zytologischem Rezidiv zunächst mit einer niedrigeren Dosis gestartet, um ein Cytokin-Release-Syndrom (CRS) zu vermeiden. Nach einer Woche erfolgt eine Dosiserhöhung. Blinatumomab wurde in einer Kohorte von prognostisch ungünstigen Frührezidiven bzw. refraktären Rezidiven randomisiert mit einer Standard-Chemotherapie verglichen, die verschiedene Standard-Chemotherapien beinhaltete [45]. Die Rate von CR und CR mit unvollständiger Regeneration (CRi/CRp) war signifikant besser für Blinatumomab (44%) im Vergleich zu (25%). 76% der Pat. mit CR oder CRi/CRp erreichten eine molekulare Remission im Vergleich zu 48% der Chemotherapie-Pat.. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 7,7 vs 4 Monaten. Die Ergebnisse waren bei Einsatz in erster Salvage erheblich günstiger [47]. Pat. mit einem Blastenanteil unter 50% erreichten eine Ansprechrates von 65% im Vergleich zu 34% bei einer Infiltration über 50%. Eine Reduktion der Leukämiezell-Last vor Beginn der Blinatumomab-Therapie durch eine ggf. erweiterte Vorphase-Therapie ist daher sinnvoll. Eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei rezidivierender/refraktärer Ph-negativer ALL wurde mit einer Ansprechrates von 36% auch bei PhPos ALL gesehen [48]. Blinatumomab ist auch im zytologischen Rezidiv der PhPos ALL zugelassen.

Als spezielle Risiken sind neben dem Zytokin-Release-Syndrom neurologische Ereignisse relevant für den Einsatz von Blinatumomab. In der randomisierten Studie traten bei 9% der Pat. neurologische Ereignisse (\geq Grad III nach CTCAE) nach Blinatumomab im Vergleich zu 8% unter Chemotherapie auf [45]. Neurologische Events Blinatumomab können sich z.B. als Tremor, Symptome einer Enzephalopathie wie Aphasie, Verwirrtheit oder selten Krampfanfälle manifestieren. Die Ereignisse sind in der Regel vollständig reversibel. Ein frühzeitiger Einsatz von Dexamethason soll das Auftreten von schweren Events verhindern, die zu einer Therapieunterbrechung führen würden. Aktuell wird empfohlen unter Therapie regelmäßig den ICE-Score und Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) zu erfassen. Da Blinatumomab als Dauerinfusion über 28 Tage mit Hilfe einer tragbaren Infusionspumpe in der Regel über einen Port appliziert wird, kann es zu lokalen Infektionen kommen. Außerdem tritt eine B-Zell-Aplasie und ein Immunglobulinmangel ein. Eine konsequente Überwachung im Hinblick auf Infektionsrisiken sowie bei Bedarf die Substitution von Immunglobulinen ist empfohlen.

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

Ansprechrates und Langzeitergebnisse mit Blinatumomab sind noch deutlich besser, wenn die Substanz im molekularen Therapieversagen oder molekularem Rezidiv eingesetzt wird. Bei Pat. mit MRD über 10^{-3} in Erstremission oder nachfolgender Remission wurden molekulare Remissionsraten von 78% berichtet. Das mediane Überleben lag bei 36 Monaten und Pat., die molekular auf die Blinatumomab-Therapie ansprachen, hatten eine signifikant bessere Überlebens-

wahrscheinlichkeit als Pat. ohne Ansprechen [49, 50]. Der frühzeitige Einsatz von zielgerichteten Therapien wie Blinatumomab bereits bei molekularem Erkrankungslevel ist auch eine Strategie der GMALL, wobei der Einsatz von Blinatumomab bereits ab einem MRD-Niveau von 10^{-4} empfohlen wird. Dies schließt auch die Gabe bei molekularem Rezidiv nach SZT ein. Bei der Gabe von Blinatumomab in der MRD-Situation wird keine schrittweise Dosiserhöhung durchgeführt, sondern mit der Zieldosis begonnen. Bei Auftreten von Toxizitäten ist eine Dosisreduzierung möglich. Auch bei gutem Ansprechen nach Therapie mit Blinatumomab in der MRD-Situation sollte eine konsolidierende allogene SZT angestrebt werden. Die Indikation muss in Abhängigkeit vom Alter der Pat., Allgemeinzustand etc. gestellt werden. Wenn keine SZT möglich ist, sollte eine Fortsetzung der Standardtherapie z.B. Konsolidations- bzw. Erhaltungstherapie erwogen werden.

Inotuzumab Ozogamicin (Inotuzumab)

Das CD22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat **Inotuzumab Ozogamicin** (Inotuzumab) enthält das Zellgift Calicheamicin. Die Substanz wurde in der randomisierten Zulassungsstudie bei einer Gruppe von Rezidivpat. untersucht, die auch Spätrezidive beinhalteten. Zwei Drittel der Pat. wurden in erster Salvage-Situation behandelt und Pat. mit hoher peripherer Blastenzahl ($>10G/l$) wurden ausgeschlossen [43, 51]. Inotuzumab wurde mit Hochdosis-Cytarabin-basierten Chemotherapien verglichen. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Antikörpertherapie (81%) gegenüber der Standard-Chemotherapie (29%) im Hinblick auf die Rate kompletter Remission einschließlich der Remissionen mit inkompletter Regeneration (CR/CRi). 78% versus 28% der Pat. mit CR/CRi erreichten bei Bestimmung mit Flow-Zytometrie einen negativen MRD-Status. Während sich das mediane Überleben (7.7 versus 6.7 Monate) nicht signifikant unterschied, erreichten Pat. nach Inotuzumab ein signifikant höheres Überleben von 23% nach 2 Jahren im Vergleich zu 10% mit der Chemotherapie. Ein höherer Anteil der Pat. nach Inotuzumab konnte einer nachfolgenden SZT zugeführt werden (41% versus 11%) [43]. Die Ansprechraten waren bei PhNeg und PhPos ALL vergleichbar. Die Therapie mit Inotuzumab war gegenüber der Standardtherapie z.B. im Hinblick febrile Neutropenien in einigen Aspekten besser verträglich. Als spezifische Nebenwirkung wurde das Risiko einer Venocclusive Disease (VOD, Synonym SOS, sinusoidal obstructive syndrome) beschrieben, die bei 9% (\geq Grad III CTCAE) der Pat. entweder direkt nach Therapie oder nachfolgender SZT beobachtet wurde, während die Inzidenz nach Standardtherapie bei 1% lag [43, 52]. Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von VOD waren in einer studienübergreifenden Multivariat-Analyse die Konditionierung mit zwei alkylierenden Substanzen und eine erhöhte Bilirubin-Konzentration vor Transplantation [51]. In der Fachinformation wird darauf verwiesen, dass vor SZT in der Regel nur zwei Zyklen Inotuzumab empfohlen werden. Weiterhin können nach Inotuzumab-Therapie protrahierte Zytopenien auftreten. Inotuzumab ist auch für die Behandlung zytologischer Rezidiv der PhPos ALL zugelassen.

Entscheidung zwischen Blinatumomab und Inotuzumab in der Rezidivsituation

Die klinische Entscheidung für eine der beiden Substanzen muss im Fall eines Rezidivs individuell gefällt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Rezidiventitäten und Definitionen des Ansprechens sind die Zulassungsstudien im Hinblick auf die Ansprech- und Überlebensraten nicht vergleichbar. Mit beiden Substanzen wurden mediane Überlebensraten von 7,7 Monaten erreicht und dies lässt einen weiteren Verbesserungsbedarf erkennen. Grundsätzlich wurden mit den Antikörpertherapien bessere Ergebnisse als mit der Standardtherapie erzielt und ein früher Einsatz in der ersten Rezidivtherapie bringt ebenfalls Vorteile. Die Mortalität bei nachfolgender SZT ist z. T. erheblich.

Da Blinatumomab Bestandteil der Standardtherapie in der Erstlinie ist, wird der mögliche Einsatz in der Rezidivsituation eingeschränkt. Blinatumomab hat bei hoher Leukämieast eine eingeschränkte Wirkung.

Inotuzumab ist auch bei molekularem Rezidiv wirksam und sollte bei Kontraindikationen gegen oder Versagen von Blinatumomab erwogen werden, bevor es zu einem zytologischen Rezidiv kommt.

Für beide Substanzen liegen keine vielversprechenden Daten zum Einsatz bei extramedullären Rezidiven vor.

Um Anwendungsfehler und Komplikationen zu vermeiden, sollten Schulungsmaterialien herangezogen werden, die u.a. von der GMALL-Studiengruppe bereitgestellt werden.

Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zell (CAR-T)-Therapie

Weiterhin stehen immer mehr Daten für den Einsatz gentechnisch veränderter T-Zellen zur Verfügung. Diese sog. Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen (CAR-T) werden aus T-Zellen der Pat. ex vivo hergestellt und dabei mit einem Antigen-Rezeptor gegen Oberflächen-Marker von Leukämiezellen sowie verschiedenen Signaltransduktions-Elementen versehen [53]. Erste Ergebnisse mit gegen CD19 gerichteten CAR-Ts, die überwiegend an pädiatrischen Pat. und gemischten Kollektiven von Pat. mit zytologischem Rezidiv und molekularem Rezidiv erhoben wurden, waren vielversprechend. Da in der Regel nur infundierte Pat. ausgewertet werden, sind die Ansprechraten mit den Ergebnissen der o.g. Antikörpertherapien methodisch nicht vergleichbar.

Derzeit sind in Deutschland zwei zugelassene Präparate verfügbar. Tisagenlecleucel (CTL019) ist für Pat. bis zum Alter von 25 Jahren anzuwenden. Es wurden jedoch überwiegend Kinder behandelt. Die CR-Rate bei den tatsächlich infundierten Pat. lag bei 81% [54] und das Langzeitüberleben nach drei Jahren bei 63% [55]. Für die Altersgruppe ab 26 Jahren ist Brexucabtagene autoleucel verfügbar. Die Ansprechraten lagen in der Zulassungsstudie bei 73% [56] und das Überleben bei längerem Follow-up bei ungefähr 40% [57]. Obecabtagene autoleucel erreichte Ansprechraten von 70-75% [58], hat eine bedingte Zulassung der EMA und wird in Deutschland/Österreich nicht vermarktet.

Da die Produkte in unterschiedlichen Altersgruppen, mit unterschiedlicher Tumorlast und unterschiedlicher Folgetherapie z.B. SZT eingesetzt wurden, ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Essenziell für den optimierten Einsatz ist die Anwendung bei niedrigerer Leukämielast. So sollte bei molekularem Rezidiv nach SZT bereits an den Einsatz von CAR-T-Zellen gedacht werden. Auch kann eine Wirksamkeit bei extramedullärem Befall erwartet werden.

Wesentliche Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Produkte sind das CRS sowie ICANS. Außerdem können länger anhaltende Zytopenien ausgelöst werden und es besteht eine protrahierte B-Zell-Aplasia mit erhöhtem Infektionsrisiko. Die CAR-T-Therapie ist hoch spezialisierten Zentren vorbehalten v.a. um ein adäquates Management der Nebenwirkungen zu gewährleisten (siehe auch [Onkopedia Leitlinie CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen](#)).

6.1.2.2 T-ALL

Bei T-ALL ist für die Rezidivtherapie das T-Zell-spezifische Purinanalogon **Nelarabin** zugelassen. Auch hier sollte der Einsatz bereits im molekularen Rezidiv oder Therapieversagen erwogen werden. Hierbei ist zu beachten, dass nach bisherigen Erfahrungen die Wirksamkeit bei immaturer T-ALL begrenzt ist.

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

Bei weiteren Linien der Rezidivtherapie d.h. Therapieversagen auf die erste Salvage-Therapie kann die Anwendung weiterer zielgerichteter Substanzen z.B. Venetoclax, CD38-Antikörper in Kombination mit Chemotherapie erwogen werden. Als Möglichkeit der Therapieoptimierung kann bei T-ALL auf eine mit Bortezomib kombinierte Induktionstherapie zurückgegriffen werden.

6.1.2.3 Spezifische Situationen in der Rezidivtherapie

Extramedulläre Rezidive der ALL außerhalb des ZNS werden mit intensiver systemischer Therapie gefolgt von einer SZT behandelt. Bei B-Vorläufer ALL gibt es keine belastbaren Daten für den primären Einsatz der Substanzen Blinatumomab oder Inotuzumab. Ebenso gibt es keine ausreichenden Daten zu Frührezidiven nach SZT, weil in klinischen Studien immer ein Abstand von 3-4 Monaten eingehalten wurde. Bei ZNS-Rezidiven wird die systemische Therapie durch intensive intrathekale Therapie ergänzt.

Bei Pat. mit einem molekularen Rezidiv ist ebenfalls eine Salvagetherapie und eine SZT indiziert. Generell gilt, dass auch in der Rezidivtherapie lange therapiefreie Intervalle vermieden werden sollten. Bei Pat., die keine SZT erhalten können, sollte eine Konsolidations- und Erhaltungstherapie erwogen werden. Im Rezidiv sollte das Markerprofil für die MRD-Bestimmungen erneut etabliert werden. MRD-Kontrollen nach und unter Rezidivtherapie sind dringend erforderlich. Bei Transplantation nach Rezidiv liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko vor und auch nach der Transplantation sollten MRD-Kontrollen durchgeführt werden und bei MRD-Nachweis über 10^{-4} mögliche therapeutische Maßnahmen erwogen werden. Auch über strahlentherapeutische Maßnahmen sollte in dieser Situation nachgedacht werden.

Die GMALL-Studiengruppe bietet eine Therapieempfehlung für die Durchführung der Rezidivtherapie an und steht für Beratungsanfragen zur Verfügung. **Aktuelle Studien** mit neuen Substanzen werden auf der GMALL-Webseite (<https://www.uct-frankfurt.de/gmall/>) annonciert.

Bei Pat., die keine SZT erhalten können, sollte eine Erhaltungstherapie - auch mit konventionellen Substanzen - erwogen werden.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Therapie älterer Pat. mit ALL

Die Remissionsraten nehmen wegen der erhöhten Induktionsmortalität mit zunehmendem Alter ab und liegen bei >55-jährigen bei 60-80%[59]. Das Gesamtüberleben liegt in publizierten Studien mit mäßig intensiver, altersadaptierter Therapie bei 20-50% wobei auch innerhalb der Gruppe der älteren Pat. das Alter ein wichtiger Prognosefaktor ist. Die Altersgrenze von 55 Jahren zur Abgrenzung zwischen der Behandlung nach intensiven pädiatrisch basierten Protokollen unter Einschluss einer risikoadaptierten SZT und weiter reduzierten Protokollen ist historisch gewachsen. Sie ist vor allem auf die erhöhte Mortalität der intensiven Protokolle in der Altersgruppe zurückzuführen.

Wichtig ist die Entscheidung, ob den einzelnen Pat. aufgrund ihres biologischen Alters eine mäßig intensive Chemotherapie nach 'Älteren'-Protokoll (56-75 Jahre) verabreicht werden kann oder ob eine palliative Behandlung, z. B. nach dem GMALL-Protokoll für 'Frail' Pat. durchgeführt werden soll. Wegen des erheblichen Potentials für die Prognoseverbesserung durch Therapieoptimierung einschließlich des Einsatzes von Immuntherapien sollten ältere Pat. unbedingt an spezialisierten Zentren gesehen und nach prospektiven Therapiestudien bzw. aktuellen Therapieempfehlungen behandelt werden.

Für ältere Pat. mit ALL oder LBL ab dem Alter von 56 Jahren steht eine aktuelle GMALL-Therapieempfehlung zur Verfügung, die eine dosisreduzierte Chemotherapie enthält. Wesentlich ist dabei, dass in der Induktionstherapie keine Asparaginase eingesetzt wird und dass die intensive Konsolidation I durch zwei weniger toxische Zyklen mit intermediär dosiertem Methotrexat und Asparaginase sowie intermediär dosiertem Cytarabin ersetzt wird. Aufgrund der erwähnten Daten der ECOG1910-Studie erhalten alle Pat. mit B-Vorläufer-ALL unabhängig vom MRD-Status drei Zyklen Blinatumomab im Wechsel mit der Konsolidationstherapie.

Die SZT-Indikation wird in der Regel ausschließlich MRD-basiert gestellt und ist in dieser Altersgruppe stark vom individuellen Zustand abhängig. Studien bei älteren Pat. deuten darauf hin, dass eine weitere Reduzierung der Chemotherapie möglich sein könnte. So zeigten zwei Studien, darunter die Initial-1 Studie der GMALL hohe Ansprechraten bei Ersatz der Standardinduktion durch Inotuzumab [60]. In der GMALL-BOLD Studie wurde die Phase II der Induktion sowie weitere Chemotherapieblöcke durch Blinatumomab ersetzt [61]. Diese Studien bei älteren Pat. zeigten vielversprechende Ergebnisse, wenngleich die Mortalität in CR z.T. weiterhin relevant war. Basierend auf diesen Daten und der fehlenden Option einer Chemotherapie-Intensivierung sollte bei älteren Pat. mit B-Vorläufer-ALL bei Therapieversagen bereits nach Induktion I eine Therapieumstellung erfolgen. Hierbei bietet sich zunächst der Einsatz von Inotuzumab und im weiteren Verlauf von Blinatumomab an.

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

Für Pat., bei denen aufgrund von Komorbiditäten auch eine mäßig intensive Chemotherapie nicht möglich ist, kann eine Behandlung nach der GMALL-Therapieempfehlung für Frail- Pat. erfolgen. In diesem Konzept wird beginnend mit einer stark reduzierten Induktion bei B-Vorläufer ALL sukzessive Immuntherapie integriert.

6.3.2 Therapie lymphoblastischer Lymphome

LBL entsprechen in ihrem Phänotyp der ALL, weisen allerdings einen Knochenmarkbefall unter 25% auf. LBL können sehr erfolgreich mit adaptierten Schemata für die ALL behandelt werden [62]. Die Therapie ist in die aktuellen Protokolle und Empfehlungen für die ALL integriert und beinhaltet in der Regel keine Erhaltungstherapie. Bei LBL und generell bei extramedullären Befällen der ALL, hat die Remissionskontrolle mittels Bildgebung eine zentrale Bedeutung. Wenn spätestens nach Konsolidation I keine komplette Remission erreicht ist, sollten Restbefunde (CRu oder PR) mittels einer PET-Untersuchung evaluiert werden. Bei LBL wird keine Erhaltungstherapie durchgeführt.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Auch nach Ende der Therapie können weiterhin bis zu 5 Jahre nach Erstdiagnose Rezidive auftreten. Danach nimmt die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit stark ab. Weitere regelmäßige Blutbild- und Knochenmarkkontrollen sind daher erforderlich. MRD-Untersuchungen sollten im ersten Jahr nach Ende der Erhaltungstherapie noch 3-monatlich, im folgenden Jahr halbjährlich durchgeführt werden, um ggf. auftretende molekulare Rezidive zu detektieren. Bei *PhPos* ALL sollte die MRD-Kontrolle mittels Immungen-PCR und quantitativer *BCR::ABL1*-Bestimmung erfolgen. Die MRD-Kontrollen nach Rezidivtherapie und/oder SZT erfolgen häufiger und sollten nach SZT zusätzlich Untersuchungen zum Spenderzell-Chimärismus umfassen.

Kontrolluntersuchungen dienen auch der Erfassung von Spätfolgen der Therapie. Dabei kann es sich um aseptische Knochennekrosen nach Kortison, MDS, Zweitmalignome, z. B. Entwicklung einer AML, Infertilität, hormonelle Störungen, psychische Erkrankungen etc. handeln. Osteonekrosen treten gehäuft bei jüngeren Erwachsenen auf. Die Pat. sollten gezielt im Hinblick auf mögliche Symptome befragt werden. Bei Beschwerden sollte die Indikation für eine Bildgebung mittels MRT großzügig gestellt werden. Weiterhin sollten Untersuchungen zur Knochengesundheit z.B. Calcium, Vitamin D erfolgen und bei Abweichungen interveniert werden [63]. Für den Umgang mit Osteonekrosen hat die GMALL eine Standardempfehlung erstellt.

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

9 Literatur

1. Gokbuget, Boissel, Chiaretti, et al., Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*, 2024. 143(19): p. 1891-1902. DOI:10.1182/blood.2023020794
2. Gokbuget, Boissel, Chiaretti, et al., Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*, 2024. 143(19): p. 1903-1930. DOI:10.1182/blood.2023023568
3. Baden, Wolgast, Altröck, et al., Epidemiology, survival, and treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukaemia in Germany: a nationwide population-based registry analysis. *Lancet Reg Health Eur*, 2025. 59: p. 101503. DOI:10.1016/j.lanepe.2025.101503
4. Chang, Chen, Qu, et al., Genomic Determinants of Outcome in Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 2024. 42(29): p. 3491-3503. DOI:10.1200/JCO.23.02238
5. Gu, Churchman, Roberts, et al., PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*, 2019. 51(2): p. 296-307. DOI:10.1038/s41588-018-0315-5
6. Polonen, Mullighan, Teachey, Classification and risk stratification in T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2025. 145(14): p. 1464-1474. DOI:10.1182/blood.2023022920
7. Bastian, Schroeder, Eckert, et al., PAX5 biallelic genomic alterations define a novel subgroup of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2019. 33(8): p. 1895-1909. DOI:10.1038/s41375-019-0430-z
8. Tanasi, Ba, Sirvent, et al., Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in Ph-like acute lymphoblastic leukemia harboring ABL-class rearrangements. *Blood*, 2019. 134(16): p. 1351-1355. DOI:10.1182/blood.2019001244
9. Cario, Leoni, Conter, et al., Relapses and treatment-related events contributed equally to poor prognosis in children with ABL-class fusion positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to AIEOP-BFM protocols. *Haematologica*, 2020. 105(7): p. 1887-1894. DOI:10.3324/haematol.2019.231720
10. van Dongen, van der Velden, Bruggemann, et al., Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*, 2015. 125(26): p. 3996-4009. DOI:10.1182/blood-2015-03-580027
11. Kim, Chalandon, Rousselot, et al., Significance of Measurable Residual Disease in Adult Philadelphia Chromosome-Positive ALL: A GRAAPH-2014 Study. *J Clin Oncol*, 2024. 42(26): p. 3140-3150. DOI:10.1200/JCO.24.00108
12. van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A et al., Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*, 2007. 21(4): p. 604-611. DOI:10.1038/sj.leu.2404586
13. Bruggemann, Schrauder, Raff, et al., Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia*, 2010. 24(3): p. 521-35. DOI:10.1038/leu.2009.268
14. Buchmann, Schrappe, Baruchel, et al., Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood*, 2022. 139(12): p. 1785-1793. DOI:10.1182/blood.2021012328

15. Alaggio, Amador, Anagnostopoulos, et al., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 2022. 36(7): p. 1720-1748. [DOI:10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
16. Arber, Orazi, Hasserjian, et al., International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 2022. 140(11): p. 1200-1228. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
17. Bastian, Hartmann, Beder, et al., UBTF::ATXN7L3 gene fusion defines novel B cell precursor ALL subtype with CDX2 expression and need for intensified treatment. *Leukemia*, 2022. 36(6): p. 1676-1680. [DOI:10.1038/s41375-022-01557-6](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01557-6)
18. Neumann, Beder, Bastian, et al., Molecular subgroups of T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated according to pediatric-based GMALL protocols. *Leukemia*, 2024. 38(6): p. 1213-1222. [DOI:10.1038/s41375-024-02264-0](https://doi.org/10.1038/s41375-024-02264-0)
19. Wagener, Lopez, Kleinheinz, et al., IG-MYC (+) neoplasms with precursor B-cell phenotype are molecularly distinct from Burkitt lymphomas. *Blood*, 2018. 132(21): p. 2280-2285. [DOI:10.1182/blood-2018-03-842088](https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-842088)
20. Habringer, Todorova, Herzberg, et al., Data-Informed, Refined Immunophenotypic Classification of Adult T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, 2024. 144. [DOI:10.1182/blood-2024-202301](https://doi.org/10.1182/blood-2024-202301)
21. Bene, Castoldi, Knapp, et al., Proposal for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia*, 1995. 9: p. 1783-1786.
22. Herold, Schneider, Metzeler, et al., Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica*, 2017. 102(1): p. 130-138. [DOI:10.3324/haematol.2015.136366](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.136366)
23. Roberts, Gu, Payne-Turner, et al., High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol*, 2017. 35(4): p. 394-401. [DOI:10.1200/JCO.2016.69.0073](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0073)
24. Gokbuget, Kneba, Raff, et al., Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*, 2012. 120(9): p. 1868-76. [DOI:10.1182/blood-2011-09-377713](https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377713)
25. Maury, Chevret, Thomas, et al., Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 2016. 375(11): p. 1044-53. [DOI:10.1056/NEJMoa1605085](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605085)
26. Wilke, Gokbuget, The role of blinatumomab in adult acute B lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2025. 207(1): p. 27-42. [DOI:10.1111/bjh.20134](https://doi.org/10.1111/bjh.20134)
27. Litzow, Sun, Mattison, et al., Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*, 2024. 391(4): p. 320-333. [DOI:10.1056/NEJMoa2312948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948)
28. Schmiegelow, Nielsen, Frandsen, et al., Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014. 36(7): p. 503-17. [DOI:10.1097/MPH.0000000000000206](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000206)
29. Peters, Dalle, Locatelli, et al., Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*, 2021. 39(4): p. 295-307. [DOI:10.1200/JCO.20.02529](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02529)
30. Khimani, Dutta, Faramand, et al., Impact of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Regimens in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther*, 2021. 27(7): p. 620 e1-620 e9. [DOI:10.1016/j.jtct.2021.03.026](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.026)
31. Goekbuget, Schneller, Nachtkamp, et al., Chemotherapy or Stem Cell Transplantation in Adult High Risk Ph/BCR::ABL1-Negative ALL Patients with Early MRD Negativity: Results of

- the Randomized GMALL Trial 08/2013. *Blood*, 2024. 144: p. 961. DOI:10.1182/blood-2024-199060
32. Goekbuget, Steffen, Nachtkamp, et al., CNS Irradiation in Adult De Novo B-Precursor ALL / Lbl: Results of the Randomized GMALL T rial 08/2013 Indicate Potential Antileukemic Efficacy. *Blood*, 2023. 142: p. 828. DOI:10.1182/blood-2023-179442
 33. Foa, Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - 25 Years of Progress. *N Engl J Med*, 2025. 392(19): p. 1941-1952. DOI:10.1056/NEJMra2405573
 34. Chalandon, Thomas, Hayette, et al., Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2015. 125(24): p. 3711-9. DOI:10.1182/blood-2015-02-627935
 35. Chalandon, Rousselot, Chevret, et al., Nilotinib with or without cytarabine for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2024. 143(23): p. 2363-2372. DOI:10.1182/blood.2023023502
 36. Jabbour, Kantarjian, Aldoss, et al., Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2024. 331(21): p. 1814-1823. DOI:10.1001/jama.2024.4783
 37. Lang, Pfeifer, Bruggemann, et al., A Multicentre, Randomized Trial in Adults with de novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia to Assess the Efficacy of Ponatinib versus Imatinib in Combination with Low-Intensity Chemotherapy, to Compare End of Therapy with Indication for Stem Cell Transplantation versus Tyrosine Kinase Inhibitor, Blinatumomab, and Chemotherapy in Optimal Responders, and to Evaluate Blinatumomab in Suboptimal Responders (GMALL-EVOLVE). *Oncol Res Treat*, 2024. 47(9): p. 430-433. DOI:10.1159/000539391
 38. Lang, Pfeifer, Böll, et al., First promising results in younger adult patients (<65 yrs) with newly diagnosed ph/BCR::ABL positive ALL treated within the randomized GMALL evolve trial. *Blood*, 2025. 146: p. 3342. DOI:10.1182/blood-2025-3342
 39. Pfeifer, Wassmann, Bethge, et al., Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 2013. 27(6): p. 1254-62. DOI:10.1038/leu.2012.352
 40. Rousselot, Coude, Gokbuget, et al., Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*, 2016. 128(6): p. 774-82. DOI:10.1182/blood-2016-02-700153
 41. Fielding, Richards, Chopra, et al., Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*, 2007. 109(3): p. 944-950. DOI:10.1182/blood-2006-05-018192
 42. Gokbuget, Stanze, Beck, et al., Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*, 2012. 120(10): p. 2032-41. DOI:10.1182/blood-2011-12-399287
 43. Kantarjian, DeAngelo, Stelljes, et al., Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 2016. 375(8): p. 740-53. DOI:10.1056/NEJMoa1509277
 44. Kantarjian, DeAngelo, Stelljes, et al., Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*, 2019. 125(14): p. 2474-2487. DOI:10.1002/cncr.32116

45. Kantarjian, Stein, Gokbuget, et al., Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 2017. 376(9): p. 836-847. DOI:10.1056/NEJ-Moa1609783
46. Gokbuget, Dombret, Ribera, et al., International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2016. 101(12): p. 1524-1533. DOI:10.3324/haematol.2016.144311
47. Dombret, Topp, Schuh, et al., Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2019. 60(9): p. 2214-2222. DOI:10.1080/10428194.2019.1576872
48. Martinelli, Boissel, Chevallier, et al., Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35(16): p. 1795-1802. DOI:10.1200/JCO.2016.69.3531
49. Gokbuget, Dombret, Bonifacio, et al., Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2018. 10.1182/blood-2017-08-798322. DOI:10.1182/blood-2017-08-798322
50. Gokbuget, Zugmaier, Dombret, et al., Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2020. 61(11): p. 2665-2673. DOI:10.1080/10428194.2020.1780583
51. Kantarjian, DeAngelo, Advani, et al., Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol*, 2017. 4(8): p. e387-e398. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30103-5
52. Lam, Rosenbluth, Fletcher, Chemotherapy exposure increases leukemia cell stiffness. *Blood*, 2007. 109(8): p. 3505-8. DOI:10.1182/blood-2006-08-043570
53. Majzner, Mackall, Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med*, 2019. 25(9): p. 1341-1355. DOI:10.1038/s41591-019-0564-6
54. Maude, Tisagenlecleucel in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018. 16(10): p. 664-666. PMID:30543595
55. Laetsch, Maude, Rives, et al., Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol*, 2023. 41(9): p. 1664-1669. DOI:10.1200/JCO.22.00642
56. Shah, Bishop, Oluwole, et al., KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*, 2021. 138(1): p. 11-22. DOI:10.1182/blood.2020009098
57. Shah, Cassaday, Park, et al., Three-year analysis of adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *Leukemia*, 2025. 39(5): p. 1058-1068. DOI:10.1038/s41375-025-02532-7
58. Roddie, Sandhu, Tholouli, et al., Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 2024. 391(23): p. 2219-2230. DOI:10.1056/NEJ-Moa2406526
59. Gokbuget, Steffen, How I treat older patients with Ph/BCR-ABL-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2025. 145(1): p. 53-63. DOI:10.1182/blood.2023023156
60. Stelljes, Raffel, Alakel, et al., Inotuzumab Ozogamicin as Induction Therapy for Patients Older Than 55 Years With Philadelphia Chromosome-Negative B-Precursor ALL. *J Clin Oncol*, 2024. 42(3): p. 273-282. DOI:10.1200/JCO.23.00546

61. Goekbuget, Schwartz, Faul, et al., Dose Reduced Chemotherapy in Sequence with Blinatumomab for Newly Diagnosed Older Patients with Ph/BCR::ABL Negative B-Precursor Adult Lymphoblastic Leukemia (ALL): Preliminary Results of the GMALL Bold Trial. Blood, 2023. 142: p. 964. DOI:10.1182/blood-2023-180472
62. Hoelzer, Gokbuget, Digel, et al., Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2002. 99(12): p. 4379-85. DOI:10.1182/blood-2002-01-0110
63. Kühlen, Kunstreich, Gokbuget, Osteonecrosis in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: An Unmet Clinical Need. Hemasphere, 2021. 5(4): p. e544. DOI:10.1097/HS9.0000000000000544
64. Kantarjian, Pui, Jabbour, Acute lymphocytic leukaemia. Lancet, 2025. 406(10506): p. 950-962. DOI:10.1016/S0140-6736(25)00864-5

10 Aktive Studien

10.1 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Deutschland

Bei seltenen Erkrankungen wie der ALL ist der einzige Weg der Therapieoptimierung die Kombination von Versorgung und klinischer Forschung in Therapieoptimierungsstudien. In Deutschland wird die Mehrzahl der erwachsenen ALL-Pat. in klinischen Studien oder nach Therapieempfehlungen behandelt, die von der deutschen multizentrischen Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen (GMALL) durchgeführt werden. In ganz Deutschland nehmen mehr als 140 Kliniken an dieser weltweit größten Studiengruppe teil. Die Studien beinhalten zahlreiche innovative Ansätze in der Therapie einschließlich neuer Medikamente, mit einem besonderen Schwerpunkt auf der Entwicklung risikoadaptierter, individualisierter Therapien. In der letzten Studie 08/2013 konnte erstmalig bei der ALL des Erwachsenen (< 55 Jahre) eine Überlebensrate über 70% erreicht werden. Die GMALL-Studie 09 soll zeitnah aktiviert werden. Hierbei werden Strategien zur Reduzierung der Chemotherapie-Intensität durch frühzeitigen Einsatz von Immuntherapien ebenso geprüft wie eine MRD-basierte Therapieintensivierung für T-ALL. Weiterhin werden innovative Konzepte für die Risikostratifikation, die Rezidivtherapie und die Therapieoptimierung bei seltenen Subgruppen sowie bei Pat. mit Komorbiditäten untersucht. Für Ph/BCR::ABL-positive ALL läuft die randomisierte GMALL-Evolve-Studie.

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

Eine Übersicht über die Therapiestudien und Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe ist aktuell die Webseite der GMALL (www.gmallstudien.de) oder die Schulungsplattform (<https://gmall.uni-frankfurt.de/moodle>) abgerufen werden. Hier werden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie aktive Studienzentren aufgeführt.

Kontakt Deutschland

GMALL-Studienzentrale
 Dr. med. N. Gökbuget
 Klinikum der J.W.Goethe Universität
 Medizinische Klinik II
 Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt
Email: gmall@em.uni-frankfurt.de

Web: www.gmallstudien.de

GMALL-Schulungsplattform: <https://gmall.uni-frankfurt.de/moodle/?lang=en>

10.2 Laufende Studien und Therapiedurchführung in Österreich

Österreichweit werden Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe an manchen Zentren bereits seit Jahren umgesetzt. Aktuelle Empfehlungen stehen den teilnehmenden Zentren des GMALL-Registers zur Verfügung.

Allerdings bieten viele Zentren (z.B. Medizinische Universität Wien) zusätzlich zu den oben angeführten Diagnostiken und Therapien auch amerikanische Therapie-Protokolle an, hier vor allem aus Texas (MD Anderson Cancer Center), die eine deutliche Chemotherapie-Reduktion bei gleichzeitig verstärktem Einsatz der Immuntherapie vorsehen. Hierbei werden zum Beispiel Inotuzumab ozogamicin und Blinatumomab in der First-line-Therapie verabreicht, zum Teil sogar in Kombination, um herausragende Überlebenswahrscheinlichkeiten, bei deutlich reduzierter Toxizität zu erreichen [64].

Die weitläufige Studienlandschaft in Österreich bietet auch andere weltweit laufende Studien an, wie zum Beispiel die Versorgung mit Blinatumomab subkutan.

Außerdem wird an der Medizinischen Universität Wien (MUW) ein Register mit Erfassung von diagnostischen als auch therapeutischen Daten von Pat. mit adulter akuter lymphatischer Leukämie bzw. von hochaggressiven Lymphomen wie vom Burkitt- oder vom B- bzw. T-LBL Typ ständig aktualisiert.

Die Etablierung sensitiver klonspezifischer Assays zur spezifischen MRD-Diagnostik- bzw. Monitoring mittels real-time quantitative (q)PCR wird am LMGD (Labor für molekulargenetische Diagnostik) des Ordensklinikums Linz für ganz Österreich angeboten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die enge Kooperation mit der GMALL-Studiengruppe als auch durch das Angebot internationaler Therapien und Studien und der bereits langjährigen Erfahrung alle oben erwähnten Therapien als auch deren Diagnostik in Österreich zur Verfügung stehen und somit an unseren Pat. weitergegeben werden können. Auch wurden in den letzten Jahren Nachsorgekonzepte (IONA) für genesene Pat. mit adulter akuter lymphatischer Leukämie entwickelt

Kontakte Österreich

Medizinische Universität Wien
Innere Medizin I/Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Alexander W. Hauswirth
Währinger Gürtel 18-20
AT-1090 Wien
Tel: 0043 1 40400-49180
Email: alexander.hauswirth@meduniwien.ac.at

OA Dr. Sigrid Machherndl-Spandl
Abteilung für Innere Medizin I
Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie
Ordensklinikum Linz, Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH
Fadingerstraße 1
A-4020 Linz

T: 0043 732 7676 – 4434

sigrid.machherndl-spandl@ordensklinikum.at

Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie gemeinnützige GmbH
Nußdorferplatz 8
AT-1190 Wien

10.3 Laufende Studien und Therapiedurchführung in der Schweiz

In der Schweiz nehmen alle Zentren, welche die ALL behandeln, an den Protokollen der Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia GRAALL Intergroup (LALA-GOELAMS-SAKK) teil. Eine randomisierte Studie (GRAALL-2024) mit 3 Kohorten evaluiert die Rolle neuer Immuntherapien und der allogenen SZT in der Erstlinienbehandlung der ALL. Die Studie GRAAPH-2024 hat das Ziel die Heilungschancen jüngerer Pat. mit PhPos ALL durch die frühe Einbindung von Blinatumomab und Ponatinib und durch verfeinerte Indikationen für die allogene SZT zu verbessern. In der GRAALL-2024/B wird bei Hochrisiko- Pat. in einer Phase 3-Studie das Ziel verfolgt, die Heilungschancen jüngerer Pat. mit Hochrisiko-B-Vorläufer-ALL durch den frühen Einsatz von Blinatumomab und verfeinerte Transplantationsindikation zu verbessern. Hierbei wird die allogene SZT randomisiert mit einer Fortsetzung von Blinatumomab und Chemotherapie verglichen. Bei Standardrisiko-Pat. wird eine Phase 2-Studie durchgeführt, um bei jüngeren Pat. die Heilungschancen durch frühen Einsatz von Blinatumomab im Vergleich zu einer historischen Kohorte zu verbessern. Die Substudie für T-ALL (GRAALL2024/T) ist derzeit gestoppt, da die geplante Strategie des randomisierten Einsatzes eines anti-CD38 Antikörpers nicht umgesetzt werden konnte. Eine neue Strategie ist derzeit in Planung.

Kontakt Schweiz

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

15 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

16 Anschriften der Verfasser

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

Prof. Dr. med. Monika Brüggemann

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

Prof. Dr. med. Yves Chalandon

Hôpital Universitaire de Genève
Département de médecine
Service d'hématologie
HUG 4 rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève 14
yves.chalandon@hug.ch

Dr. med. Nicola Gökbuget

Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie und Onkologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
goekbuget@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Alexander W. Hauswirth

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

Dr. Sigrid Machherndl-Spandl

Ordensklinikum Linz Elisabethinen
Interne 1 - Hämatologie mit
Stammzelltransplantation, Hämostaseologie
und medizinische Onkologie
Fadingerstr. 1
A-4020 Linz
sigrid.machherndl-spandl@ordensklinikum.at

Prof. Dr. med. Matthias Stelljes

Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik A /
Hämatologie und Onkologie
Albert-Schweizer-Campus 1
48149 Münster
stelljes@uni-muenster.de

Prof. Dr. med. Max Topp

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

17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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