

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie, KMT
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Therapie mit Asparaginase auf die Prognose beim ersten
Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Swaantje Illig

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	10
ABSTRACT (DEUTSCH)	11
ABSTRACT (ENGLISH)	12
1. EINLEITUNG	14
1.1 ALL	14
1.1.1 Epidemiologie.....	14
1.1.2 Pathogenese / Symptome / Ätiologie.....	14
1.1.3 Klassifikation der ALL	15
1.1.4 Prognose	15
1.2 Erstrezidive.....	16
1.2.1 Rezidivtherapie	18
1.2.2 Induktion / F-Blöcke.....	20
1.2.3 Konsolidierung	22
1.2.4 Orale Erhaltungstherapie	23
1.2.5 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	24
1.3 Asparaginase.....	25
1.3.1 Wirkungsweise und Vorkommen.....	26
1.3.2 Asparaginasearten und Dosierung und Monitoring.....	27
1.3.3 Nebenwirkungen.....	28
2. FRAGESTELLUNG /ARBEITSHYPOTHESEN	32
2.1 Herleitung der Zielsetzung	32
2.2 Zielsetzung & Fragestellung.....	32

3. METHODEN.....	33
3.1 Einschlusskriterien	33
3.2 Definitionen.....	33
3.3 Einteilung des Patient*innenkollektivs	34
3.4 Erfassung der Daten	34
3.5 Statistik.....	35
4. ERGEBNISSE.....	36
4.1 Patient*innen und Therapie.....	36
4.1.1 Eigenschaften des Patient*innenkollektivs.....	36
4.1.2 Ereignisfreie und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtgruppe....	39
4.1.3 pEFS und pOS aufgeteilt nach Strategiegruppen	40
4.2 Asparaginase.....	42
4.2.1 Patient*innencharakteristika.....	42
4.2.2 Wechsel und Abbruch bzgl. der Asparaginaseart im ersten Chemotherapieblock.....	44
4.2.3 pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im ersten Chemotherapieblock.....	46
4.2.4 pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im letzten Chemotherapieblock.....	47
4.3 Wechsel der Asparaginaseart	48
4.3.1 Patient*innencharakteristika.....	48
4.3.2 pEFS / pOS: Wechsel der Asparaginaseart.....	51
4.3.3 pEFS / pOS: Wechsel der Asparaginaseart nach Strategiegruppen	53
4.4 Abbruch der Asparaginasetherapie.....	55
4.4.1 Patient*innencharakteristika.....	55

4.4.2	pEFS / pOS in Abhängigkeit vom vorzeitigen Abbruch der Asparaginasetherapie	58
4.4.3	pEFS / pOS der Strategiegruppen in Abhängigkeit vom vorzeitigen Abbruch der Asparaginasetherapie	60
4.4.4	pEFS / pOS in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung	63
4.4.5	pEFS / OS in Abhängigkeit vom Rezidivzeitpunkt	65
4.4.6	Einfluss des Rezidivzeitpunktes bei isoliertem Knochenmarkrezidiv	67
4.4.7	Einfluss des Geschlechtes bei spätem isoliertem Knochenmarkrezidiv	70
4.5	Cox-Regressionsanalyse	72
4.6	Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängiger Variable Abbruch	74
5.	DISKUSSION	76
5.1	Art der Asparaginase / Wechsel	77
5.2	Abbruch vs. kontinuierliche Asparaginase	79
5.3	Methodik, Limitationen und Ausblick	84
6.	GESAMTZUSAMMENFASSUNG	88
	LITERATURVERZEICHNIS	90
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	99
	CURRICULUM VITAE	100
	DANKSAGUNG	103

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
CI	Confidence interval
CR	erste komplette Remission
CR2	zweite komplette Remission
Erwinase	Erwinia-Asparaginase
pB-ALL	precursorB = B-Vorläufer-ALL
pEFS	Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (event-free-survival)
pOS	Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (overall-survival)
PEG	pegylierte E. coli-Asparaginase
HD	Hochdosis
HR	Hazard ratio
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarkstransplantation
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
REZ	Rezidiv
RG	Risikogruppe
SR	Standardrisiko
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieübersicht der ALL-REZ BFM 2002 Studie	20
Abbildung 2: F1-Block.....	21
Abbildung 3: intrathekale Zytostatikadosierung der ALL-REZ BFM 2002 Studie.....	21
Abbildung 4: F2-Block.....	22
Abbildung 5: R2-Block	22
Abbildung 6: R1-Block	23
Abbildung 7: Protokoll II- IDA.....	23
Abbildung 8: Übersicht Protokoll ALL-REZ BFM 2002 mit Asparaginasetherapie	26
Abbildung 9: Wirkmechanismus von Asparaginase (Chand et al., 2020)	27
Abbildung 10: Patient*innenkollektiv	34
Abbildung 11: pEFS der Gesamtgruppe	39
Abbildung 12: pOS der Gesamtgruppe	39
Abbildung 13: pEFS der Strategiegruppen 1-4.....	40
Abbildung 14: pOS der Strategiegruppen 1-4.....	41
Abbildung 15: Art des Asparaginaseart zu Beginn der Rezidivtherapie.....	43
Abbildung 16: Art des Asparaginaseart im letzten Chemotherapieblock	43
Abbildung 17: Wechsel des Asparaginaseart im Laufe der Chemotherapie.....	43
Abbildung 18: Abbruch der Asparaginasetherapie im Verlauf der Chemotherapie.	43
Abbildung 19: Patient*innen mit inkompletter Asparaginasetherapie in den Induktionsblöcken.....	43
Abbildung 20: Wechsel der Asparaginaseart	44
Abbildung 21: Abbruch der Asparaginasetherapie	45
Abbildung 22: pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im F1-Block.....	46
Abbildung 23: pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im letzten Chemotherapieblock	47

Abbildung 24: pEFS in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginasetherapie	51
Abbildung 25: pOS in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginaseart	52
Abbildung 26: pEFS der Strategiegruppen in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginasetherapie	53
Abbildung 27: pOS der Strategiegruppen in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginasetherapie	54
Abbildung 28: pEFS mit Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	58
Abbildung 29: pOS mit Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	59
Abbildung 30: pEFS der Strategiegruppen mit dem Faktor Abbruch vs. kein Abbruch der Asparaginasetherapie	61
Abbildung 31: pOS der Strategiegruppen mit dem Faktor Abbruch vs. kein Abbruch der Asparaginasetherapie	62
Abbildung 32: pEFS der Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	63
Abbildung 33: pOS der Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	63
Abbildung 34: pEFS der Patient*innen mit kombiniertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	64
Abbildung 35: pOS der Patient*innen mit kombiniertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	64
Abbildung 36: pEFS der Patient*innen mit extramedullärem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	64
Abbildung 37: pOS der Patient*innen mit extramedullärem Rezidiv mit Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	64
Abbildung 38: pEFS der Patient*innen mit sehr frühem Rezidiv Abbruch der Asparaginasetherapie	65
Abbildung 39: pOS der Patient*innen mit sehr frühem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	65

Abbildung 40: pEFS der Patient*innen mit frühem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	66
Abbildung 41: pOS der Patient*innen mit frühem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	66
Abbildung 42: pEFS der Patient*innen mit spätem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	67
Abbildung 43: pOS der Patient*innen mit spätem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	67
Abbildung 44: pEFS der Patient*innen mit sehr frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	68
Abbildung 45: pOS der Patient*innen mit sehr frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	68
Abbildung 46: pEFS Überleben der Patient*innen mit frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	69
Abbildung 47: pOS der Patient*innen mit frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	69
Abbildung 48: pEFS der Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	69
Abbildung 49: pOS der Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	69
Abbildung 50: pEFS der männlichen Patienten mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	71
Abbildung 51: pOS der männlichen Patienten mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie	71
Abbildung 52: pEFS der weiblichen Patientinnen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	71
Abbildung 53: pOS der weiblichen Patientinnen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des Rezidivzeitpunkt in der ALL-REZ BFM 2002 Studie	17
Tabelle 2: Definition des Rezidivlokalisierung in der ALL-REZ BFM 2002 Studie	18
Tabelle 3: Definition der Strategiegruppen S1-S4 der ALL-REZ BFM 2002 Studie.....	19
Tabelle 4: Asparaginasearten	28
Tabelle 5: Patient*innencharakteristika	37
Tabelle 6: Patient*innencharakteristika mit / ohne Wechsel von Asparaginasetherapie	49
Tabelle 7: Patient*innencharakteristika: komplette Asparaginasegabe und Abbruch	56
Tabelle 8: Cox-Regressionsanalyse.....	73
Tabelle 9: Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängiger Variable Abbruch der Asparaginasetherapie.....	75

Abstract (deutsch)

Trotz intensiver Polychemotherapie tritt bei 10-15% der pädiatrischen Patient*innen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) ein Rezidiv der ALL auf. In Deutschland erhielten solche Patient*innen eine Zweitlinientherapie nach den Empfehlungen der ALL-REZ BFM Studien-Gruppe. Diese Therapieoptimierungsprotokolle umfassten, je nach Stratifizierung in verschiedene Risikogruppen, erneute Polychemotherapie, orale Erhaltungstherapie, Bestrahlung und/oder eine allogene Stammzelltransplantation.

Die medikamentöse Depletion der Aminosäure Asparagin durch das Enzym Asparaginase ist ein wichtiger Bestandteil der Erstlinientherapie bei ALL im Kindes- und Jugendalter. Die Bedeutung der Asparaginasetherapie ist bei ALL-Rezidiv weit weniger klar. In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der Asparaginasetherapie im Rahmen der ALL-REZ BFM 2002 Studie bei pädiatrischen Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv untersucht. Hierzu erfolgte eine retrospektive Auswertung der ALL-REZ BFM 2002 Studie hinsichtlich des Einflusses von Art und Umfang der Asparaginasetherapie auf das Überleben der Patient*innen.

Es konnten 773 Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv in die Analyse eingeschlossen werden, welche zwischen 2002-2016 im Rahmen der ALL-REZ BFM 2002 Studie behandelt wurden. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (meist allergischen Reaktionen) kann die Asparaginasetherapie durch den Wechsel auf ein Alternativpräparat in der Regel fortgeführt werden. Hierbei wird üblicherweise das Standard-Präparat (E.-coli-Asparaginase) zunächst durch die pegylierte Asparaginase (PEG-Asparaginase) ausgetauscht und diese bei erneuten Nebenwirkungen durch die Erwinia-Asparaginase. Ein Wechsel des Asparaginase-Präparates im Verlauf der Therapie war bei 189 der 653 Patient*innen mit kompletter Asparaginasetherapie notwendig. Die Notwendigkeit eines Wechsels der Asparaginaseart führte zu keiner eindeutigen Veränderung des Überlebens der Patient*innen, tendenziell sogar zu einer Verbesserung des pEFS und pOS (5-Jahres pEFS: $0,57 \pm 0,04$ vs. $0,51 \pm 0,02$, $p=0,086$; 5-Jahres OS: $0,72 \pm 0,03$ vs. $0,59 \pm 0,02$, $p=0,003$). Bei 120 der 773 Patient*innen musste die Asparaginasetherapie vorzeitig abgebrochen werden. Für diese Patient*innen zeigte sich, im Vergleich zu Patient*innen mit vollständiger protokollgemäßer Asparaginasetherapie, die Tendenz einer schlechteren ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit (5-Jahres pEFS $0,42 \pm 0,05$ vs. $0,52 \pm 0,02$, $p=0,066$; 5-Jahres pOS: $0,56 \pm 0,05$ vs. $0,62 \pm 0,02$, $p=0,317$). In der Subgruppenanalyse fand sich ein besonders starker Einfluss einer kompletten Asparaginasetherapie auf das Überleben bei männlichen Patienten mit spätem isoliertem KM-Rezidiv. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse

konnte, neben den bekannten Prognoseparametern Rezidivzeitpunkt, Rezidivlokalisierung und Immunphänotyp, der Abbruch der Asparaginase als unabhängiger Risikofaktor für Folgeereignisse ermittelt werden (HR=1,5, 95%-KI=1,1-1,9, p=0,008, mit Optimierung nach BIC- Kriterien: HR=1.4, 95%, KI=1.1-1.9, p=0,007). In der Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängiger Variable (Abbruch) wurde der Abbruch der Asparaginasetherapie ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Folgeereignisse ermittelt (HR=1,5, 95%-KI=1,1-2,0, p=0,002). Schlussfolgernd stellt die Therapie mit Asparaginase bei pädiatrischen Patient*innen mit ALL auch im Rezidiv ein wichtiges Therapieelement dar.

Abstract (english)

Despite intensive polychemotherapy, 10-15% of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) suffer from relapse.

The drug depletion of the amino acid asparagine by the enzyme asparaginase is an important component of first-line therapy for ALL in children and adolescents. In contrast, the importance of asparaginase therapy in relapsed ALL is far less clear. In the present study, the role of asparaginase therapy was examined in the context of the ALL-REZ BFM 2002 study in pediatric patients with first ALL relapse. The ALL-REZ BFM 2002 study was retrospectively evaluated regarding the influence of the type and extent of asparaginase therapy on the survival of the patients. 773 patients with 1st ALL relapse could be included in the analysis, who were treated between 2002-2016 as part of the ALL-REZ BFM 2002 study. In the event of severe side effects (mostly allergic reactions), asparaginase therapy can usually be continued by switching to an alternative preparation. In most cases, the standard preparation (E. coli asparaginase) is initially exchanged for the pegylated asparaginase (PEG asparaginase) and this is replaced by Erwinia asparaginase if further allergic reactions occur.

The change of the asparaginase preparation during relapse therapy was necessary in 189 of 653 patients with complete asparaginase therapy, resulting in no unambiguous effects on survival. However, there was a trend to a better event-free and overall-survival in patients with change of asparaginase preparation (5-year pEFS: 0.57 ± 0.04 vs. 0.51 ± 0.02 , p=0.086; 5-year pOS: 0.72 ± 0.03 vs. 0.59 ± 0.02 , p=0.003).

In 120 of the 773 patients, the asparaginase therapy could not be applied completely. The patients with discontinuation of asparaginase treatment showed a trend to worse survival in comparison to those who received complete dosage of asparaginase (5-year pEFS 0.42 ± 0.05 vs.

0.52±0.02, p=0.066; 5-year pOS: 0.56±0.05 vs. 0.62±0.02, p=0.317). Subgroup analysis revealed a distinct role of complete asparaginase therapy in isolated bone marrow relapse, late relapse, and male patients.

Multivariate Cox regression analysis confirmed discontinuation of asparaginase as an independent risk factor for following events (HR=1.5, 95% CI=1.1-1.9, p=0.008, with BIC optimization: HR=1.4, 95% CI=1.1-1.9, p=0.007). In the Cox regression analysis with time-dependent variable (discontinuation), discontinuation of asparaginase was determined with an increased risk of following events (HR=1.5, 95% CI=1.1-2.0, p=0.002).

In conclusion, these data demonstrate treatment with asparaginase as important therapy element in pediatric patient with relapsed ALL.

1. Einleitung

1.1 ALL

1.1.1 Epidemiologie

Bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) handelt es sich um eine maligne Neoplasie des blutbildenden Systems. Leukämien machen etwa ein Drittel der Krebserkrankungen bei Kindern (0–14 Jahre) und 10% bei Jugendlichen (15–19 Jahre) aus. Hiervon ist die ALL mit etwa 81% die größte Untergruppe (Coebergh et al., 2006, Inaba et al., 2013). Damit ist die ALL die weltweit häufigste maligne Erkrankung bei pädiatrischen Patient*innen. Am häufigsten tritt die ALL bei Kindern im Alter von 3-5 Jahren auf (Kaatsch, 2010, Metayer et al., 2013, Hunger and Mullighan, 2015). Jungen (außerhalb des Säuglingsalters) erkranken etwas häufiger an ALL als Mädchen (Isaacs, 2003, Hunger and Mullighan, 2015). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der erkrankten Patient*innen nach Erstbehandlung stieg in den letzten Jahrzehnten von 65,8% auf ca. 90% (5-Jahres pEFS 85%) (Schrappe et al., 2000, Hunger and Mullighan, 2015, Cario et al., 2021). Etwa 10-15% der Patient*innen erleiden ein Rezidiv (Bhojwani et al., 2019, Cario et al., 2021). Aufgrund der hohen Prävalenz bleibt die ALL und das ALL-Rezidiv dennoch eine Haupttodesursache bei Kindern und Jugendlichen (Freyer et al., 2011, Hunger and Mullighan, 2015).

1.1.2 Pathogenese / Symptome / Ätiologie

Leukämien sind gekennzeichnet durch die maligne klonale Veränderung des blutbildenden Systems. Bei der akuten lymphoblastischen Leukämie proliferieren unreife, dysfunktionale klonale Zellen der Lymphopoese unkontrolliert im Knochenmark und werden im Verlauf in der Regel ins Blut ausgeschwemmt. Die Verdrängung des gesunden, blutbildenden Knochenmarks durch die leukämischen Blasten führt häufig zu einer Zytopenie einer oder mehrerer Blutzellreihen (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie).

Daraus lassen sich die Hauptsymptome einer ALL ableiten: Neutropenie als Ursache einer erhöhten Infektneigung, Anämie mit Blässe, Müdigkeit und allgemeiner Schwäche sowie Thrombozytopenie mit Blutungsneigung (insbesondere Petechien). Häufig sind auch eine Hepatosplenomegalie und Lymphknotenschwellungen nachweisbar. Neben dem Knochenmark können vor allem ZNS und Hoden (schmerzlose Hodenschwellung), aber auch das Mediastinum (vor allem bei T-ALL) und andere extramedulläre Organe befallen sein (Metayer et al., 2013). Durch die starke klonale Proliferation im Knochenmark kommt es bei einer Vielzahl der Patient*innen

zu Knochenschmerzen, die als rheumatische Beschwerden oder Wachstumsbeschwerden fehl-diagnostiziert werden können. Bei ZNS-Befall kann es zu Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen und neurologischen Ausfällen kommen. Im Falle einer Vergrößerung des Thymus/Mediastinums (bei T-Zell ALL) kann eine Trachealeinengung mit Husten, Atemnot und eine obere Einflusstauung mit Hervortreten der Venen sowie eine Herzinsuffizienz die Folge sein.

Die ALL ist durch eine rasche Progredienz gekennzeichnet. Unbehandelt führt die akute lymphoblastische Leukämie in der Regel rasch zum Versterben der Patient*innen. Die Ätiologie der ALL ist bis heute nicht hinreichend aufgeklärt, von einer multifaktoriellen Genese ist auszugehen. Genetische Faktoren wie der Nachweis von Fusionsgenen oder Translokationen sind aktuell Gegenstand der Forschung. So sind manche Veränderungen, wie Keimbahnmutation oder genetische Syndrome wie z.B. die Trisomie 21, Klinefelter-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom oder die Fanconi-Anämie mit einem gehäuften Auftreten von Leukämien innerhalb der betroffenen Familien gekennzeichnet (Pui and Evans, 2006, Cario et al., 2021). Des Weiteren werden exogene Faktoren wie z.B. ionisierende Strahlung, Chemikalien, Infektionen und andere Umweltfaktoren als mögliche Faktoren bzw. Kofaktoren für die Entstehung der Leukämie diskutiert (Gadner et al., 2006).

1.1.3 Klassifikation der ALL

Die Einteilung der pädiatrischen ALL erfolgt anhand zytomorphologischer (FAB L1-L3), immunologischer sowie molekulargenetischer Merkmale. Bei pädiatrischen ALL Patient*innen ist überwiegend die B-lymphozytäre Reihe (B-Vorläufer (precursor B =pB) ALL: 85%) und nur seltener die T-lymphozytäre Reihe (T-ALL, 15%) betroffen (Hunger and Mullighan, 2015, Cario et al., 2021). Die pB-ALL lässt sich in Abhängigkeit des Reifegrads, in pro-B-ALL, common-ALL und prä-B-ALL, sowie die reife B-ALL einteilen, die T-ALL in prä-T-ALL, pro-T-ALL, kortikale T-ALL und reife T-ALL.

1.1.4 Prognose

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit ALL hat sich im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte sowohl bei Ersterkrankung als auch im Rezidiv signifikant verbessert (Kaatsch, 2010, Hunger et al., 2012, Gadner et al., 2006, Bhojwani and Pui, 2013). Eine große Rolle spielte dabei die Verbesserung der Therapiesteuerung durch die Etablierung neuer prognostischer Faktoren (Cario et al., 2021, Bhojwani and Pui, 2013).

Dabei stellt das Ansprechen auf die Chemotherapie einen bedeutenden prognostischen Faktor für den Behandlungserfolg dar. So weist ein schlechtes Ansprechen auf die initiale Prednison-

Therapie im Rahmen einer ALL-Ersterkrankung auf eine insgesamt ungünstige Prognose hin (Eckert et al., 2013b, Herold et al., 2004, Möricke et al., 2016). Neben der zytomorphologischen Beurteilung nimmt inzwischen jedoch die Bestimmung der submikroskopischen Leukämielast für die Prognose eine entscheidende Rolle ein (minimale Resterkrankung, engl. minimal residual disease, MRD). Bei der Bestimmung der MRD wird nach rekombinierten Immunglobulin- bzw. T-Zell-Rezeptor-Genorten gesucht, die zum Zeitpunkt der Diagnose auf allen Leukämiezellen gleich vorhanden sind. Mit diesen Leukämie-spezifischen Markern lassen sich Leukämiezellen eindeutig identifizieren und von gesunden lymphatischen Zellen differenzieren. Dadurch können lymphoblastische Leukämiezellen bis zu einer Sensitivität von einer Leukämiezelle in 10.000 - 100.000 (im besten Fall sogar 1.000.000) normalen Zellen im Knochenmark detektiert werden (Bader et al., 2009, Buhrer et al., 1994). Patient*innen mit einer verzögerten Elimination der residuellen Leukämiezellen haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Im Rahmen der Erstlinientherapie sowie der Rezidivtherapie ist der MRD-Wert Grundlage der Risiko-einteilung bzw. der Entscheidung zu einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) (Eckert et al., 2013b, Henze et al., 2013). Weitere Prognoseparameter sind u.a. das Alter der Patient*innen, der Immunphänotyp, ZNS-Befall, sowie die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut (Möricke et al., 2005, Cario et al., 2021).

Auch molekulargenetische Merkmale haben in den letzten Jahren an Relevanz gewonnen. So sind einige chromosomale Aberrationen als prognostisch relevant untersucht worden. Translokationen wie z.B. BCR-ABL (t (9;22)) und KMT2A-AFF1 (MLL-AF4 (t (4;11)) und hypodiploide Chromosomensätze sind mit ungünstigerer Prognose assoziiert. Bei Patient*innen mit dem Fusionsgen ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) (t (12;21)) und Patient*innen mit hyperdiploidem Chromosomensatz wird die Prognose als günstig beschrieben und im diagnostischen Prozess bestimmt (Pui et al., 2014).

Aktuell kann bei pädiatrischen Patient*innen mit Ersterkrankung einer ALL durch moderne Diagnoseverfahren und intensive, standardisierte Kombinationschemotherapien eine ereignisfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 85% erreicht werden (Hunger et al., 2012, Cario et al., 2021).

1.2 Erstrezidive

Durch die kontinuierliche Optimierung der Primärtherapie konnte die Anzahl der Rezidive deutlich verringert werden (Von Stackelberg et al., 2011a, Pui et al., 2014). Trotzdem erleiden immer noch 10-15% der Patient*innen ein Rezidiv der ALL (Cario et al., 2021). Meist treten

Rezidive während der ersten zwei Jahre nach Diagnose auf, aber auch spätere Rezidive sind beschrieben. Bei einem ALL-Rezidiv ist die Chance auf Heilung insgesamt schlechter als bei der Ersterkrankung und hängt wesentlich von Zeitpunkt und Ort des Rezidivs ab (Oskarsson, 2016). Die Mehrzahl der Rezidive treten im Knochenmark auf und liegen entweder in isolierter Form oder in Kombination mit einer extramedullären Manifestation, hauptsächlich des ZNS oder der Hoden, vor (Gaynon, 2005). Ein isoliertes extramedulläres Rezidiv (meist ZNS oder ein Hoden, gelegentlich auch mediastinal (bei T-ALL)) ist seltener.

Die Pathogenese des ALL-Rezidivs ist nicht abschließend geklärt. In der Regel wird eine ALL-Rezidiv durch einen resistenten Klon der primären ALL verursacht. Es gibt jedoch auch Fälle von „Rezidiven“, die nicht biologisch identisch sind, sondern als klonale Evolution oder sogar als Neuerkrankung eingeordnet werden müssen (Bhojwani, 2013).

Nach dem Protokoll der ALL-REZ BFM 2002 Studiengruppe sind die unabhängigen Prognosefaktoren Rezidivzeitpunkt und –lokalisierung sowie der Immunphänotyp entscheidend für die Stratifizierung der Patient*innen in entsprechende Risikogruppen.

In den Protokollen der ALL-REZ BFM 2002 wird der Rezidivzeitpunkt in „spät, „früh“ und „sehr früh“ eingeteilt (Tabelle 1). Patient*innen mit einem späten Rezidiv haben insgesamt eine bessere Prognose als Patient*innen mit einem frühen oder sehr frühen Rezidiv (Hunger and Mullighan, 2015, Oskarsson et al., 2016, von Stackelberg et al., 2011b)

Tabelle 1: Definition des Rezidivzeitpunktes in der ALL-REZ BFM 2002 Studie

Zeitpunkt	nach Erstdiagnose	nach Ende der Ersttherapie
Spät		≥ 6 Monate
Früh	≥ 18 Monate	und < 6 Monate
Sehr früh	< 18 Monate	und < 6 Monate

Die Definition der Rezidivlokalisierung nach Protokoll der ALL-REZ BFM 2002 findet sich in Tabelle 2. Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv haben insgesamt eine schlechtere Prognose als solche mit einem kombinierten Rezidiv (KM und extramedullär). Die günstigste Prognose

weisen Patient*innen mit isoliert extramedullärem Rezidiv auf (insbesondere jedoch bei meist spätem, isoliertem Hodenrezidiv) (Creutzig et al., 2003, Chessells et al., 2003, Oskarsson et al., 2016).

Tabelle 2: Definition der Rezidivlokalisierung in der ALL-REZ BFM 2002 Studie

Knochenmarkbefund		< 5% Blasten	5% bis < 25% Blasten	≥ 25% Blasten
Extramedulläres Rezidiv	Nein	Kein Rezidiv	kontrollbedürftig	Isoliertes Knochenmark-Rezidiv
	Ja	Isoliert extramedulläres Rezidiv	Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv	

1.2.1 Rezidivtherapie

Die Rezidivtherapie erfolgt in den meisten europäischen und außereuropäischen Ländern gemäß festgelegten Protokollen und besteht aus verschiedenen Blöcken von Kombinationschemotherapien. In Deutschland ist diese Therapie durch die Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-REZ BFM) seit 1983 verbessert und optimiert worden (Henze et al., 1994, Rivera et al., 1991). Bei etwa der Hälfte aller Patient*innen kann dadurch eine Zweitremission erlangt werden (Henze et al., 2013). In dieser Arbeit ist das Behandlungsprotokoll ALL-REZ BFM 2002 als Standard der Behandlung der ALL-Rezidive beschrieben. Die Studie ALL-REZ BFM 2002 untersuchte in einem randomisierten Design die Effektivität einer weniger intensiven, fortlaufenden Konsolidierungstherapie (Protokoll II-IDA) im Vergleich zu den bisher üblichen drei Chemotherapie-Blöcken (Locatelli et al., 2012, Pui et al., 2014). An dieser Studie nahmen mehr als 100 Zentren in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Tschechien teil. Das Prinzip der Stratifizierung erfolgt nach Ergebnissen der fünf Vorläuferstudien. Im Rahmen der Studien ALL-REZ BFM 83-90 konnte keine wesentliche Verbesserung der ereignisfreien Überlebenschancen (30-40%) erreicht werden. In der Studie ALL-REZ BFM 95/96 zeigte sich dann eine Steigerung der pEFS auf $0,43 \pm 0,03$ (Tallen et al., 2010a, Henze et al., 2013, Eckert et al., 2013b). Tabelle 3 zeigt die Einteilung der Patient*innen in vier Risiko- (Strategie-)Gruppen (S1-S4), die anhand der Lokalisation des Rezidivs, des Immunphänotyps sowie des Zeitpunktes des Rezidivs erfolgt (Pui et al., 2014, Einsiedel et al., 2005).

Tabelle 3: Definition der Strategiegruppen S1-S4 der ALL-REZ BFM 2002 Studie

Lokalisation Zeitpunkt	Immunphänotyp: pB-ALL			Immunphänotyp: T- ALL		
	Extramedullär isoliert	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert	Extramedullär isoliert	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert
sehr früh	S2	S4	S4	S2	S4	S4
früh	S2	S2	S3	S2	S4	S4
spät	S1	S2	S2	S1	S4	S4

Nach dieser Stratifizierung definiert ein spätes isoliert-extramedulläres Rezidiv (S1) die Patient*innengruppe mit den besten prognostischen Aussichten. Patient*innen mit einer T-ALL des Knochenmarks (isoliert und kombiniert) werden daher gemäß des Studienprotokolls der Strategiegruppe mit der ungünstigsten Prognose zugeordnet (S4) (Tabelle 3) (Henze et al., 2013, Varley et al., 1997). Die Patient*innen mit sehr frühen KM-Rezidiven, KM-Rezidiven mit T-Zell-Immunphänotyp sowie alle frühen isolierten KM-Rezidive (S3 und S4) haben insgesamt die geringsten Heilungschancen. Alle anderen Rezidive gehören zur großen und heterogenen S2-Gruppe, mit einem intermediärem Risiko (Locatelli et al., 2012). Die Strategiegruppen 1 und 2 stellen die Standardrisikogruppe dar, Strategiegruppen 3 und 4 bilden die Hochrisikogruppe.

Die Rezidivbehandlung sollte in der Regel rasch nach Sicherung der Diagnose begonnen werden und besteht aus einer Induktions- und Konsolidierungstherapie, gefolgt von entweder einer allogenen Stammzelltransplantation oder einer oralen Erhaltungstherapie. Vor Beginn der Chemotherapie wird eine Vorphase mit Corticosteroiden (Dexamethason) empfohlen, durch die eine Reduktion der Leukämiezelllast bewirkt werden soll (Teuffel et al., 2011, Schrappe et al., 2008, Carine et al., 2014).

Nach der Induktionstherapie (zwei Induktionsblöcke (F1 und F2)) schließt sich die Konsolidierungstherapie an, nach Randomisierung entweder zunächst als eher langgestrecktes Protokoll II-IDA (ähnlich dem Protokoll II in der Primärtherapie) oder gleich als Blocktherapie (R1/R2) (Abbildung 1). In der Strategiegruppe 1 erfolgte dann eine Erhaltungstherapie für 1 Jahr. Bei Patient*innen der Strategiegruppe 2 erfolgte je nach Ansprechen auf die Induktionstherapie (Höhe der *minimal residual disease* (MRD)) eine weitere Risikostratifizierung.

Die Vorläuferstudie (ALL-REZ BFM 96) belegt bei Patient*innen der S2-Gruppe und einer MRD $\geq 10^{-3}$ nach Induktionschemotherapie ein deutlich schlechteres Überleben mit alleiniger Chemotherapie, als bei Patient*innen mit einer MRD $< 10^{-3}$ (Eckert et al., 2001, von Stackelberg et al., 2011b, Von Stackelberg et al., 2011a). In der ALL-REZ BFM 2002 Studie erhielten die Patient*innen der S2-Gruppe daher bei einer MRD $< 10^{-3}$ nach Induktionschemotherapie eine weitere Konsolidierung mit R-Blöcken und in der Folge eine orale Erhaltungstherapie über 2 Jahre. Im Falle eines MRD $\geq 10^{-3}$ folgte die Therapieintensivierung durch eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT).

Dagegen hatten alle Patient*innen der Gruppen S3 und S4 (Hochrisiko) eine feste Indikation für eine allogene HSZT, sofern durch die Induktions- und Konsolidierungschemotherapie eine ausreichend stabile Remission erreicht werden konnte. Alle Patient*innen erhielten eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung (Locatelli et al., 2012, Bader et al., 2009).

Bei extramedullärem Befall von Hoden und/oder ZNS bestand außerdem die Indikation zur lokalen Bestrahlung/Therapie.

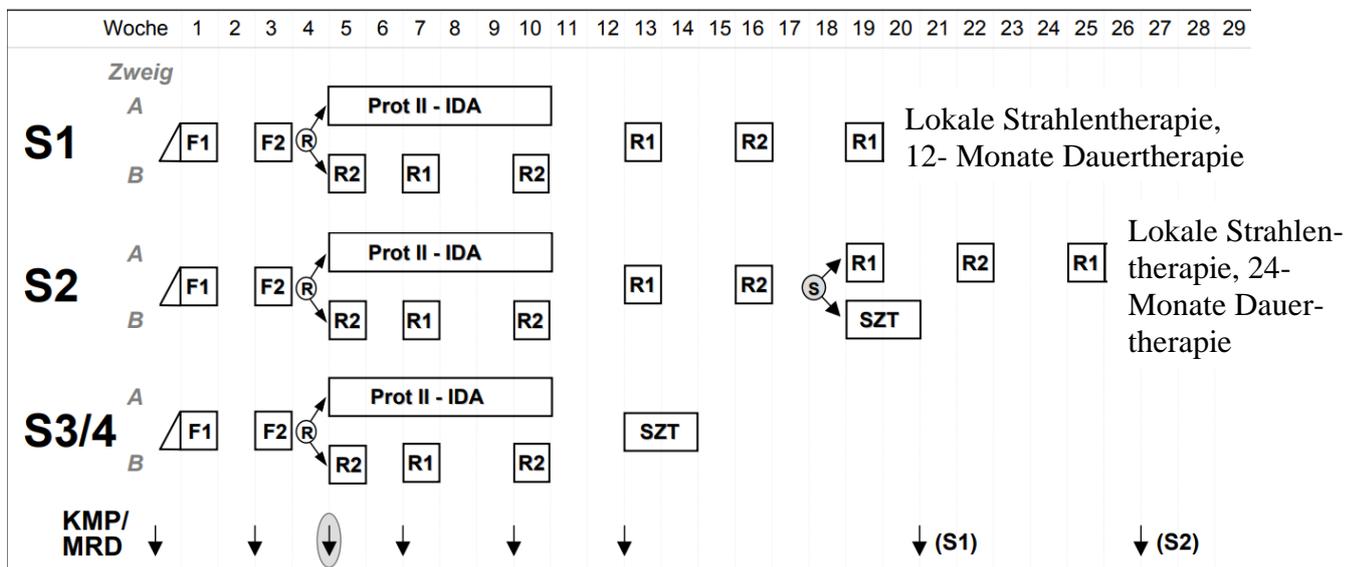


Abbildung 1: Therapieübersicht der ALL-REZ BFM 2002 Studie

1.2.2 Induktion / F-Blöcke

Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer zweiten kompletten morphologischen und molekularen Remission (CR2) und die Wiederherstellung der normalen Hämatopoese. Die Induktion besteht aus einem F1-Block und einem anschließendem F2-Block, jeweils mit einer Kombination aus unterschiedlich zytotoxisch wirkenden Medikamenten (Abbildungen 2+4)

(Tallen et al., 2010a). Beide Induktionsblöcke werden unabhängig von der Regeneration des Blutbildes verabreicht, da das rasche Erreichen der Remission vorrangig ist. Wie schon in der Vorphase finden Glucocorticoide Anwendung. Außerdem gehört der Antimetabolit Methotrexat als Folsäureantagonist zu den wichtigen Therapiebestandteilen der Rezidivtherapie. In hoher Dosis sowie bei intrathekalen Gabe ist eine gute Wirkung bei ZNS- und Hodenrezidiven, aufgrund dessen leichtgängiger Penetration der Blut-Hirn- bzw. Blut-Testis-Schranke beschrieben (Doolittle et al., 2014, Klumper et al., 1995). Cytarabin ist ebenfalls ein Antimetabolit und hemmt die Pyrimidinsynthese (Gidwani et al., 2008, Pui and Evans, 2006). Cytarabin wird in Block F2 zusätzlich zur intrathekalen Dosis an den ersten beiden Protokolltagen über 3 Stunden als intravenöse Infusion verabreicht (Abbildung 4). Auch Asparaginase gehört zur Induktionstherapie, auf ihre Wirkungsweise wird in 1.3 genauer eingegangen.

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag					
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m ² /d	1	2	3	4	5	
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/m ² /d	1					6
Methotrexat	MTX	36 h Infusion	1 g/m ²	1					
Coli-Asparaginase	Coli-ASP*	6 h Infusion	10.000 U/m ²				4		
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1					
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1					
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig	1					

Abbildung 2: F1-Block

Die intrathekale Dreifachtherapie aus der Kombination von Prednisolon, Cytarabin und Methotrexat soll die potenzielle Persistenz der leukämischen Blasten im ZNS früh eindämmen. Die erste intrathekale Gabe erfolgt im Rahmen der diagnostischen Lumbalpunktion. Ohne ZNS-Befall erfolgt die weitere Gabe gemäß Protokoll in jedem Block, bei ZNS-Befall in wöchentlichem Abstand, bis der Liquor negativ ist. Die intrathekale Dosis wird altersabhängig gegeben (Abbildung 3) (Matloub et al., 2006, Locatelli et al., 2012).

Alter [Jahre]	Methotrexat [mg]	Cytarabin [mg]	Prednison [mg]	NaCl 0.9% [ml]
< 1	6	16	4	1.5
1	8	20	6	2.0
2	10	26	8	2.5
≥ 3	12	30	10	3.0

Abbildung 3: intrathekale Zytostatikadosierung der ALL-REZ BFM 2002 Studie

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag				
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m ² /d	1	2	3	4	5
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/m ² /d	1				
Cytarabin	ARA-C	3 h Infusion	2 x 3 g/m ² /d	1	2			
Coli-Asparaginase Coli-ASP*		6 h Infusion	10.000 U/m ²				4	
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig					5
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig					5
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig					5

Abbildung 4: F2-Block

1.2.3 Konsolidierung

Für die Fortführung der Chemotherapie im Rahmen der Konsolidierung ist eine ausreichende Regeneration der Hämatopoese, ausbleibende Organtoxizität (Kreatinin, Bilirubin, Transaminasen etc.) und ein guter klinischer Zustand der Patient*innen (kein Fieber, Stomatitis, Diarrhoe, etc.) Voraussetzung.

Eines der Hauptanliegen der Studie ALL-REZ BFM 2002 war die randomisierte Prüfung der weniger intensiven, besser steuerbaren kontinuierlichen Polychemotherapie (Protokoll II-IDA) gegenüber der Standard-Blocktherapie (R-Blöcke). Die Patient*innen wurden demzufolge in den Zweig A (Behandlungsprotokoll II-IDA) oder in den Zweig B (Abbildung 7) (Behandlungsprotokoll R-Blöcke) zugeteilt (von Stackelberg et al., 2011b).

Zwei unterschiedliche R-Blöcke umfassen jeweils 6 Tage und wurden im Wechsel wiederholt (Abbildungen 5+6).

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag					
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m ² /d	1	2	3	4	5	
Thioguanin	6-TG	oral	100 mg/m ² /d	1	2	3	4	5	
Vindesin	VDS	intravenös	3 mg/m ² /d	1					
Methotrexat	MTX	36 h Infusion	1 g/m ²	1					
Ifosfamid	IFO	1 h Infusion	400 mg/m ² /d	1	2	3	4	5	
Daunorubicin	DNR	24 h Infusion	35 mg/m ²					5	
Coli-Asparaginase Coli-ASP*		6 h Infusion	10.000 U/m ²						6
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1					
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1					
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig	1					

Abbildung 5: R2-Block

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag					
Dexamethason	DEXA	oral	20 mg/m ² /d	1	2	3	4	5	
Mercaptopurin	6-MP	oral	100 mg/m ² /d	1	2	3	4	5	
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/m ² /d	1					6
Methotrexat	MTX	36 h Infusion	1 g/m ²	1					
Cytarabin	ARA-C	3 h Infusion	2 x 2 g/m ²					5	
Coli-Asparaginase	Coli-ASP*	6 h Infusion	10.000 U/m ²						6
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1					
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1					
Prednison	PRED	intrathekal	altersabhängig	1					

Abbildung 6: R1-Block

Das Protokoll II-IDA ist insgesamt 43 Tage lang und entspricht einem konventionell dosiertem anthracyclinhaltigem Re-Induktionsschema (von Stackelberg et al., 2011b). Zusätzlich zu der Medikation in den F-Blöcken kommen weitere Chemotherapeutika zum Einsatz, die einen anderen Wirkungsmechanismus haben und die antileukämische Wirkung verstärken sollen: Thioguanin und Mercaptopurin, Purinanaloga aus der Gruppe der Antimetabolite, die Chromatinschäden verursachen, die Oxazaphosphorine Ifosfamid und Cyclophosphamid, die in die DNA-Replikation und –Transkription eingreifen und Anthrazykline Idarubicin und Daunorubicin. Hinzu kommt Vincristin, einem Vinca-Alkaloid, das einen Arrest der Zellteilung hervorruft. Vincristin wurde nur im R2-Block verabreicht.

1.2.4 Orale Erhaltungstherapie

Die orale Erhaltungstherapie schließt sich bei Patient*innengruppen S1 und S2 der Konsolidierung und lokaler Bestrahlung an und erfolgt durch tägliche orale Gaben von Mercaptopurin und

Medikament		Applikation	Dosierung	Tag																	
Dexamethason	DEXA	oral	6 mg/ m ² /d	1 bis 14				danach ausschleichen													
Vincristin	VCR	intravenös	1.5 mg/ m ² /d	1	8	15	22														
Idarubicin	IDA	intravenös	6 mg/ m ² /d	1	8	15	22														
Coli-Asparaginase*	Coli-Asp	6 h Infusion	10.000 U/m ²	1	6	11	16														
Cyclophosphamid	CPM	intravenös	1 g/m ² /1h							29											
Cytarabin	ARA-C	intravenös	75 mg/m ² /d									31	32	33	34			38	39	40	41
Thioguanin	6-TG	oral	60 mg/ m ² /d									29 bis 43									
Methotrexat	MTX	intrathekal	altersabhängig	1			15					31						38			
Cytarabin	ARA-C	intrathekal	altersabhängig	1			15					31						38			

Abbildung 7: Protokoll II- IDA

wöchentliche Gaben von Methotrexat über 1 Jahr (S1) bzw. 2 Jahre (S2). Die Medikamente werden langsam eindosiert und die Dosis dem klinischen Zustand der Patient*innen sowie insbesondere den Leukozytenzahlen angepasst. Ziel waren Leukozytenzahlen zwischen 2000-3000/ μ l.

1.2.5 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Patient*innen der S3/S4-Gruppen haben ein sehr hohes Rezidivrisiko nach konventioneller Polychemotherapie. Um die Heilungschancen dieser Patient*innen zu verbessern, bestand hier eine feste Indikation zur allogenen HSZT. Eine erhebliche Verbesserung der Therapie des ALL-Rezidivs im Kindes- und Jugendalter war die Optimierung der Indikationsstellung zur allogenen HSZT für Patient*innen der großen, wenig homogenen S2-Gruppe. Die mangelnde Effektivität der Induktionstherapie ($MRD \geq 10^{-3}$ nach F1+F2) definiert die Patient*innen der S2-Gruppe, bei denen die Durchführung einer allogenen HSZT die besten Heilungschancen bietet (Eckert et al., 2013a).

Das Prinzip der HSZT besteht im Wesentlichen aus einer Zerstörung des blutbildenden Knochenmarks (und den Leukämiezellen) durch eine Ganzkörperbestrahlung. Durch die anschließende Transplantation der allogenen, in der Regel HLA-identen hämatopoetischen Stammzellen soll einerseits das Knochenmark erneut besiedelt und die Blutbildung wiederhergestellt werden. Von besonderer Bedeutung ist aber der sogenannte "Graft vs. Leukemia"-Effekt, welcher eine Zerstörung von residuellen Leukämiezellen durch das transplantierte, allogene Immunsystem beschreibt (Bader et al., 2009). Schwerwiegende Nebenwirkungen können jedoch durch eine *graft versus host disease* (GvHD) hervorgerufen werden, wenn gesunde Empfängerzellen (z.B. Haut, Leber, Darm) durch die Spenderzellen (insbesondere T-Lymphozyten) attackiert werden (Gustafsson Jernberg et al., 2003). Die GvHD ist die Hauptursache für transplantationsbedingte Morbidität und Mortalität. Allerdings ist eine (begrenzte) GvHD auch ein günstiger Prognosefaktor für die Verringerung des Rezidivrisikos (Kato et al., 2019). Abhängig von vielen Faktoren (z.B. Knochenmark vs. periphere Blutstammzellen, Anzahl der transplantierten CD34-positiven Stammzellen) kann die hämatopoetische Rekonstitution nach HSZT mehrere Wochen benötigen. In dieser Phase ist das Immunsystem maximal geschwächt und die Patient*innen sind von lebensgefährlichen viralen, fungalen und bakteriellen Infektionen bedroht (Ebell, 2006). Zu dieser Gefährdung durch Infektionen trägt außerdem die für einige Monate

notwendige Immunsuppression bei, die initial zur Verhinderung der Abstoßung des Transplantats und in der Folge zur Vermeidung einer höhergradigen GvHD notwendig ist (Bhojwani and Pui, 2013, Niemeyer and Eggert, 2017).

1.3 Asparaginase

Asparaginase ist das erste therapeutische Enzym mit antineoplastischen Eigenschaften, das von Forschern und Wissenschaftlern umfassend untersucht wurde (Batool et al., 2016, Adamson and Fabro, 1968). Die Therapie mit Asparaginase stellt einen Meilenstein in der ALL-Therapie dar und ist seit den 1970er Jahren essenzieller Bestandteil in pädiatrischen sowie internistischen Behandlungsprotokollen.

Erstmals wurde 1953 die Wirkung dieses Enzyms durch den Mediziner John Kidd in New York nachgewiesen, der herausfand, dass die Injektion von Meerschweinchenserum bei Mäusen die Regression von Lymphomen verursachte. Darauf folgend zeigte J. D. Broome, dass die in dem Meerschweinchenserum enthaltene Asparaginase für die Regression der Tumoren verantwortlich war (Broome, 1961). In den 1960er Jahren stellte die Ärztin Dr. Bertha K. Madras die Frage, warum Lymphom- und Leukämiezellen durch die Verabreichung des Enzyms starben, während andere Zellen nicht betroffen waren (Seeman, 2014). In Mausmodellen bestätigte sie die These, dass die meisten ALL-Zellen aufgrund eines Mangels an Asparagin-Synthetase nicht selbständig die essenzielle Aminosäure Asparagin bilden können und somit abhängig von dem im Blut zirkulierendem Asparagin sind. Die Erkenntnis von Dr. Madras, dass die Behandlung mit Asparaginase bei lymphoblastischen Zellen die Proteinbiosynthese hemmt, führte zur Einführung der Asparaginase in die klinische Behandlung von lymphoblastischen Lymphomen und akuten lymphoblastischen Leukämien. Seitdem konnte in verschiedenen großen klinischen Studien gezeigt werden, dass eine intensive Asparaginase-Behandlung trotz möglicher schwerer Nebenwirkungen die Überlebensraten bei ALL im Kindes- und Jugendalter verbessern (Pieters et al., 2011a, Batool et al., 2016, Chand et al., 2020). Die Optimierung der Asparaginasetherapie in Bezug auf Nebenwirkungen, Art der Asparaginase und optimale Wirkspiegel bleibt aktueller Forschungsgegenstand (Pui et al., 2018, Albertsen et al., 2019).

Daten zur Bedeutung einer Asparaginasetherapie beim Rezidiv der ALL im Kinder- und Jugendalter liegen jedoch bislang nicht vor.

Im Rahmen des ALL-REZ BFM 2002 Protokoll ist die Therapie mit Asparaginase in jedem F- bzw. R-Block sowie zweimal im Protokoll II-IDA vorgesehen (Abbildung 8, rote Pfeile) (Schrey et al., 2010).

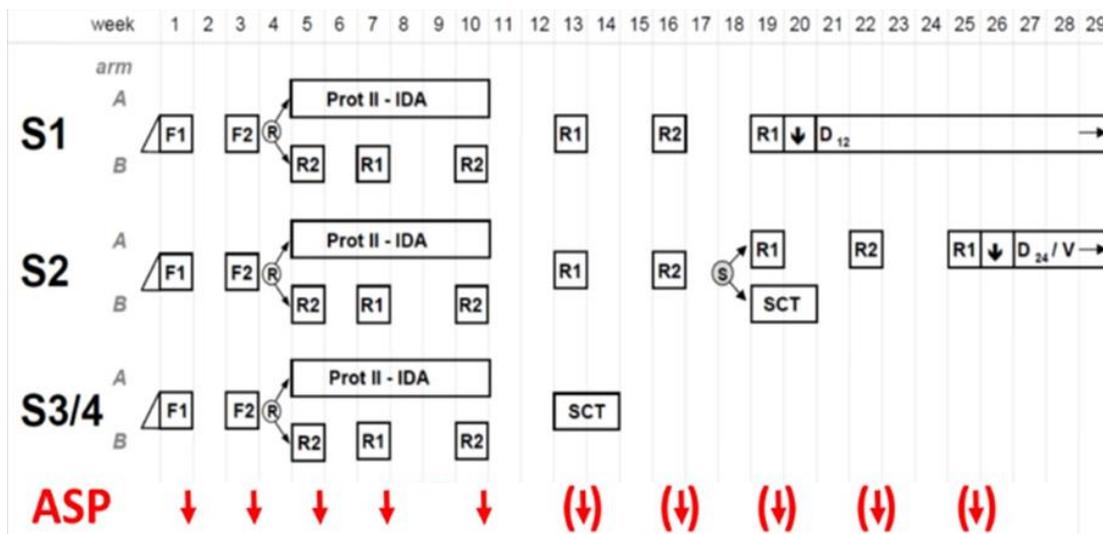
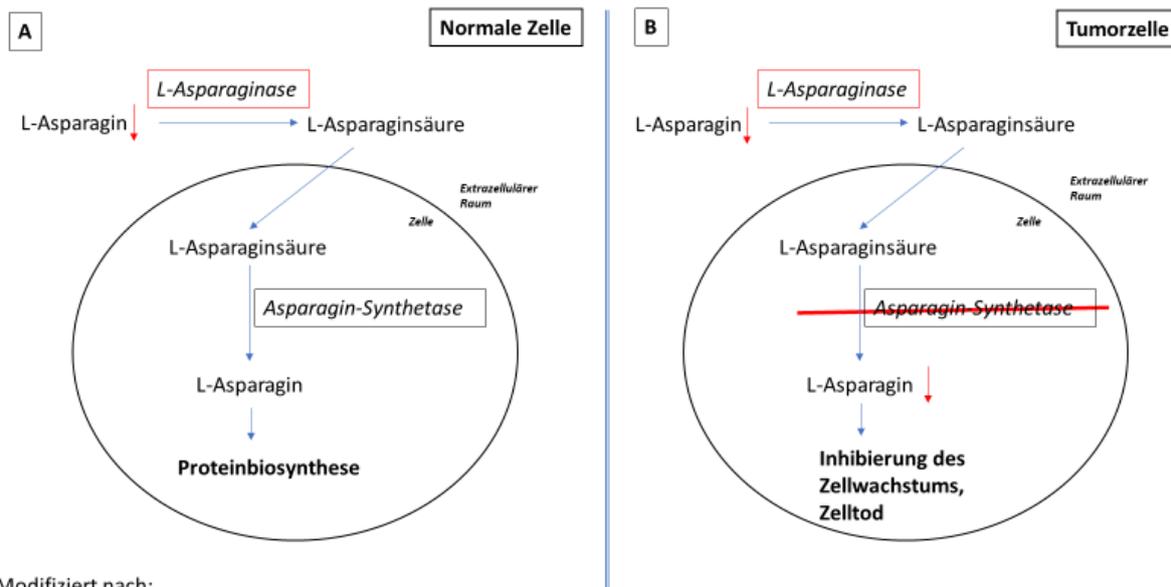


Abbildung 8: Übersicht Protokoll ALL-REZ BFM 2002 mit Asparaginasetherapie

1.3.1 Wirkungsweise und Vorkommen

Asparaginase ist ein Enzym, das den Abbau von Asparagin zu Ammoniak und Asparaginsäure katalysiert (Abbildung 9) (Batool et al., 2016). Durch die Depletion von Asparagin kommt es somit zum Untergang von ALL-Zellen, ohne die Proteinbiosynthese gesunder Zellen zu inhibieren. Asparaginase kann insofern als eine „zielgerichtete Therapie“ verstanden werden und nimmt eine wichtige Rolle in der Behandlung der ALL ein (Avramis and Tiwari, 2006). Die hohe Nebenwirkungsrate vor allem erheblicher allergischer Reaktionen schränkt die klinische Anwendbarkeit von Asparaginase jedoch ein (siehe 1.3.3).

Asparaginase wird von verschiedenen Organismen produziert, einschließlich Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Algen, Hefen und Actinomyceten). Nur Mikroorganismen sind für die kommerzielle Gewinnung von Bedeutung, da sie erhebliche Mengen dieses Enzyms produzieren können. Die Asparaginase für Anwendungen im Gesundheitswesen wird hauptsächlich aus *Escherichia coli* und *Erwinia chrysanthemi* gewonnen (Chand et al., 2020).



Modifiziert nach:

A comprehensive review on microbial l-asparaginase: Bioprocessing, characterization, and industrial applications,

Abbildung 9: Wirkmechanismus von Asparaginase (Chand et al., 2020)

1.3.2 Asparaginasearten und Dosierung und Monitoring

Im Rahmen des ALL-REZ BFM 2002 Protokolls wurde Asparaginase eingesetzt, die aus zwei verschiedenen Bakterienquellen stammen: *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia-Asparaginase*) (Pieters et al., 2011a). Native Asparaginase und pegylierte Asparaginase (*PEG-Asparaginase*) werden in *E. coli* synthetisiert, *Erwinia-Asparaginase* in *Erwinia chrysanthemi*. Alle drei Arten haben die gleiche Wirkungsweise, für eine effektive Asparagin-Depletion sind jedoch aufgrund von Unterschieden in den pharmakokinetischen Eigenschaften unterschiedliche Dosen und Zeitabstände zwischen den einzelnen Applikationen notwendig (Rizzari et al., 2013, Asselin et al., 1993).

In der ALL-REZ BFM 2002 Studie wurde zunächst die native *E. coli*-Asparaginase eingesetzt, es sei denn es war zuvor im Verlauf der Erstlinientherapie zu allergischen Reaktionen oder zu einer Inaktivierung der *E. coli*-Asparaginase gekommen. Sie wurde gemäß Protokoll mit 10.000 U/m²KOF intravenös über sechs Stunden verabreicht, ihre Halbwertszeit beträgt 1,3 Tage (Avramis and Tiwari, 2006). Wie bereits in Kapitel 1.2. beschrieben, wurde die Asparaginase an Tag vier der Blöcke F1/2, am Tag sechs der R-Blöcke und an den Tagen eins, sechs, elf und 16 von Protokoll II-IDA verabreicht.

Die sogenannte Pegylierung der E. coli-Asparaginase führt zu einer Verminderung der Immunogenität und Verlängerung der Halbwertszeit (6 Tage). Polyethylenglykol (PEG) bindet kovalent an E. coli-Asparaginase und maskiert Bereiche, welche nicht für die enzymatische, wohl aber für die immunogene Wirkung von Bedeutung sind. Da in diversen klinischen Studien gezeigt wurde, dass die pegylierte Form signifikant weniger allergische Reaktionen verursacht, wurde in den meisten Protokollen ab 2009 primär PEG-Asparaginase eingesetzt (Rytting, 2010, Burke, 2014, Albertsen et al., 2019). Die Erwinia-Asparaginase wird aus Erwinia chrysanthemi, einem pflanzlichen gram-negativen Stäbchenbakterium gewonnen, ihre Halbwertszeit beträgt 10-16 Stunden, ihre Standard-Dosis 20.000 IE/m²KOF (alle 2 Tage). Aufgrund anderer post-translationaler Modifikationen beim Syntheseprozess in Erwinia chrysanthemi und insgesamt nur 70 % homologer Aminosäuren, kann dieses Präparat auch bei Hypersensitivität auf E. coli- und PEG-Asparaginase eingesetzt werden und stellt somit eine adäquate Ersatztherapie dar (Pieters et al., 2011b, Horvat et al., 2016, Salzer et al., 2012). Es wird angenommen, dass eine Asparaginase-Aktivität ≥ 100 U/l zu einer effektiven Depletion von Asparagin in den Leukämiezellen führt. Daher wird die Bestimmung Asparaginase-Aktivität im Serum empfohlen, um frühzeitig ungenügende Wirkspiegel (z.B. im Rahmen einer „stillen Inaktivierung“, also einer immunologischen Reaktion, die zum Abbau der Asparaginase, aber nicht zu einer klinischen Symptomatik führt) zu erkennen (Hernández-Marqués et al., 2020).

Tabelle 4: Asparaginasearten

Produkt	Markenname	Firma	Halbwertszeit
Native E. coli-Asparaginase	Elspar®	Merck & Co, Inc.	26–30 Stunden
PEG-Asparaginase	Oncospar®	Enzon Pharmaceuticals	6 Tage
Erwinia-Asparaginase	Erwinia-Asparaginase®	Speywood Pharmaceuticals, Inc.	10-16 Stunden

1.3.3 Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen / Hypersensitivität / „stille Inaktivierung“: Da die Asparaginase ein großes Protein bakterieller Herkunft ist, kann diese bei Verabreichung im Menschen zu einer Immunantwort führen. Die aus der Hypersensibilisierung entstehenden Antikörper haben das Potenzial sowohl allergische Reaktionen zu vermitteln als auch die enzymatische Wirkung der Asparaginase zu vermindern.

Eine allergische Reaktion ist die häufigste Nebenwirkung der Asparaginasebehandlung und macht eine Weiterbehandlung mit diesem Präparat meist unmöglich. Zeichen einer allergischen Reaktion können sehr unterschiedlich sein und reichen von milderer Reaktionen wie Urtikaria, Erythem, Juckreiz hin zu Schmerzen, Anaphylaxie und Bronchospasmus (Pieters et al., 2011a, Inge et al., 2016). Die Prävalenz klinischer Zeichen einer allergischen Reaktion bei pädiatrischen ALL-Patient*innen nach Behandlung mit nativer E. coli-Asparaginase liegt dabei laut der AIEOP-BFM ALL 2000 Studiengruppe liegt bei 38,1% (359/942). Bei Wechsel auf die pegylierte Form (PEG) innerhalb derselben Studiengruppe kam es zu erneuten Zeichen einer allergischen Reaktion in 6,9% (23/359) der Patient*innen. Hochrisikopatient*innen zeigten insgesamt am häufigsten allergische Reaktionen mit 56,3% bei Wechsel auf pegylierte Asparaginase (PEG) 42,9% (Burke, 2014, Rizzari et al., 2013).

Kommt es zur neutralisierenden Wirkung ohne klinische Zeichen einer allergischen Reaktion, wird dies als „stille Inaktivierung“ bezeichnet (Strullu et al., 2010). Sie ist mit einer unzureichender Asparaginaseaktivität im Serum assoziiert und bei ca. 30% der pädiatrischen Patient*innen in ALL Erstlinientherapie beschrieben (Willer et al., 2011, Wenner et al., 2005, Asselin, 1999, Pieters et al., 2011b).

Im Falle einer allergischen Reaktion oder einer erkannten „stillen Inaktivierung“ ist die Indikation zum Wechsel des Asparaginasepräparates gegeben (Inge, 2016). In diesem Fall wird von der nativen E. coli-Asparaginase in der Regel auf die pegylierte Form gewechselt. Kommt es im Verlauf erneut zu einer allergischen Reaktion, wird auf Erwinia-Asparaginase umgestellt (Vrooman et al., 2010). Gibt es allergische Reaktionen auf Erwinia-Asparaginase, steht kein weiteres Reservepräparat mehr zur Verfügung. Antikörper-vermittelte Sensibilisierung auf Asparaginase stellt somit die Hauptursache für unerwünschte Nebenwirkungen sowie für eine verringerte Aktivität der Asparaginase dar (Rizzari et al., 2013, Müller and Boos, 1998, Salzer et al., 2018).

Gerinnungsstörungen: In verschiedenen Studien wurde beschrieben, dass die Asparaginasetherapie mit einer erhöhten Gefahr für Thrombosen einhergeht (Mitchell et al., 1995, Mitchell et al., 2003, Underwood et al., 2020). So berichteten Mitchell et al. (1995) unter Asparaginasebehandlung über eine Prävalenz von 36,7% für asymptomatische und 5% für symptomatische Venenthrombosen bei 60 kanadischen Patient*innen mit ALL. Ursächlich ist ein Asparaginase-induzierter Mangel an Gerinnungsfaktoren, insbesondere Antithrombin, welcher durch eine Reduktion der hepatischen Syntheseleistung erklärt ist. Neben dem Antithrombinmangel kann es

nach Asparaginasegabe zu einem Abfall der Fibrinogenspiegel kommen. Fibrinogenspiegel von $\leq 1,0$ g/l wurden in 14% aller Patient*innen während der Asparaginasebehandlung beschrieben (Ranta et al., 2013). Diese Störung der plasmatischen Gerinnung erhöhen mit anderen Faktoren wie zentralem Venenkatheter, Infektionen, Immobilisierung und Behandlung mit Steroiden das Risiko für thrombotische Ereignisse, z.B. einer Sinusvenenthrombose. Damit stellen Gerinnungsstörungen erhebliche Komplikationen der Therapie mit Asparaginase dar (Grace et al., 2011).

Hyperlipidämie / Hyperglykämie: Erhöhte Triglyceride sind eine bekannte Nebenwirkung der ALL-Therapie bei pädiatrischen Patient*innen. In der Regel handelt es sich um eine vorübergehende, asymptomatische Hypertriglyceridämie, die insbesondere bei Kombinationsbehandlung mit Glucocorticoiden und Asparaginase auftritt. Die Hyperlipidämie scheint nach Gabe von PEG-Asparaginase häufiger aufzutreten als bei Therapie mit Erwinia-Asparaginase. Anpassungen in der Asparaginasetherapie sind meist nicht nötig. Allerdings ist das Risiko einer Pankreatitis bei Blutfettwerten von >1000 mg/dl deutlich erhöht (s.u.) (Salvador et al., 2012).

Eine Asparaginasetherapie kann außerdem die Insulinproduktion verringern und somit zu einer Erhöhung der Blutzuckerwerte beitragen. Eine Asparaginase-assoziierte Hyperglykämie wird bei ca. 4–20% der pädiatrischen Patient*innen beschrieben, insbesondere in Therapiephasen, in denen Glucocorticoide parallel zur Asparaginasetherapie appliziert werden (aufgrund der Glucocorticoid-induzierten Insulinresistenz und Zunahme der Gluconeogenese in der Leber). Bei ausgeprägter Hyperglykämie ist eine Insulintherapie notwendig, in aller Regel kann die Asparaginasetherapie jedoch fortgesetzt werden (Hijiya and van der Sluis, 2016, Raetz and Salzer, 2010).

Pankreatitis: Eine weitere Komplikation der Asparaginasebehandlung ist die Pankreatitis. Die Mechanismen ihrer Entstehung sind unbekannt, jedoch wird ein Zusammenhang mit der systemischen Reduktion der Proteinbiosynthese durch die Asparaginase auf Organe mit hohem Proteinumsatz wie der Leber oder die Pankreas vermutet (Raja et al., 2012). Neuere Daten weisen auf eine genetische Prädisposition mit genetischen Hochrisikovarianten für das Krankheitsbild hin (Wolthers et al., 2017). Zudem scheint beispielsweise ein höheres Alter und eine höhere Dosierungsexposition der E. coli-Asparaginase mit einem erhöhten Risiko für eine Pankreatitis assoziiert zu sein (Liu et al., 2016). Die mit Asparaginase assoziierte Pankreatitis tritt bei 2–18% der Patient*innen bei Ersttherapie der ALL und des Non-Hodgkin-Lymphoms auf und ist

eine bedrohliche Nebenwirkung in der Behandlung. Beim Auftreten einer manifesten Pankreatitis kann die Asparaginasetherapie in der Regel nicht fortgesetzt werden (Raja et al., 2012).

2. Fragestellung /Arbeitshypothesen

2.1 Herleitung der Zielsetzung

In der Erstlinientherapie pädiatrischer Patient*innen mit ALL ist die Asparaginasetherapie etablierter Bestandteil der Therapieprotokolle. Vorausgehende Studien zeigten, dass Asparaginase durch eine gezielte Wirkung auf lymphoblastische Leukämiezellen einen bedeutenden Bestandteil in der Behandlung der ALL sowohl bei pädiatrischen Patient*innen als auch bei Erwachsenen darstellen (Seeman, 2014). Die optimale Asparagin-/Glutamin-Depletion wird mit einer verbesserten Prognose assoziiert. Die optimale Art und Dosierung der verschiedenen Präparate der Asparaginase sind Gegenstand aktueller Forschungen, um eine höhere Aktivität der Asparaginase bei gleichzeitig geringerer Immunogenität/Hypersensitivität zu erreichen (Pui, 2018). In der Therapie pädiatrischer Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv findet die Asparaginasetherapie bereits regelmäßig Anwendung. Studien zur Rolle der Asparaginasetherapie bei pädiatrischen Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv existieren bisher jedoch nicht. Ein besonderes Problem stellen das gehäufte Auftreten allergischer Reaktionen auf die Asparaginase dar. Dies verursacht die Notwendigkeit des Wechsels auf ein anderes Präparat oder ggf. sogar den Abbruch der Asparaginasetherapie.

2.2 Zielsetzung & Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Rolle der Asparaginasetherapie bei pädiatrischen Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv zu untersuchen. Hierzu wurden aufbauend auf dem Patient*innen-Kollektiv der ALL-REZ BFM 2002-Studie folgende Fragestellungen untersucht:

- Mit welchen Präparaten und in welchem Umfang (verglichen mit den Vorgaben des Protokolls) wurde die Asparaginasetherapie im Patient*innenkollektiv der ALL-REZ BFM 2002-Studie durchgeführt?
- Welchen Einfluss hat die Asparaginasetherapie auf das ereignisfreie Überleben (pEFS) sowie das Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (pOS) von pädiatrischen Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv? Hierbei sind folgende Punkte von besonderer Bedeutung:
 - Hat ein vorzeitiger Abbruch der Asparaginasetherapie im Verlauf der Polychemotherapie einen negativen Effekt?
 - Spielen das verwendete Asparaginasepräparat bzw. die Notwendigkeit eines Wechsels der Präparate eine Rolle?

3. Methoden

3.1 Einschlusskriterien

Das Patient*innen*innenkollektiv dieser retrospektiven Arbeit rekrutiert sich aus der den Patient*innen der Studie ALL-REZ BFM 2002 der Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster (BFM). In der vorliegenden Arbeit galten folgende Einschlusskriterien:

- Es wurden nur Patient*innen mit erstem Rezidiv einer ALL eingeschlossen.
- Es wurden nur Patient*innen eingeschlossen, die zum Diagnosedatum das 18. Lebensjahr nicht überschritten hatten.
- Es wurden nur Patient*innen eingeschlossen, zu denen ausreichend Dokumentation über die Art und Dauer der Asparaginasetherapie vorlag.
- Alle Patient*innen, die keine Asparaginase während der Rezidivtherapie erhalten haben, wurden ausgeschlossen.

3.2 Definitionen

- Der Beobachtungszeitraum: von Beginn der Studie (Pilotphase ab 01.01.2002), bis zum letzten Recall auf dem die Daten für diese Arbeit beruhen, dieser wurde auf März 2016 festgesetzt und ist in Monaten angegeben.
- Follow Up: Zeitdifferenz zwischen Auswertungsdatum und Diagnosedatum des ersten ALL-Rezidivs der bei Patient*innen in CR (entspricht Beobachtungszeitraum).
- Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (*overall-survival*): Zeitintervall vom Diagnosedatum des ersten ALL-Rezidivs bis zum Todesdatum bzw. zum Datum der Auswertung bei bis dahin überlebenden Patient*innen.
- Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (*event-free-survival*): Zeitintervall vom Diagnosedatum des ersten ALL-Rezidivs bis zum Datum des relevanten Folgeereignisses (Nonresponse, Induktionstod, Rezidiv, Tod in CR, Zweitmalignom, Tod unbekannter Ursache, lost-to follow-up) bzw. zum Datum der Auswertung (letzter Recall März 2016) bei bis dahin ereignisfreien Patient*innen.
- Vorzeitiger Abbruch der Asparaginase: keine Asparaginase im letzten verabreichten Chemotherapieblock bei vollständiger Asparaginase in der Induktionstherapie.

- Wechsel der Asparaginase: unterschiedliche Arten der Asparaginase (E. coli-Asparaginase/pegylierte Asparaginase/Erwinia-Asparaginase) in dem ersten Chemotherapieblock (in dem Asparaginase verabreicht wurde) und dem letzten Chemotherapieblock.

3.3 Einteilung des Patient*innenkollektivs

Es konnten 908 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund unvollständiger Dokumentation der tatsächlich verabreichten Asparaginasetherapie mussten 135 Patient*innen aus der Studie ausgeschlossen werden. Damit ergab sich eine Studienpopulation von 773 Patient*innen.

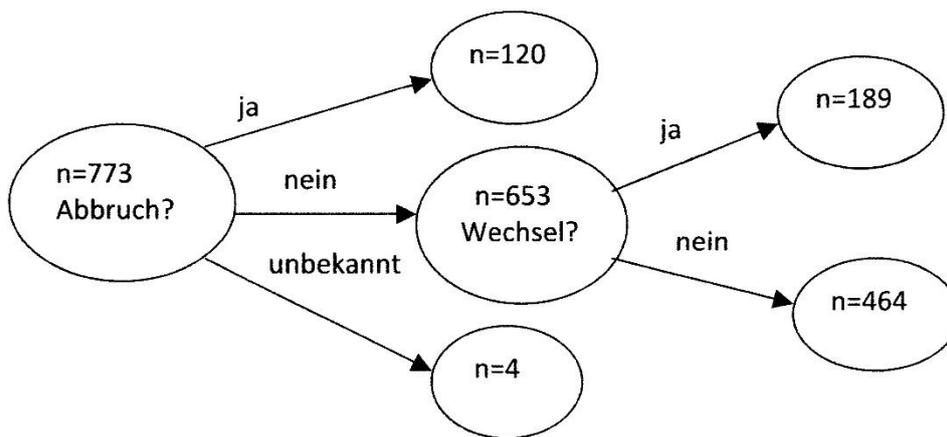


Abbildung 10: Patient*innenkollektiv

3.4 Erfassung der Daten

Die untersuchten Patient*innencharakteristika, wie das Geschlecht, Informationen zum Zeitpunkt und der Lokalisation des Rezidivs, etc. stammen aus dem ALL-REZ BFM 2002 Studienregister. Die Daten zur tatsächlich verabreichten Chemotherapie inklusive der Asparaginasetherapie wurden manuell hinzugefügt. Dazu erhielten die behandelnden Kliniken einheitliche Formulare für die einzelnen Therapieelemente, welche vollständig an die Studienzentrale zurückgesendet werden sollten. Die Informationen konnten so gesammelt und in eine Datenbank (Blockdoku) überführt werden. Fehlende Informationen zur Asparaginasetherapie konnten zum Teil aus den archivierten Arztbriefen und Formularen ermittelt und nachgetragen werden. Für die vorliegende Analyse zur Asparaginasetherapie wurden beide Datenbanken (ALL-REZ BFM 2002 und Blockdoku) aus Word-Excel® zur weiteren Analyse in SPSS® zusammengefasst.

3.5 Statistik

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics®“ erfasst und ausgewertet. Über den Zeitraum der Arbeit wurden verschiedene Versionen der Software verwendet, die aktuellste war Version 25. Es erfolgte die Definition neuer qualitativer Variablen (Abbruch und Wechsel der Asparaginase etc.). Die Prüfung der Unabhängigkeit zweier qualitativer Variablen erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test. Es wurde für die Signifikanz der Wert „Asymptotische Signifikanz“ ausgewählt. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (pEFS) und der Gesamtüberlebenschance (pOS) wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ermittelt. Der Beobachtungszeitraum umfasste den Beginn der Studie, der letzte Recall für die Datenerfassung dieser Arbeit wurde auf März 2016 gesetzt und ist in Monaten angegeben. Das ereignisfreie Überleben wurde vom Datum der Rezidiv Diagnose bis zum Datum des Folgeereignisses bzw. bis zum letzten Recall bei Patient*innen ohne Folgeereignis berechnet. Das Gesamtüberleben wurde vom Datum der Rezidiv Diagnose bis zum Datum des Todes bzw. bis zum letzten Recall bei Patient*innen berechnet. Statistische Unterschiede der Überlebenschance wurden mittels Log-Rank-Test untersucht. Die Überlebenszeiten wurden jeweils in Mittelwert inkl. Standardabweichung angegeben. Die statistische Analyse erfolgte außerdem mit Hilfe der freien Programmiersprache R Version 4.0.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Für die zeitabhängige Cox-Regressionsanalyse wurde die R-Funktion 'tmerge' verwendet. Die Cox-Regressionsmodelle wurden mit Hilfe des BIC (Bayesian information criterion) optimiert (R-package: 'coxphMIC'). Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ festgelegt. Das Alter der Patient*innen wurde stets zum Diagnosezeitpunkt ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1 Patient*innen und Therapie

4.1.1 Eigenschaften des Patient*innenkollektivs

Von den 908 registrierten Patient*innen aus der ALL-REZ BFM 2002-Studie sind 773 Patient*innen in die Asparaginaseauswertung eingeschlossen worden. Von diesen 773 pädiatrischen Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv waren 476 (61,6%) männlich, 297 (38,4%) weiblich, das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 9 Jahre (Median 8 Jahre). Etwa die Hälfte der Patient*innen (n = 391, 50,6%) erlitt ein spätes Rezidiv, 219 Patient*innen (28,3%) ein frühes und 163 (21,1%) ein sehr frühes Rezidiv. Etwa 63,3% (489 Patient*innen) hatten ein isoliertes Knochenmarkrezidiv, kombinierte KM-Rezidive traten bei 146 Patient*innen (18,9%) auf, isoliert extramedulläre Rezidive bei 138 Patient*innen (17,9%). Von den 773 Patient*innen zeigten 613 den Immunphänotyp einer pB-ALL (79,3%) und 92 Patient*innen den einer T-ALL (11,9%). Bei 68 Patient*innen (8,8%) lagen keine Daten zum Immunphänotyp vor (in der Regel extramedulläre Rezidive, bei denen die Bestimmung des Immunphänotyps nicht immer möglich war). Die kleinste Patient*innengruppe stellte die Strategiegruppe 1 dar und wurde von 40 Patient*innen (5%) repräsentiert. Die größte Gruppe mit 477 Patient*innen (61%) ist Strategiegruppe 2. Strategiegruppe 3 umfasste 95 Patient*innen (12,3%) und Strategiegruppe 4 161 (20,8%). Von allen Rezidiv-Patient*innen erhielten über die Hälfte (n = 432/55,9%) eine allogene Stammzelltransplantation. Mehr als ein Drittel (n = 288/37,6%) der Patient*innen verstarben im Beobachtungszeitraum.

Tabelle 5: Patient*innencharakteristika

Patient*innencharakteristika (n= 773)	Anzahl der Patient*innen
Geschlecht	
• männlich	476 (61,6%)
• weiblich	297 (38,4%)
Alter (Median; Range)	
	8,0; 0-25
• ≤ 10 Jahre	486 (62,9%)
• > 10 Jahre	287 (37,1%)
Rezidivzeitpunkt	
• sehr früh	163 (21,1%)
• früh	219 (28,3%)
• spät	391 (50,6%)
Rezidivlokalisierung	
• KM isoliert	489 (63,3%)
• KM kombiniert	146 (18,9%)
• Isoliert extramedullär	138 (17,8%)
Immunphänotyp	
• T-ALL	92 (11,9%)
• pB-ALL	613 (79,3%)
• Keine Angabe	68 (8,8%)
Strategiegruppe	
• S1	40 (5,2%)
• S2	477 (61,7%)
• S3	95 (12,3%)
• S4	161 (20,8%)
Allogene Stammzelltransplantation	
• nein	335 (43,3%)
• ja	432 (55,9%)
• Keine Angabe	6 (0,8%)

Folgeereignisse

• keins	398 (51,5%)
• Folge rezidiv	225 (29,2%)
• Non-Response/progressive Erkrankung	69 (8,9%)
• Zweitmalignom	15 (1,9%)
• Tod in CR (Therapietod)	49 (6,3%)
• Tod ohne CR (Induktionstod)	11 (1,5%)
• Tod unbekannter Ursache	1 (0,1%)
• lost to follow-up	5 (0,6%)

Tod

• nein	482 (62,4%)
• ja	291 (37,6%)
• nach Folge rezidiv	171 (58,8%)
• nach Non- Response	55 (18,9%)
• nach Zweitmalignom	4 (1,4%)
• Tod in CR (Therapietod)	49 (16,8%)
• Tod ohne CR (Induktionstod)	11 (3,8%)
• Tod unbekannter Ursache	1 (0,3%)

4.1.2 Ereignisfreie und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtgruppe

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in der von uns betrachteten Kohorte speist sich aus den Daten der ALL-REZ BFM 2002 Studie. Wir betrachten also das Überleben der Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv ab 2002, von denen ausreichend Daten über die verabreichte Asparaginasetherapie vorlagen (n=773). Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (*overall-survival*, pOS) beschreibt den Anteil von Patient*innen, die zum letzten Follow-up noch leben. Die pOS stellt nicht direkt die Effektivität der Rezidivtherapie (und damit einen möglichen Einfluss der Therapie mit Asparaginase) dar, sondern u.a. auch die Effektivität einer Therapie von Folgerezidiven.

Insgesamt zeigte sich in unserer Kohorte eine ereignisfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von $0,51 \pm 0,02$ und eine 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (pOS) von $0,61 \pm 0,02$.

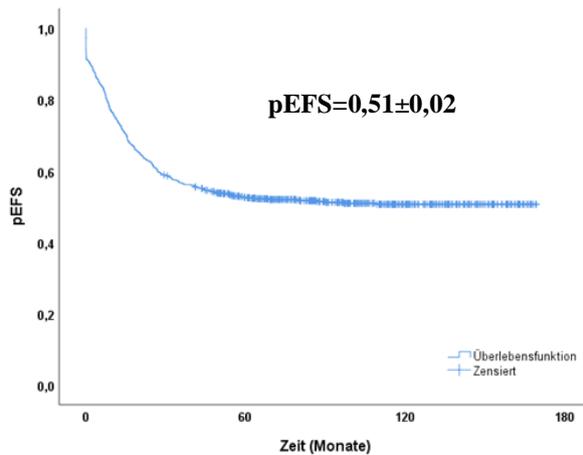


Abbildung 11: pEFS der Gesamtgruppe

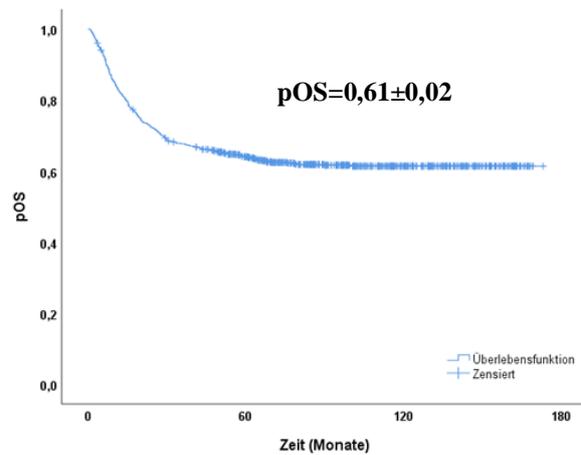


Abbildung 12: pOS der Gesamtgruppe

4.1.3 pEFS und pOS aufgeteilt nach Strategiegruppen

Die Strategiegruppe 1 zeigte mit einem 5-Jahres-pEFS von $0,63 \pm 0,08$ die beste Prognose. S2 zeigt ein 5-Jahres-pEFS von $0,60 \pm 0,02$. Aus Strategiegruppe 3 bleiben nach 5 Jahren $0,30 \pm 0,05$ der Patient*innen ereignisfrei, aus Strategiegruppe 4 $0,29 \pm 0,04$ der Patient*innen (Abbildung 13).

Die 5-Jahres Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit liegt in Strategiegruppe 1 bei $0,87 \pm 0,05$, in Strategiegruppe 2 bei $0,71 \pm 0,02$, in Strategiegruppe 3 bei $0,48 \pm 0,05$ und in Strategiegruppe 4 bei $0,33 \pm 0,04$ (Abbildung 14).

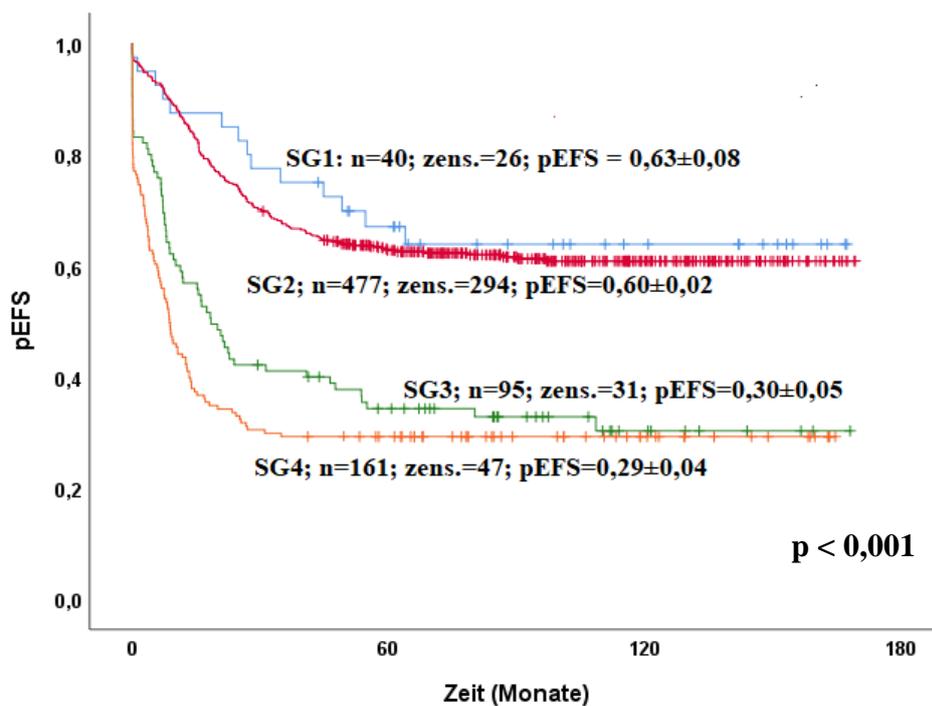


Abbildung 13: pEFS der Strategiegruppen 1-4

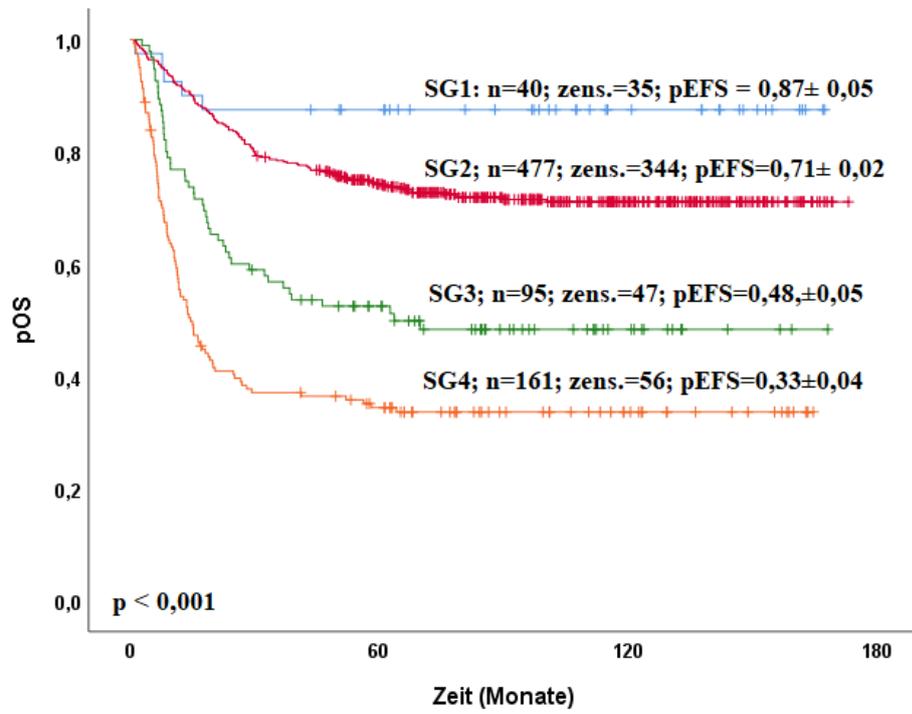


Abbildung 14: pOS der Strategiegruppen 1-4

4.2 Asparaginase

4.2.1 Patient*innencharakteristika

Hauptgegenstand dieser Arbeit ist die Asparaginasetherapie und deren Auswirkungen und Effekte im Rahmen der Rezidivtherapie der ALL im Kindesalter. Schon zu Beginn der Rezidivtherapie erhielten 28 Patient*innen keine Asparaginase, vermutlich aufgrund von allergischen Reaktionen oder stiller Inaktivierung in der Erstbehandlung (keine Dokumentation vorliegend). 395 Patient*innen und damit über die Hälfte aller Patient*innen und Jugendlichen (51,1%) erhielt im ersten Chemotherapieblock E. coli-Asparaginase (Abbildung 15). Diese Patient*innen hatten zuvor im Rahmen der Erstlinientherapie komplikationslos E. coli-Asparaginase erhalten. Bei 290 Patient*innen (37,5%) wurde im Rahmen der Rezidivtherapie initial PEG-Asparaginase eingesetzt. Diese Gruppe setzt sich aus Patient*innen zusammen, die in der Erstlinientherapie (meist aufgrund allergischer Reaktionen) von E. coli- auf PEG-Asparaginase umgesetzt werden mussten oder primär PEG-Asparaginase erhielten. Bei 56 Patient*innen (7,2%) wurde schon zu Beginn der Rezidivtherapie Erwinia-Asparaginase eingesetzt, in der Regel aufgrund allergischer Reaktionen oder stiller Inaktivierung auf E. coli- bzw. PEG-Asparaginase während der Primärtherapie. Bei vier Patient*innen fehlt die Angabe zur Art der applizierten Asparaginase.

Im letzten Chemotherapiezyklus erhielten 280 Patient*innen (36,2%) E. coli-Asparaginase, bei 115 Patient*innen (=29%) erfolgte also ein Wechsel der Asparaginase-Art (Abbildung 16). PEG-Asparaginase wurde bei 239 Patient*innen im letzten Block appliziert, eine Reduktion von 51 Patient*innen, die sich aus Wechseln aus der E. coli-Asparaginase-Gruppe und Wechseln in die Erwinia-Asparaginase-Gruppe zusammensetzt. Erwinia-Asparaginase erhielten 134 Patient*innen (17,3%) im letzten Chemotherapiezyklus, ein Zuwachs von 78 Patient*innen. Bei 120 Patient*innen wurde am Ende der Chemotherapie keine Asparaginase mehr eingesetzt.

Im Verlauf der Chemotherapie wurde bei 229 Patient*innen (29,6%) die Art der applizierten Asparaginase gewechselt, in den meisten Fällen von E. coli-Asparaginase auf PEG-Asparaginase (Abbildung 17). Zum vorzeitigen Abbruch der Asparaginasetherapie kam es bei 120 der 773 Patient*innen (15,5%) (Abbildung 18). Das Ansprechen auf die ersten beiden Blöcke der Rezidivchemotherapie (=Induktion) ist von besonderer Bedeutung für die Prognose und weitere Therapie (z.B. Notwendigkeit einer Knochenmarktransplantation). Hier könnte die Applikation einer vollständigen Asparaginasetherapie also eine besondere große Rolle spielen. 40 (5,2%)

Patient*innen erhielten keine vollständige Asparaginasetherapie in der Induktionschemotherapie (Abbildung 19).

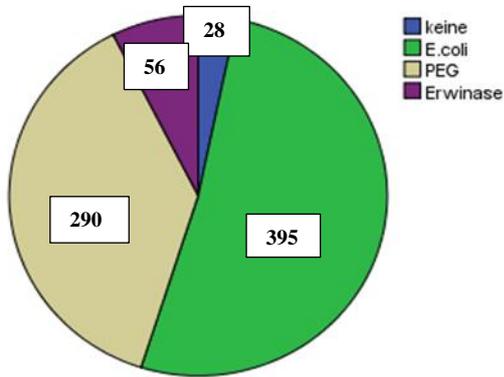


Abbildung 15: Art des Asparaginaseart zu Beginn der Re-zidivtherapie

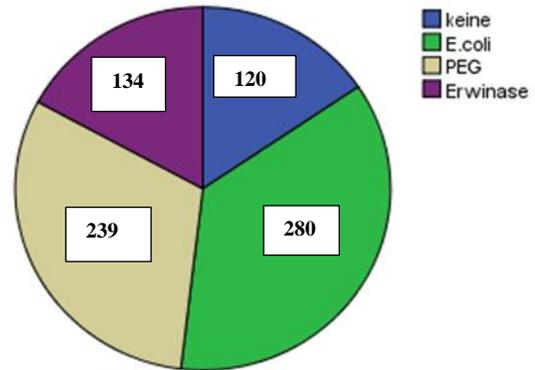


Abbildung 16: Art des Asparaginaseart im letzten Chemotherapieblock

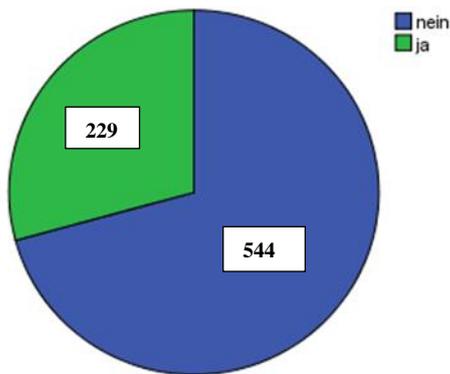


Abbildung 17: Wechsel des Asparaginaseart im Laufe der Chemotherapie

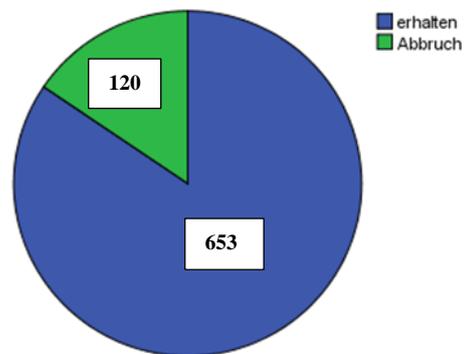


Abbildung 18: Abbruch der Asparaginasetherapie im Verlauf der Chemotherapie.

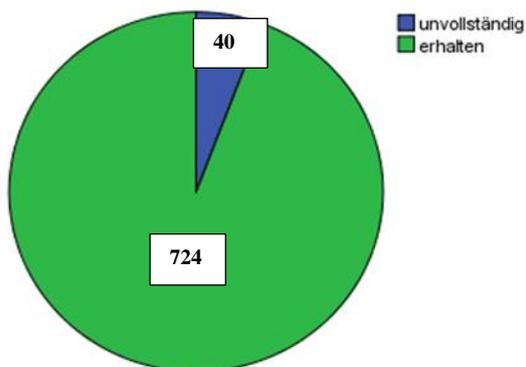


Abbildung 19: Patient*innen mit inkompletter Asparaginasetherapie in den Induktionsblöcken

4.2.2 Wechsel und Abbruch bzgl. der Asparaginaseart im ersten Chemotherapieblock

Im Folgenden wird der Zusammenhang des Asparaginaseart im ersten Chemotherapieblock mit dem Wechsel und der inkompletten Asparaginasetherapie (vorzeitiger Abbruch der Asparaginasetherapie) untersucht. Von den 395 Patient*innen, die mit der E. coli-Asparaginase im ersten Chemotherapieblock (F1) starteten, mussten 128 (32,4%) Patient*innen im Verlauf der Therapie auf eine andere Art der Asparaginase umgestellt werden, in den meisten Fällen auf die pegylierte Form. Proportional erfolgte ein Wechsel bei Patient*innen, die mit der PEG-Asparaginase als Initialtherapie begannen, zu einem ähnlichen Anteil; von 290 wechselten 94 (32,4%) den Subtyp des Medikaments (in der Regel zu Erwinia-Asparaginase) (Abbildung 20). Wie zu erwarten ist bei den Patient*innen, die bereits mit der Erwinia-Asparaginase starten, der Anteil der Patient*innen, die den Subtyp wechseln mussten am geringsten, da es keine sinnvolle Therapiealternative gibt. Von 56 Patient*innen wurden nur 3 (5,4%) auf einen anderen Subtyp der Asparaginase umgestellt, bei allen anderen Patient*innen musste die Asparaginasetherapie abgebrochen werden. Von den 28 Patient*innen, die in F1 keine Asparaginase erhielten, wurde im Verlauf bei 4 (14,3%) Patient*innen eine Asparaginasetherapie begonnen. Zu weiteren 4 Patient*innen lagen leider keine Angaben zur Asparaginaseart in F1 vor. Dies erklärt die abweichende Gesamtzahl der Patient*innen.

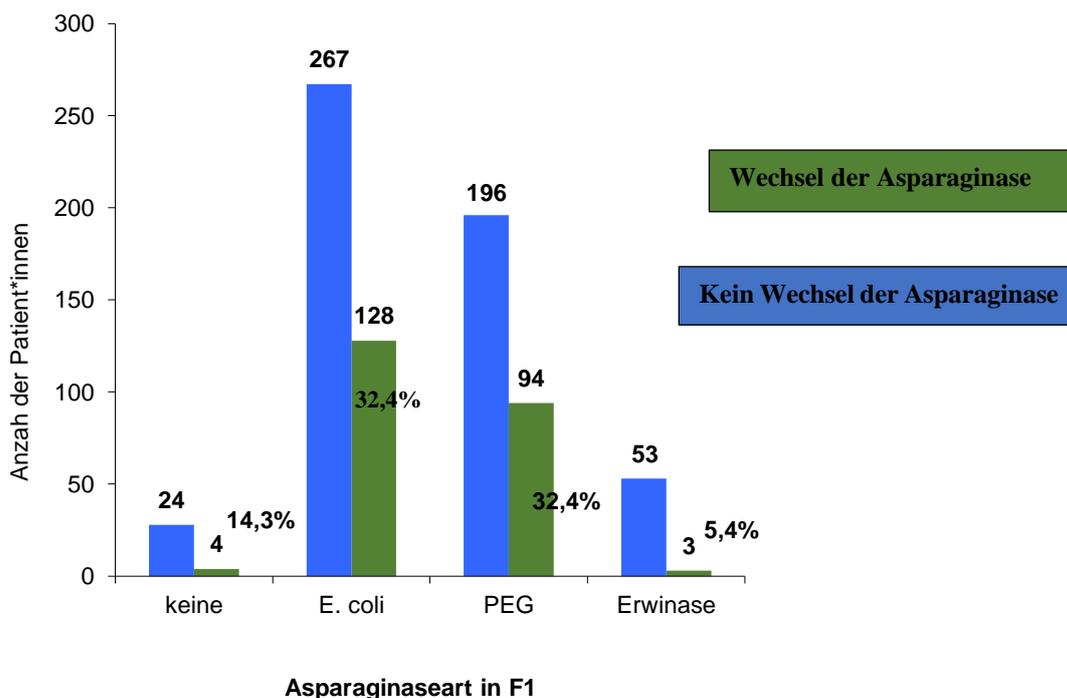


Abbildung 20: Wechsel der Asparaginaseart

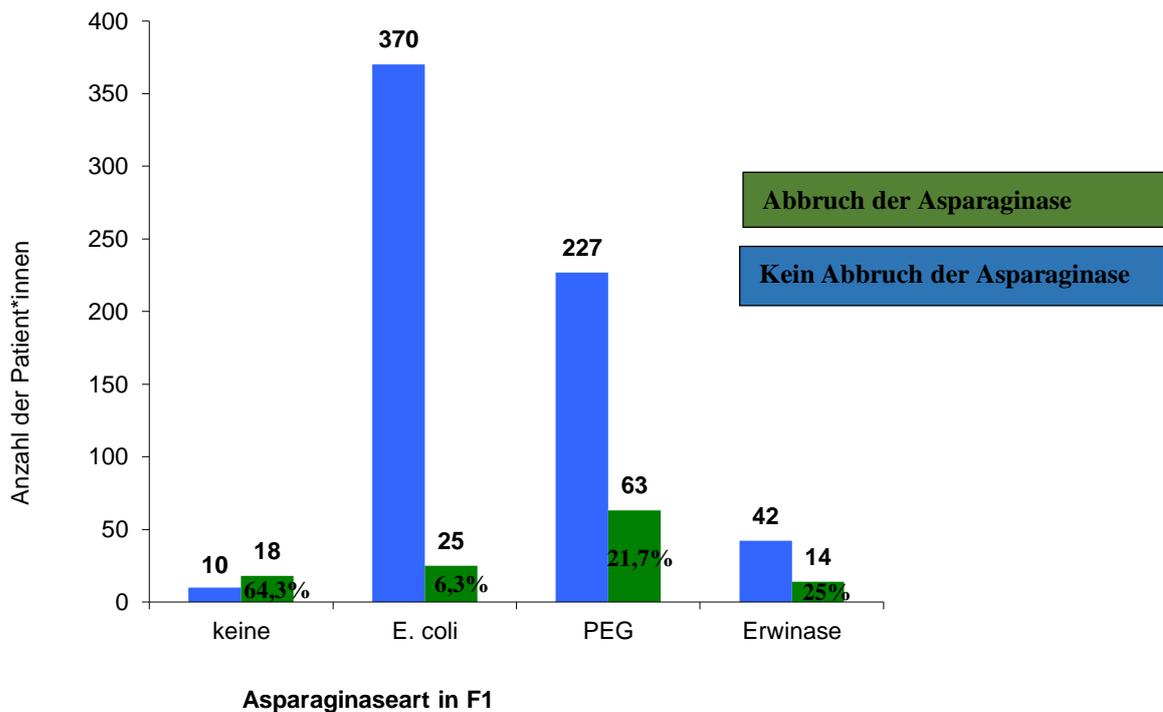


Abbildung 21: Abbruch der Asparaginasetherapie

Ein vorzeitiger Abbruch der Asparaginasetherapie war in der Regel nach allergischer Reaktion oder stiller Inaktivierung und Fehlen eines alternativen Asparaginasepräparates notwendig (meist bei allergischer Reaktion nach Erwinia-Asparaginase).

Der größte Teil der Patient*innen, die im Verlauf die Asparaginasebehandlung abbrechen mussten, wurden zu Beginn der Rezidivtherapie mit der pegylierten Asparaginase behandelt (n=290, Abbildung 21). Bei 63 der 290 Patient*innen (21,7%) musste im Verlauf 63 die Asparaginasetherapie vollständig abgebrochen werden. Diese 63 Patient*innen stellten den größten Anteil (52,5%) der 120 Patient*innen mit inkompletter Asparaginasebehandlung (= vorzeitiger Abbruch der Asparaginasetherapie) dar. Von den 395 Patient*innen, die zu Beginn mit der E. coli-Asparaginase behandelt wurden, mussten 25 (6,3%) die Asparaginasetherapie im Behandlungsverlauf abbrechen. Von den 56 Patient*innen, die initial mit Erwinia-Asparaginase behandelt wurden, musste bei 14 (25%) die Asparaginasetherapie vorzeitig beendet werden. Bei 28 Patient*innen, die bereits in F1 keine Asparaginase erhielten, mussten im Verlauf 18 (64,3%) Patient*innen alle weiteren Therapieversuche mit Asparaginase abbrechen.

4.2.3 pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im ersten Chemotherapieblock

Abbildung 22 stellt die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtgruppe abhängig von der verabreichten Art der Asparaginase in dem ersten Chemotherapieblock dar. Das 5-Jahres-pEFS der Patient*innen, die E. coli-Asparaginase in F1 erhalten haben, betrug $0,52 \pm 0,03$. Von den 395 Patient*innen hatten 184 Patient*innen Folgeereignisse (vor allem Rezidive). Das 5-Jahres-pEFS der Patient*innen, die pegylierte Asparaginase in F1 erhalten haben, betrug $0,49 \pm 0,03$. Es hatten 147 von 290 Patient*innen ein Folgeereignis. Das 5-Jahres-pEFS der Patient*innen, die in F1 mit Erwinia-Asparaginase behandelt wurden, betrug $0,51 \pm 0,07$, bei 27 der 56 Studienteilnehmer*innen traten Folgeereignisse auf. Bei den Patient*innen ohne Asparaginasebehandlung in F1 betrug das 5-Jahres-pEFS $0,45 \pm 0,10$, von 28 Patient*innen hatten 15 ein Folgeereignis. Signifikante Unterschiede in der ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im ersten Chemotherapieblock zeigten sich nicht.

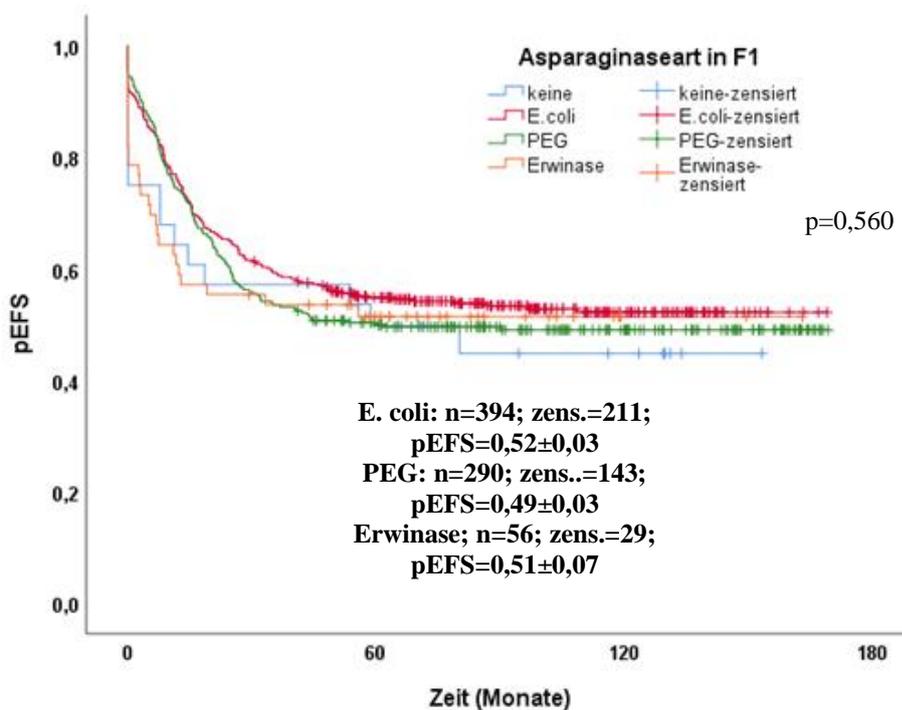


Abbildung 22: pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im F1-Block

4.2.4 pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im letzten Chemotherapieblock

Bei der Untersuchung des ereignisfreien Überlebens in Zusammenhang mit der Asparaginaseart im letzten Chemotherapieblock wurde kein signifikanter Effekt in Bezug auf den Subtyp gezeigt ($p=0,292$). Dennoch scheint das pEFS bei Patient*innen ohne Asparaginasebehandlung im letzten Chemotherapieblock mit $0,42\pm 0,05$ geringer zu sein als das pEFS der Patient*innen mit Asparaginasetherapie im letzten Chemotherapieblock (Abbildung 23). Das pEFS der Patient*innen mit E. coli-Asparaginase betrug $0,51\pm 0,03$. Die Patient*innen, die im letzten Chemotherapieblock mit PEG-Asparaginase behandelt wurden, hatten ein pEFS von $0,53\pm 0,03$. Das 5-Jahres-pEFS der Patient*innen mit Erwinia-Asparaginasebehandlung im letzten Chemotherapieblock betrug $0,54\pm 0,04$.

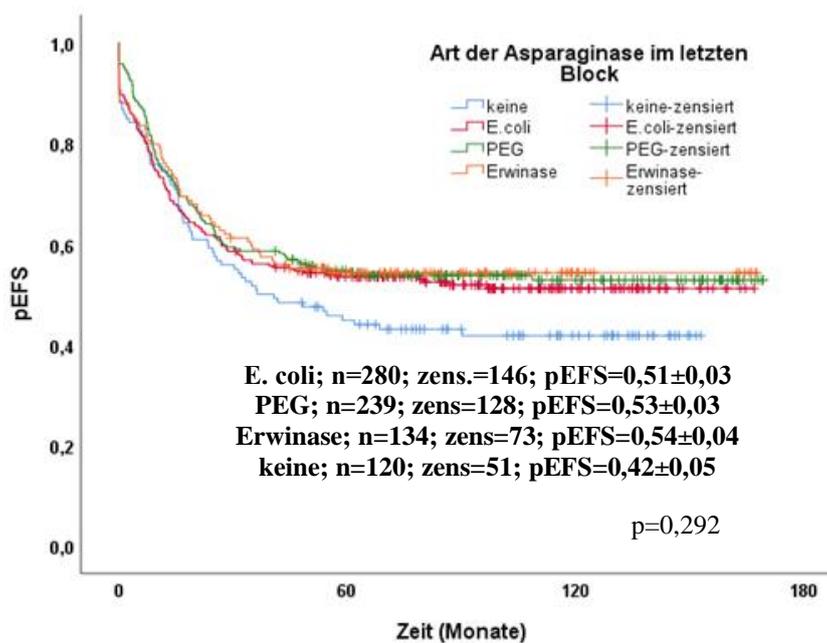


Abbildung 23: pEFS in Abhängigkeit von der Asparaginaseart im letzten Chemotherapieblock

4.3 Wechsel der Asparaginaseart

4.3.1 Patient*innencharakteristika

Im folgenden Kapitel wurde die Gruppe der Patient*innen genauer betrachtet, die im Verlauf der Rezidivtherapie den Subtyp der Asparaginase gewechselt haben. Bei dieser Untersuchung wurden diejenigen Patient*innen ausgeschlossen, bei denen die Asparaginasetherapie vorzeitig abgebrochen werden musste und solche, die während der Rezidivtherapie keine Asparaginase erhalten haben (n=120). Die Kohorte umfasst in diesem Kapitel daher insgesamt nur 653 Patient*innen.

Bei 189 dieser 653 Patient*innen war ein Wechsel der Asparaginaseart im Verlauf der Rezidivtherapie notwendig.

Es fand sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Merkmale Geschlecht, Alter, Immunphänotyp und Rezidivlokalisierung in den beiden Gruppen „Wechsel“ vs. „kein Wechsel“ der Asparaginaseart.

Interessanterweise zeigten sich aber in der Gruppe der Patient*innen mit einem Wechsel der Asparaginaseart häufiger späte (58.2% vs. 45.3%) und seltener frühe Rezidive (13.8% vs. 25.2%) als in der Gruppe der Patient*innen ohne Wechsel ($p=0,002$) (Tabelle 6). Auch in der Verteilung der Strategiegruppen zeigte sich ein tendenzieller Unterschied zwischen Patient*innen mit bzw. ohne Wechsel der Asparaginaseart. Patient*innen der S2-Gruppe fanden sich gehäuft in der Gruppe der Patient*innen mit Wechsel der Asparaginaseart (66.1% vs. 57.5%), während eine relative Häufung der S3/S4-Gruppe (28% vs. 36.9%) bei Patient*innen ohne Asparaginasewechsel festzustellen war.

Auch die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation und die Folgeereignisse (erneutes Rezidiv, non-response, Zweitmalignom, Tod in Remission, Induktionstod...) zeigten sich nicht unterschiedlich verteilt auf die Gruppen Wechsel bzw. kein Wechsel der Asparaginaseart.

Insgesamt verstarben signifikant weniger Patient*innen in der Gruppe mit Wechsel der Asparaginaseart (22% vs. 40,3%, $p=0,003$).

Tabelle 6: Patient*innencharakteristika mit/ohne Wechsel von Asparaginasetherapie

Patient*innencharakteristika (n=653)	Wechsel (n=189) (Anzahl, Prozent)	Kein Wechsel (n=464)	p
Geschlecht			0,965
• männlich	119 (63%)	293 (63,1%)	
• weiblich	70 (37%)	171 (36,9%)	
Alter (Median, Range)	9,0; 21	8,0; 25	0,474
• ≤ 10 Jahre	117 (61,9%)	301 (64,9%)	
• > 10 Jahre	72 (38,1%)	163 (35,1%)	
Rezidivzeitpunkt			0,002
• sehr früh	26 (13,8%)	117 (25,2%)	
• früh	53 (28%)	137 (29,5%)	
• spät	110 (58,2%)	210 (45,3%)	
Rezidivlokalisierung			0,840
• KM isoliert	118 (62,5%)	290 (62,5%)	
• KM-kombiniert	35 (18,5%)	93(20%)	
• isoliert extramedullär	36 (19%)	81 (17,5%)	
Strategiegruppe			0,189
• S1	11 (5,8%)	26 (5,6%)	
• S2	125 (66,1%)	267 (57,5%)	
• S3	19 (10,1%)	65 (14,1%)	
• S4	34 (18%)	106 (22,8%)	
Immunphänotyp			0,614
• pB-ALL	156 (82,5%)	362 (78%)	
• T-ALL	19 (10,1%)	59 (12,7%)	
• Keine Angabe	14 (7,4%)	43 (9,3%)	

Allogene Stammzelltransplantation			0,692
• nein	84 (44,4%)	194 (41,8%)	
• ja	103 (54,5%)	267 (57,5%)	
• Keine Angabe	2 (1,1%)	3 (0,7%)	
Folgeereignisse			0,809
• keins	109 (57,7%)	238 (51,3%)	
• Folge rezidiv	51 (27%)	136 (29,3%)	
• Non-Response/progressive Erkrankung	13 (6,9%)	42 (9%)	
• Zweitmalignom	4 (2,1%)	7 (1,5%)	
• Tod in CR (Therapietod)	9 (4,8 %)	32 (6,9%)	
• Tod ohne CR (Induktionstod)	2 (1 %)	5 (1,1%)	
• Tod unbekannter Ursache	0 (0,0%)	1 (0,2%)	
• lost to follow-up	1 (0,5%)	3 (0,7%)	
Tod			0,003
• nein	136 (72%)	277 (59,7%)	
• ja	53 (28%)	187 (40,3%)	
• nach Folge rezidiv	34 (64,2%)	109 (58,3%)	
• nach Non-Response	8 (15,1%)	37 (19,8%)	
• nach Zweitmalignom	0 (0%)	3 (1,6%)	
• Tod in CR (Therapietod)	9 (17%)	32 (17,1%)	
• Tod ohne CR (Induktionstod)	2 (3,7%)	5 (2,7%)	
• Tod unbekannter Ursache	0 (0%)	1 (0,5%)	

4.3.2 pEFS / pOS: Wechsel der Asparaginaseart

Im Folgenden wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen in Abhängigkeit vom Asparaginasewechsel untersucht. Abbildung 24 zeigt die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen in Abhängigkeit des Wechsels der Asparaginaseart. Die Gruppe von Patient*innen mit Wechsel der Asparaginaseart zeigte ein 5-Jahres-pEFS von $0,57 \pm 0,04$ gegenüber einem 5-Jahres-pEFS von $0,51 \pm 0,02$ der Gruppe von Patient*innen, die kontinuierlich mit einer Asparaginaseart behandelt wurden. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,086$) (Abbildung 24).

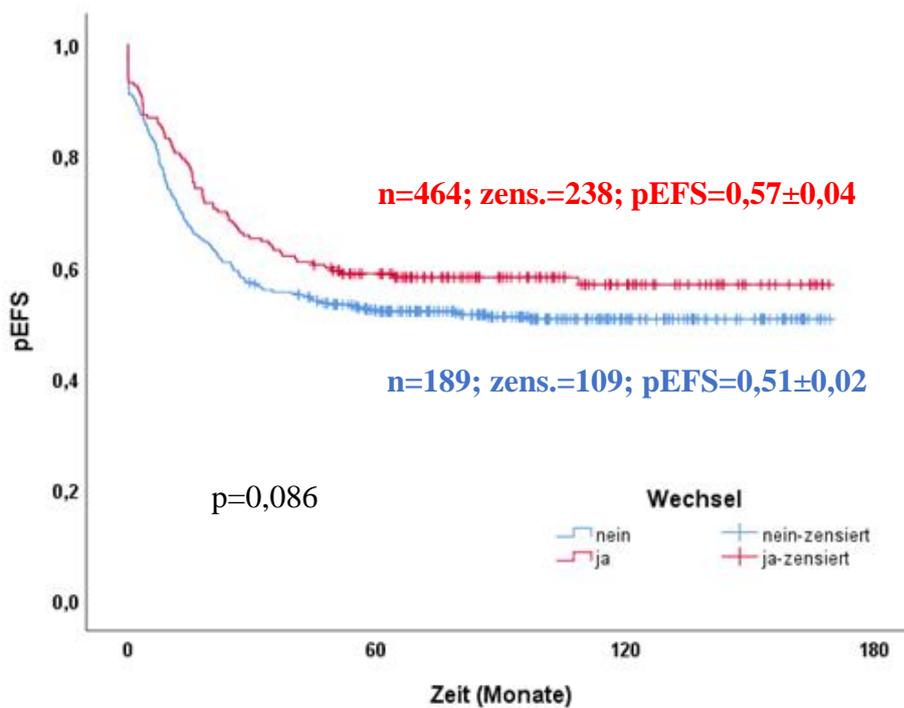


Abbildung 24: pEFS in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginasetherapie

Für die Gesamtüberleben (pOS) zeigte sich ein statistisch signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient*innen, bei denen ein Wechsel der Asparaginaseart notwendig war (5-Jahres-pOS $0,72 \pm 0,03$ vs. $0,59 \pm 0,02$, $p=0,003$) (Abbildung 25).

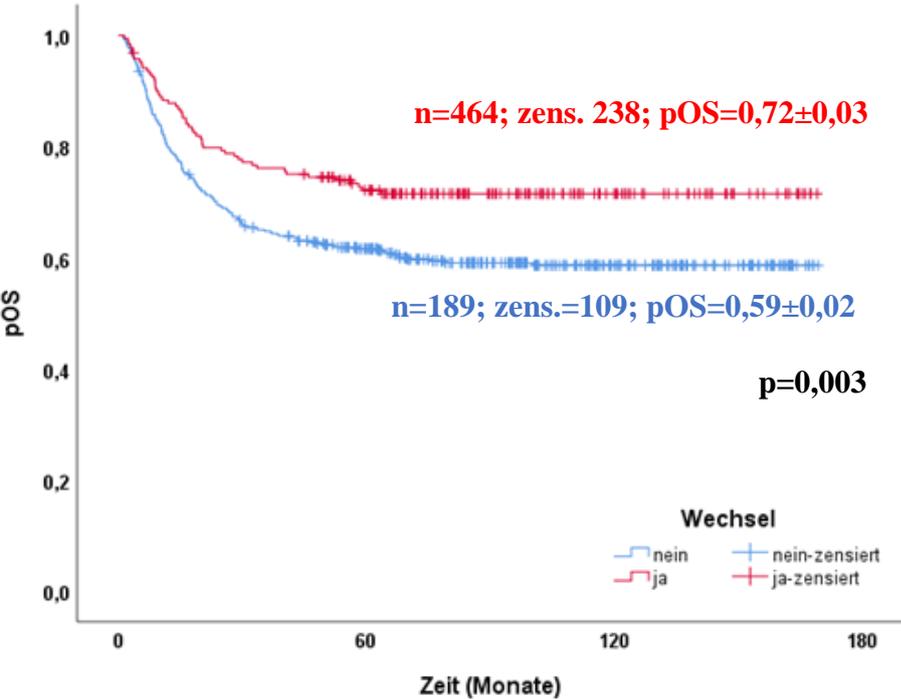


Abbildung 25: pOS in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginaseart

4.3.3 pEFS / pOS: Wechsel der Asparaginaseart nach Strategiegruppen

Für die genauere Untersuchung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit folgt nun die Betrachtung des Wechsels der Asparaginaseart in den einzelnen Strategiegruppen. Abbildung 26 zeigt das ereignisfreie Überleben in den Strategiegruppen je nach Wechsel/kein Wechsel der Asparaginaseart. Für keine der Strategiegruppen konnte ein signifikanter Unterschied des pEFS festgestellt werden. In der größten Gruppe S2 zeigte sich jedoch der Trend der Gesamtgruppe zum besseren pEFS für Patient*innen mit Wechsel der Asparaginaseart (5-Jahres-pEFS: $0,70 \pm 0,04$ vs. $0,60 \pm 0,03$; $p=0,054$).

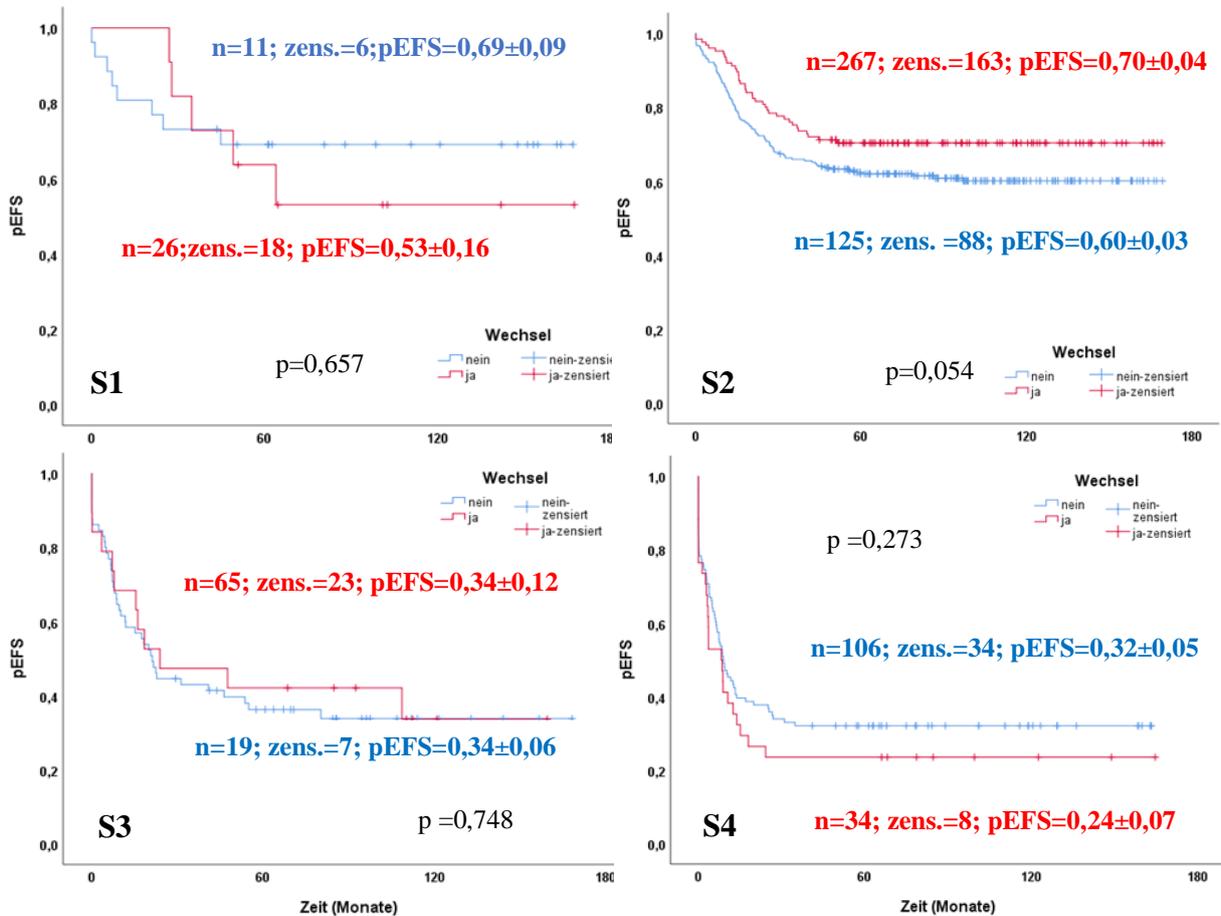


Abbildung 26: pEFS der Strategiegruppen in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginasetherapie

Bezüglich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (pOS) zeigte sich wiederum in der größten Strategiegruppe (S2) ein ähnliches Ergebnis wie in der Gesamtgruppe (Abbildung 27). Bei Patient*innen mit Wechsel der Asparaginaseart wurde ein signifikant besseres pOS festgestellt ($0,83\pm 0,08$ vs. $0,67\pm 0,03$, $p=0,002$). Für die S1-Strategiegruppe fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patient*innengruppe ohne Wechsel, allerdings ist diese Subgruppe sehr klein ($n=11$).

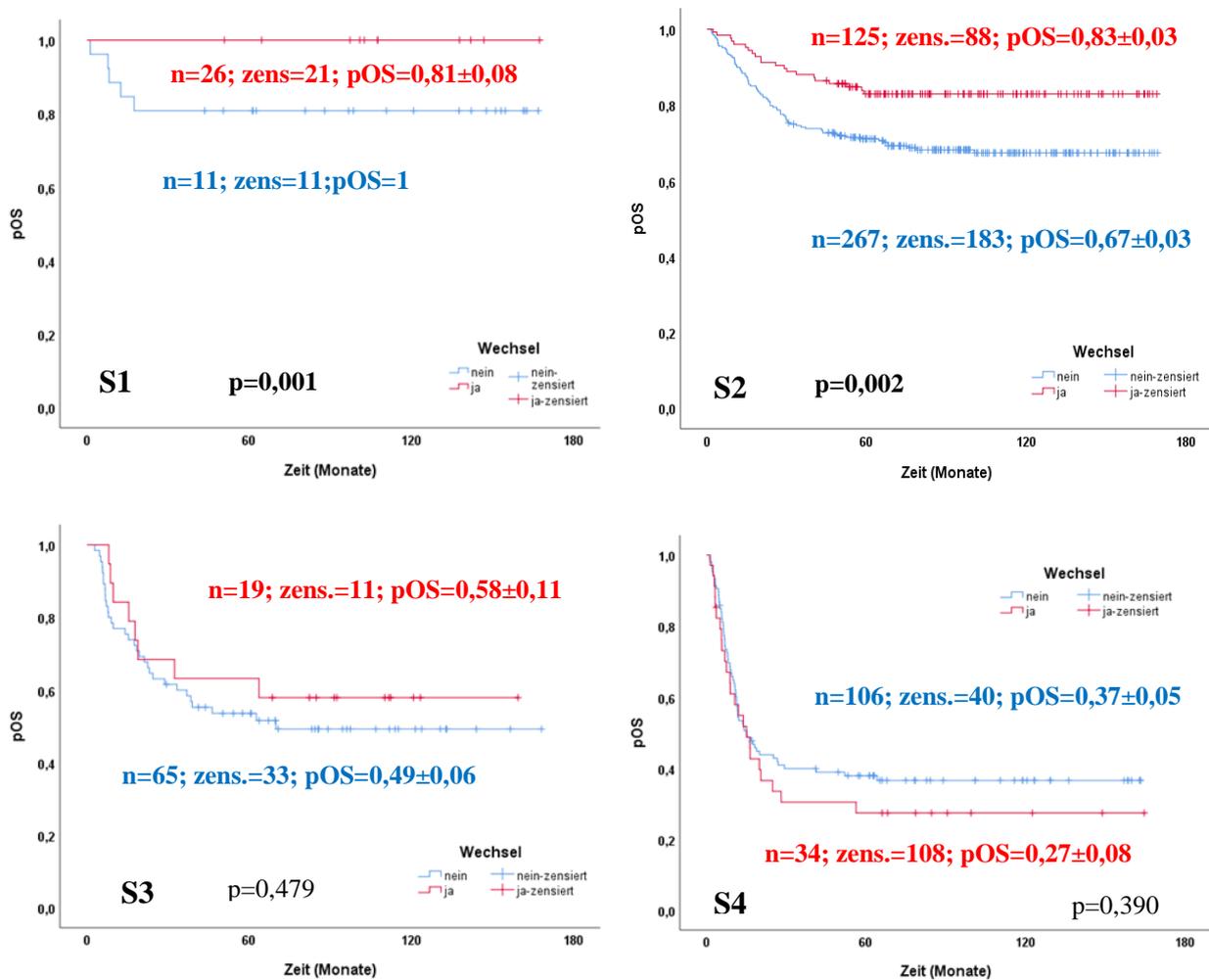


Abbildung 27: pOS der Strategiegruppen in Abhängigkeit vom Wechsel der Asparaginasetherapie

4.4 Abbruch der Asparaginasetherapie

Die zweite Kernfrage dieser Arbeit zielt auf den Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Asparaginasetherapie auf das Überleben der Patient*innen. Im folgenden Kapitel wurden die Patient*innen danach unterschieden, ob ihre Asparaginasetherapie vorzeitig abgebrochen werden musste (häufig aufgrund allergischer Reaktionen auf Erwinia-Asparaginase, für die kein weiteres Ersatzpräparat zur Verfügung stand) oder komplett nach den Vorgaben des Therapieprotokolls erfolgte.

4.4.1 Patient*innencharakteristika

Bei 120 der 773 Patient*innen*innen musste im Verlauf der Rezidivtherapie die Therapie mit Asparaginase vorzeitig abgebrochen werden, 653 Patient*innen erhielten eine nach Vorgaben des Therapieprotokolls komplette Asparaginasetherapie. In der Gruppe mit Abbruch der Asparaginase zeigten sich etwas weniger männliche Patienten als in der Gruppe mit kompletter Asparaginasetherapie (53.3% vs. 63%, $p=0,043$) (Tabelle 7). Alle anderen Patient*innencharakteristika (Alter, Rezidivzeitpunkt/-lokalisation, Strategiegruppe, Immunphänotyp, Stammzelltransplantation, Folgeereignisse, Tod) fanden sich nicht signifikant unterschiedlich verteilt in beiden Gruppen.

Tabelle 7: Patient*innencharakteristika: komplette Asparaginasegabe und Abbruch

Patient*innencharakteristika (n=773)	Abbruch (n=120) Anzahl, Prozent	Kein Abbruch (n=653) Anzahl, Prozent	p
Geschlecht			0,043
• männlich	64 (53,3%)	412 (63%)	
• weiblich	56 (46,7%)	241 (37%)	
Alter (Median; Range)	9,0; 21	8,0; 25	0,126
• ≤ 10 Jahre	68 (56,7%)	418 (64%)	
• > 10 Jahre	52 (43,3%)	235 (36%)	
Rezidivzeitpunkt			0,119
• sehr früh	20 (16,7%)	143 (22%)	
• früh	29 (24,2%)	190 (29%)	
• spät	71 (59,1%)	320 (49%)	
Rezidivlokalisierung			0,461
• KM isoliert	81 (67,5%)	408 (62%)	
• KM kombiniert	18 (15%)	128 (20%)	
• Isoliert extramedullär	21 (17,5%)	117 (18%)	
Strategiegruppe			0,124
• S1	3 (2,5%)	37 (6%)	
• S2	85 (70,8%)	392 (60%)	
• S3	11 (9,2%)	84 (13%)	
• S4	21 (17,5%)	140 (21%)	
Immunphänotyp			0,946
• pB-ALL	95 (79,2%)	518 (79,3%)	
• T-ALL	14 (11,7%)	78 (12%)	
• Keine Angabe	11 (9,1%)	57 (8,7%)	

Allogene Stammzelltransplantation			0,599
• nein	57 (47,5%)	278 (42,6%)	
• ja	62 (51,7%)	370 (56,7%)	
• Keine Angabe	1 (0,8%)	5 (0,7%)	
Folgeereignisse			0,246
• nein	51 (42,5%)	347 (53,1%)	
• Folge rezidiv	38 (31,7%)	187 (28,6%)	
• Non-Response	14 (11,7%)	55 (8,4%)	
• Zweitmalignom	4 (3,3%)	11 (1,7% ⁰)	
• Tod in CR (Therapietod)	8 (6,7%)	41 (6,3%)	
• Tod ohne CR (Induktionstod)	4 (3,3%)	7 (1,1%)	
• Tod unbekannter Ursache	0 (0,0%)	1 (0,2%)	
• lost to follow-up	1 (0,8%)	4 (0,6%)	
Tod			0,232
• nein	69 (57,5%)	413 (63,2%)	
• ja	51 (42,5%)	240 (36,8%)	
• nach Folge rezidiv	28 (54,9%)	143 (59,6%)	
• nach Non-Response	10 (19,6%)	45 (18,7%)	
• nach Zweitmalignom	1 (2%)	3 (1,3%)	
• Tod in CR (Therapietod)	8 (15,7%)	41 (17,1%)	
• Tod ohne CR (Induktionstod)	4 (7,8%)	7 (2,9%)	
• Tod unbekannter Ursache	0 (0%)	1 (0,4%)	

4.4.2 pEFS / pOS in Abhängigkeit vom vorzeitigen Abbruch der Asparaginasetherapie

Patient*innen, bei denen ein vorzeitiger Abbruch der Asparaginasetherapie notwendig war, zeigten ein schlechteres pEFS als Patient*innen mit kompletter Asparaginasetherapie ($0,42 \pm 0,05$ vs. $0,52 \pm 0,02$, $p=0,066$), der Unterschied war aber nicht signifikant (Abbildung 28).

Dieser Unterschied war als Trend auch in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit darstellbar ($0,56 \pm 0,05$ vs. $0,62 \pm 0,02$, $p=0,317$) (Abbildung 29).

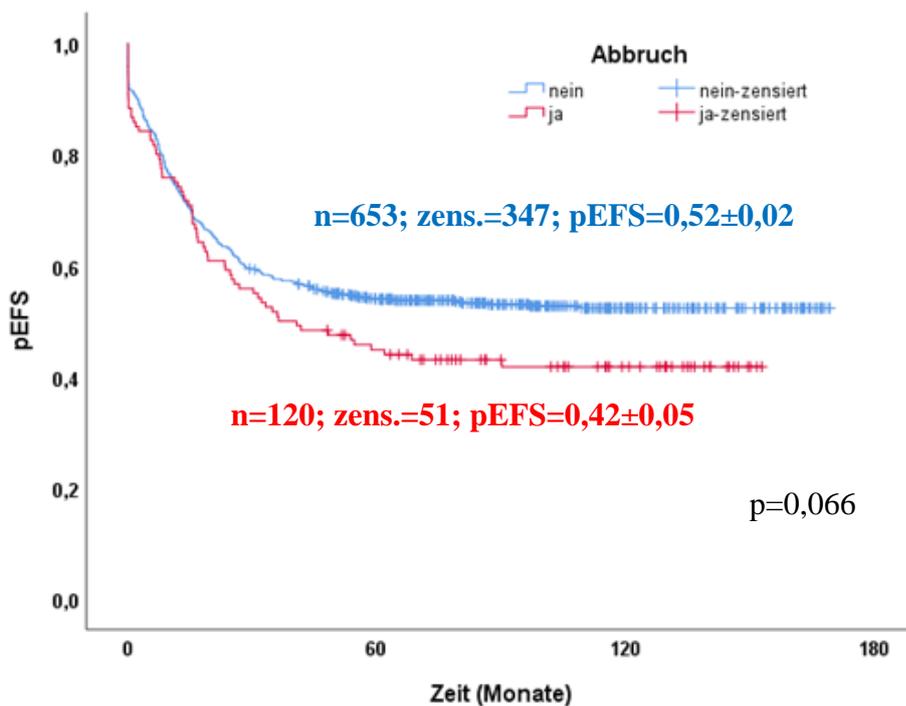


Abbildung 28: pEFS mit Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

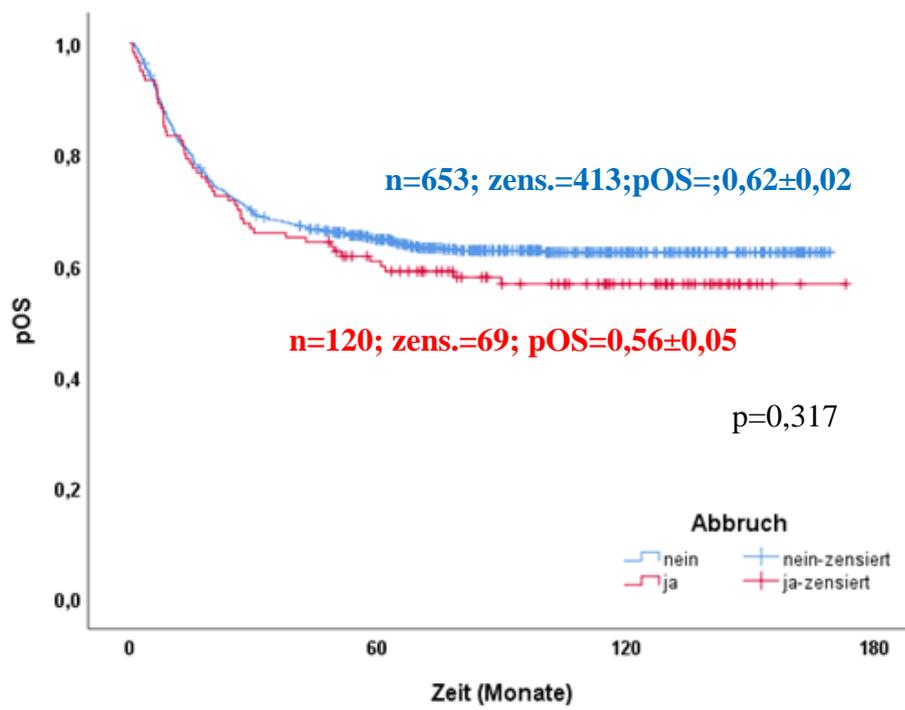


Abbildung 29: pOS mit Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

4.4.3 pEFS / pOS der Strategiegruppen in Abhängigkeit vom vorzeitigen Abbruch der Asparaginasetherapie

Im Folgenden erfolgt die Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Strategiegruppen in Abhängigkeit des Abbruchs der Asparaginasetherapie. In Strategiegruppe 1 und Strategiegruppe 4 wurde kein signifikanter Unterschied des pEFS ermittelt. Die Patient*innen in Strategiegruppe 2, die die Asparaginasetherapie abbrechen mussten, zeigten ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben (5- Jahres pEFS: $0,50 \pm 0,06$) gegenüber denen mit kompletter Asparaginasetherapie (5- Jahres pEFS: $0,63 \pm 0,03$, $p=0,039$). Auch in Strategiegruppe 3 zeigte sich ein schlechteres pEFS bei Patient*innen, bei denen der Asparaginasetherapie abgebrochen werden musste (5- Jahres pEFS: $0,09 \pm 0,09$), gegenüber denen mit vollständiger Asparaginasetherapie (5- Jahres pEFS: $0,33 \pm 0,06$, $p=0,015$).

Bezüglich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (pOS) zeigte sich lediglich in Strategiegruppe 3 ein signifikanter Unterschied. Die Patient*innen, bei denen ein Abbruch der Asparaginasetherapie notwendig war, zeigten eine 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von $0,27 \pm 0,13$. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit derer mit kompletter Asparaginasetherapie betrug $0,51 \pm 0,06$ ($p=0,047$). Die Vergleichbarkeit beider Gruppen ist aufgrund unterschiedlicher Gruppengröße eingeschränkt.

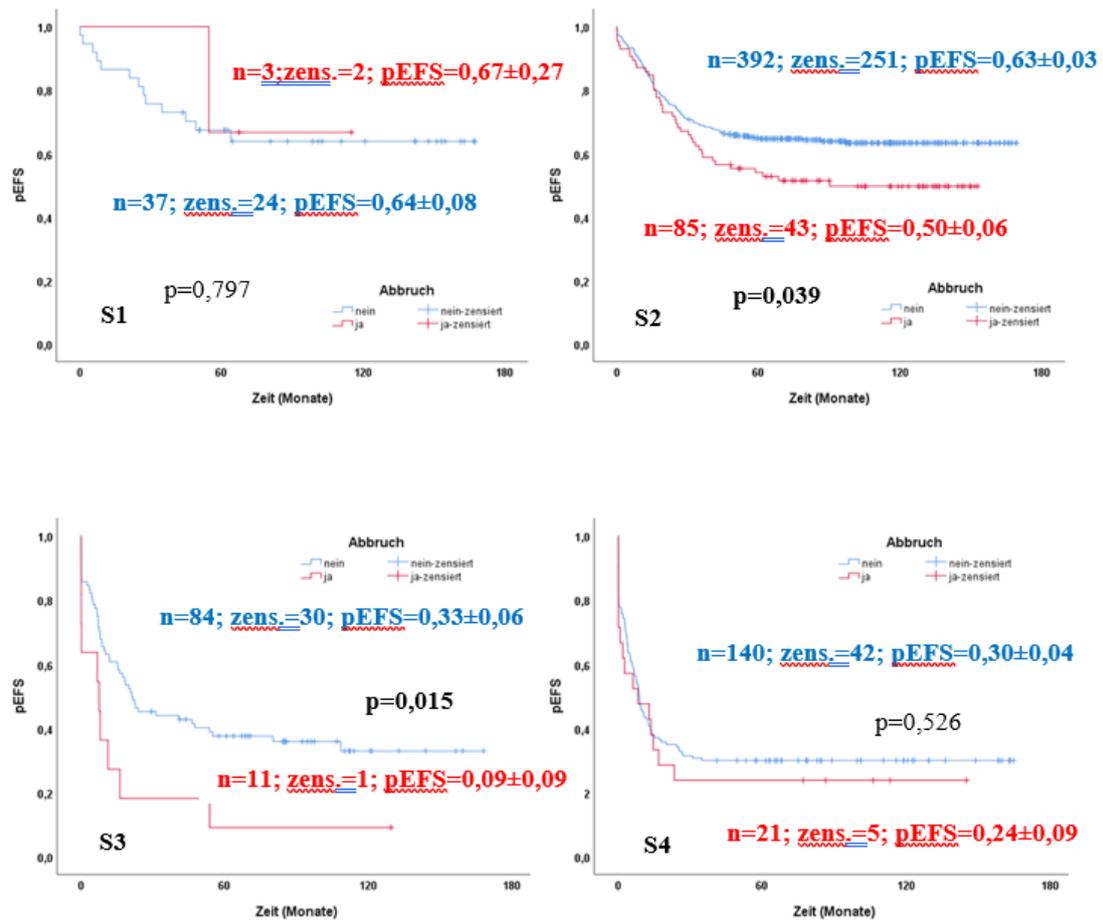


Abbildung 30: pEFS der Strategieguppen mit dem Faktor Abbruch vs. kein Abbruch der Asparaginasetherapie

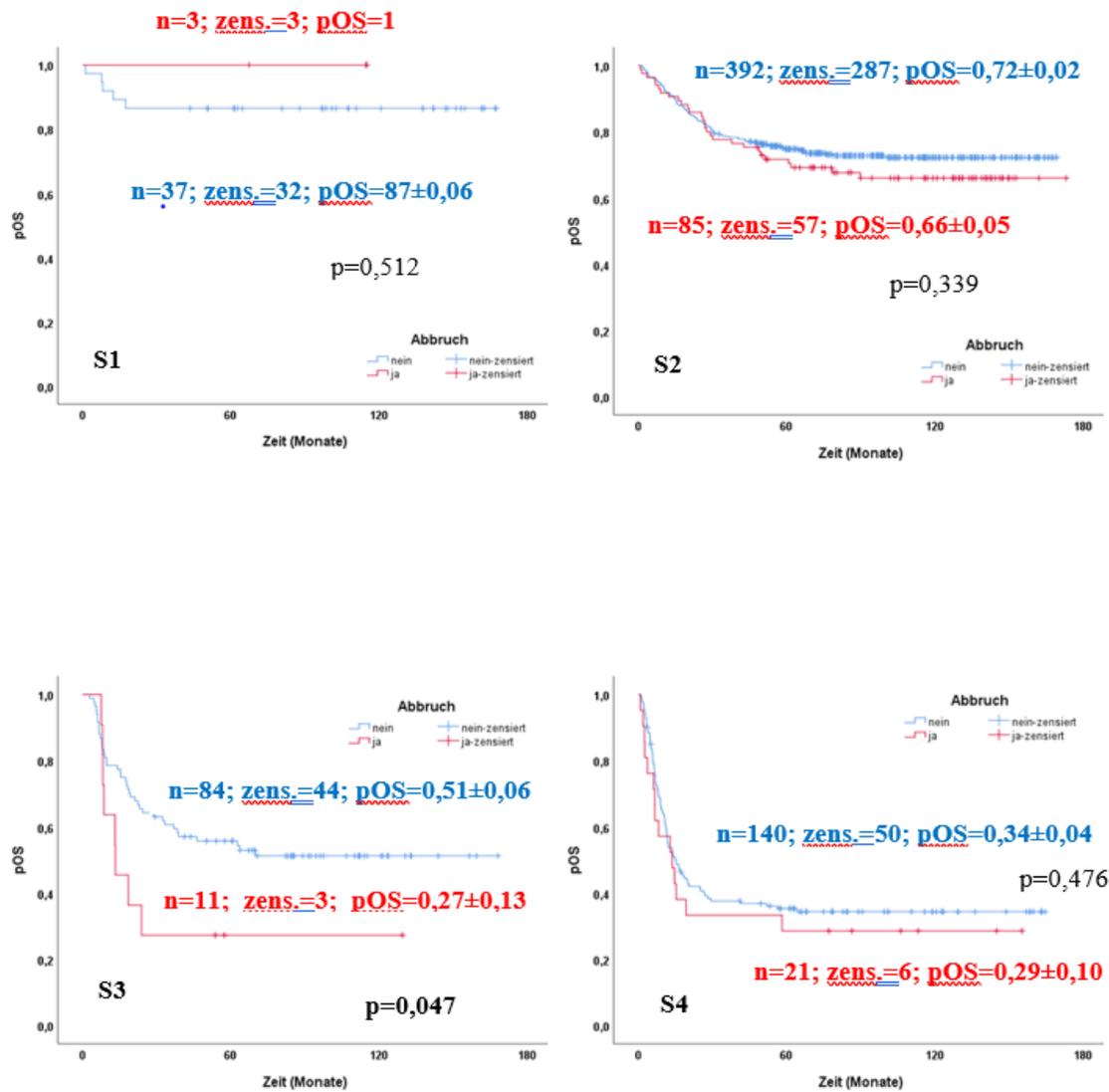


Abbildung 31: pOS der Strategieguppen mit dem Faktor Abbruch vs. kein Abbruch der Asparaginasetherapie

4.4.4 pEFS / pOS in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung

Des Weiteren erfolgte die Untersuchung des Effektes eines vorzeitigen Abbruchs der Asparaginasetherapie auf das Überleben abhängig vom Rezidivzeitpunkt und der Rezidivlokalisierung.

Von 489 Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv mussten 81 Patient*innen die Asparaginasetherapie frühzeitig abbrechen, 52 von ihnen hatten ein Folgeereignis. In der Gruppe der 408 Patient*innen mit kompletter Asparaginasegabe gab es 195 Folgeereignisse. Bei Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv (Abbildung 32) zeigte der Abbruch der Asparaginasetherapie einen stärkeren Effekt auf die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit als bei Patient*innen mit kombinierten oder extramedullären Rezidiv (Abbildungen 34+36). Das 5-Jahres-pEFS der Patient*innen mit Abbruch der Asparaginasetherapie und isoliertem KM-Rezidiv war signifikant niedriger als das pEFS der Patient*innen mit kompletter Asparaginasetherapie ($0,35 \pm 0,05$ vs. $0,51 \pm 0,03$, $p=0,019$). Ein signifikanter Unterschied bezüglich 5-Jahres-pOS in dieser Patient*innengruppe fand sich jedoch nicht (Abbildung 33).

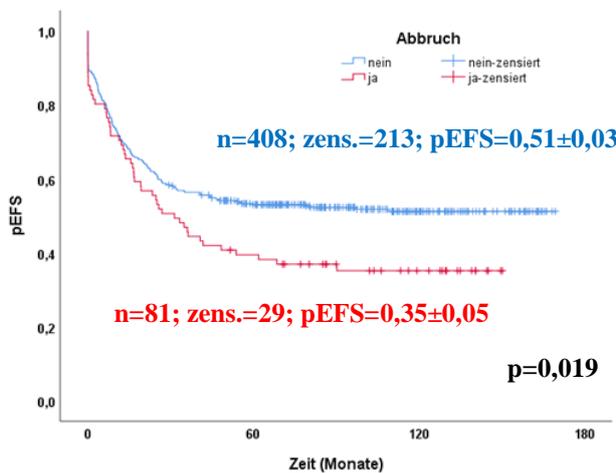


Abbildung 32: pEFS der Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

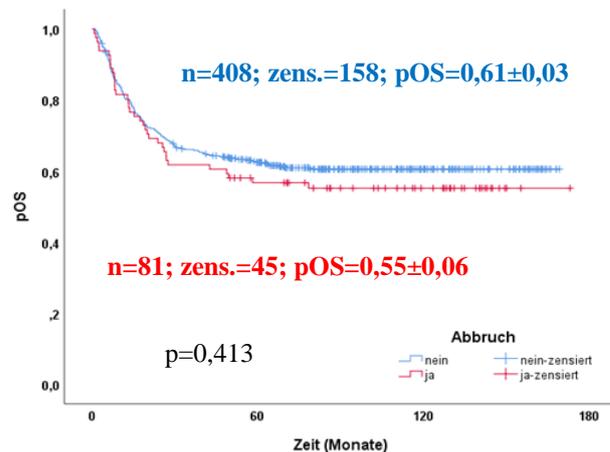


Abbildung 33: pOS der Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

Die Gruppe mit kombinierten KM-Rezidiven umfasst 128 Patient*innen, 18 von ihnen brachen die Asparaginasetherapie ab. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-pEFS ($0,49 \pm 0,12$ vs. $0,53 \pm 0,04$, $p=0,687$) oder 5-Jahres-pOS ($0,46 \pm 0,13$ vs. $0,61 \pm 0,04$, $p=0,319$) (Abbildungen 34+35).

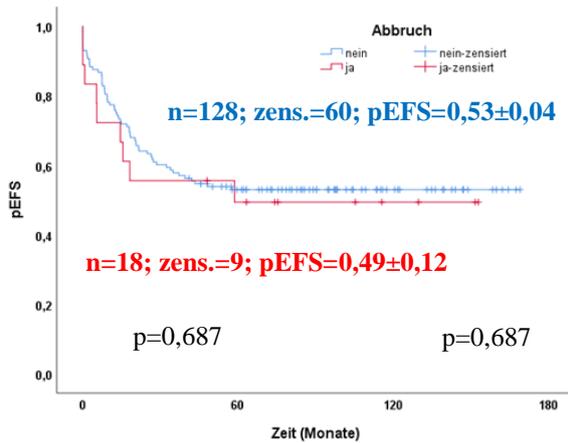


Abbildung 34: pEFS der Patient*innen mit kombiniertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

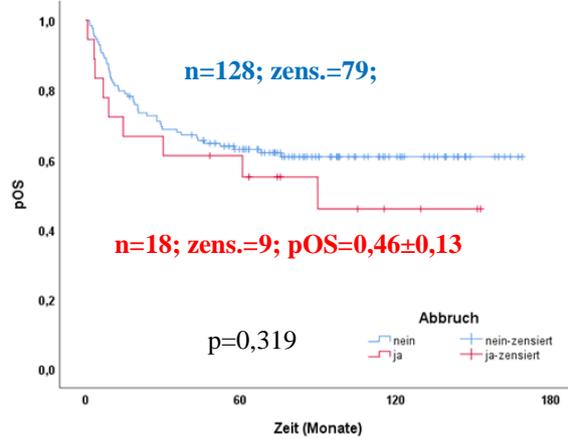


Abbildung 35: pOS der Patient*innen mit kombiniertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

In dem Patient*innenkollektiv fanden sich 138 Patient*innen mit isoliertem extramedullärem ALL-Rezidiv. Innerhalb dieser Gruppe musste 21 Patient*innen die Asparaginasegabe frühzeitig abbrechen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-pEFS ($0,62 \pm 0,11$ vs. $0,56 \pm 0,05$, $p=0,476$) oder 5-Jahres-pOS ($0,71 \pm 0,10$ vs. $0,70 \pm 0,04$, $p=0,857$) (Abbildungen 36+37).

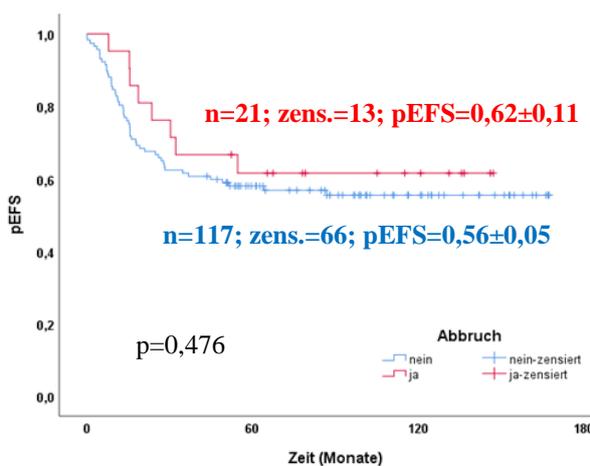


Abbildung 36: pEFS der Patient*innen mit extramedullärem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

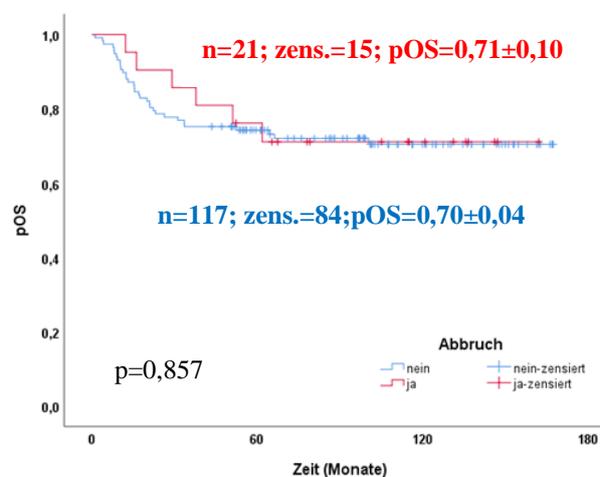


Abbildung 37: pOS der Patient*innen mit extramedullärem Rezidiv mit Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

4.4.5 pEFS / OS in Abhängigkeit vom Rezidivzeitpunkt

Im folgenden Kapitel wird der Einfluss der kompletten bzw. inkompletten Asparaginasegabe auf die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit und das pOS zu den unterschiedlichen Rezidivzeitpunkten untersucht.

In der Gruppe der 163 Patient*innen mit sehr frühem Rezidiv fanden sich 20 Patient*innen mit vorzeitigem Abbruch der Asparaginasetherapie, bei 14 dieser 20 Patient*innen kam es zu einem Folgeereignis. In der Gruppe der 143 Patient*innen mit kompletter Asparaginasegabe wurden 101 Folgeereignisse dokumentiert. Bei sehr frühem ALL-Rezidiv fand sich kein Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der Asparaginasetherapie auf das 5-Jahres-pEFS ($0,30 \pm 0,10$ vs. $0,29 \pm 0,04$, $p=0,775$) oder 5-Jahres-pOS ($0,34 \pm 0,11$ vs. $0,35 \pm 0,04$, $p=0,797$) (Abbildungen 38+39).

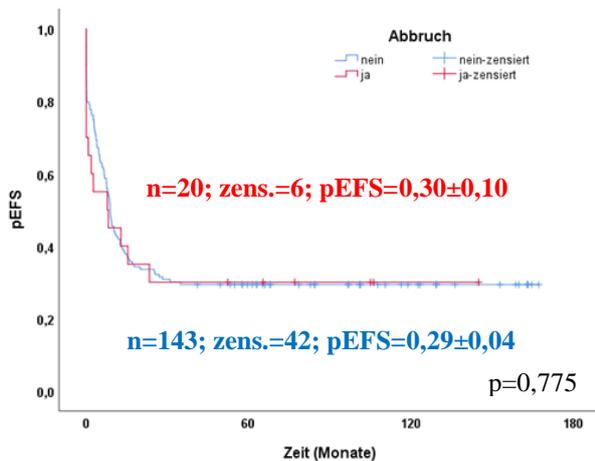


Abbildung 38: pEFS der Patient*innen mit sehr frühem Rezidiv Abbruch der Asparaginasetherapie

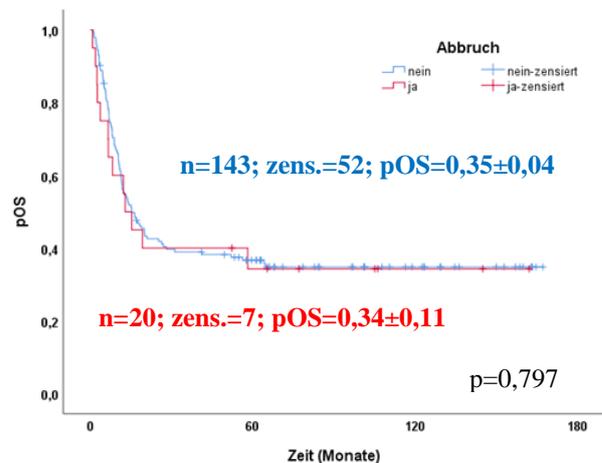


Abbildung 39: pOS der Patient*innen mit sehr frühem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

Abbildung 40 zeigt das pEFS der Patient*innen mit frühem Rezidiv. Von den 219 Patient*innen mussten 29 die Asparaginasetherapie frühzeitig abbrechen, 17 von ihnen hatten ein Folgeereignis, ihr pEFS betrug $0,41 \pm 0,09$. 190 Patient*innen erhielten die kontinuierliche Asparaginasetherapie, 104 von ihnen hatten ein Folgeereignis. Das pEFS der Patient*innen mit kompletter Asparaginasegabe entsprach $0,43 \pm 0,04$. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,654$). In Abbildung 41 ist die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit frühen Rezidiven dargestellt. Bei 15 der 29 Patient*innen ohne vollständige Asparaginasetherapie kommt es während des Beobachtungszeitraums zum Tod, bei vollständiger Gabe starben 79 der 190

Patient*innen. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit inkompletter Asparaginasetherapie lag bei $0,47 \pm 0,10$, dass der Patient*innen mit vollständiger Asparaginasebehandlung bei $0,57 \pm 0,04$ und war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,338$).

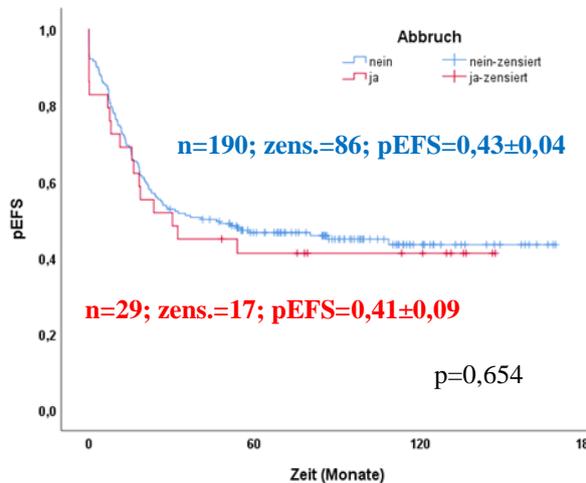


Abbildung 40: pEFS der Patient*innen mit frühem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

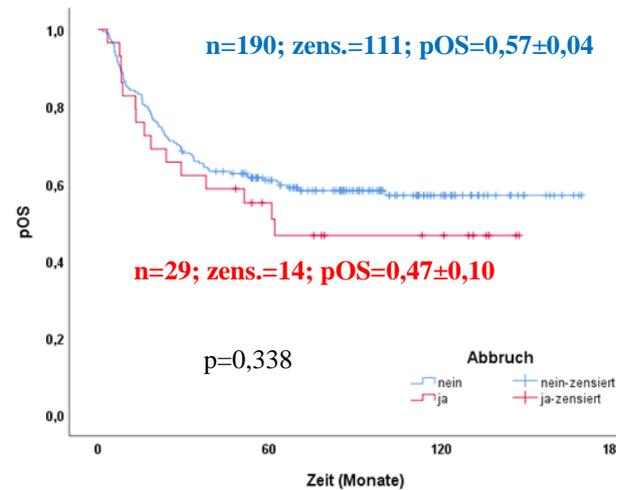


Abbildung 41: pOS der Patient*innen mit frühem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

Die größte Subgruppe bilden die 391 Patient*innen mit spätem ALL-Rezidiv. Bei ihnen zeigte der Abbruch der Asparaginasetherapie einen negativen Effekt auf die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit. 38 der 71 Patient*innen mit vorzeitigem Abbruch der Asparaginasetherapie erlitten ein Folgeereignis. Bei 101 von 320 Patient*innen mit kompletter Asparaginasetherapie trat ein Folgeereignis auf. Das 5-Jahres-pEFS der Patient*innen, bei denen der Abbruch der Asparaginasetherapie notwendig war, war signifikant schlechter als bei den Patient*innen mit kompletter Asparaginasetherapie ($0,46 \pm 0,06$ vs. $0,68 \pm 0,03$, $p=0,001$) (Abbildung 42). Ein ähnlicher, jedoch nicht signifikanter Trend fand sich auch bei der 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit $0,67 \pm 0,06$ vs. $0,78 \pm 0,02$, $p=0,072$) (Abbildung 43).

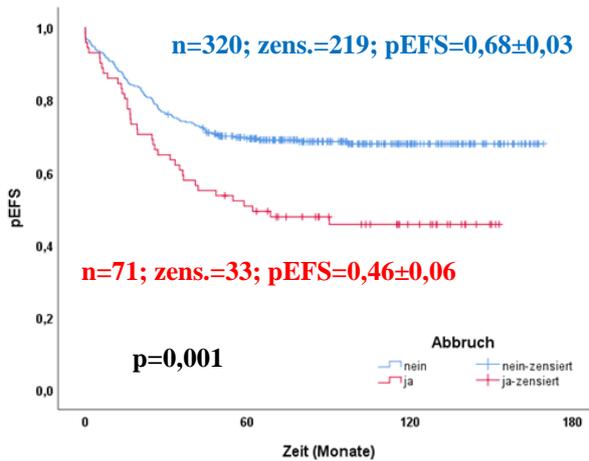


Abbildung 42: pEFS der Patient*innen mit spätem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

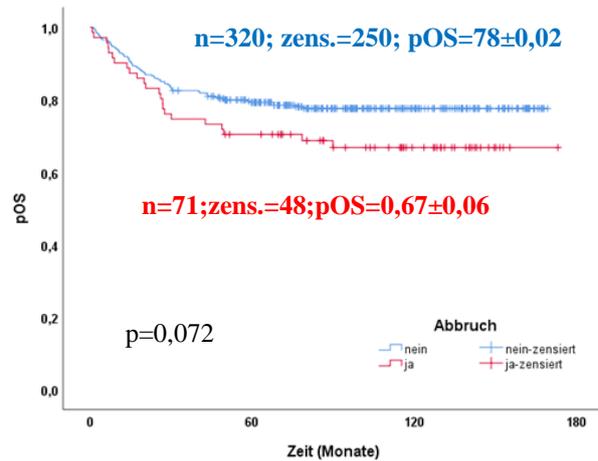


Abbildung 43: pOS der Patient*innen mit spätem Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

4.4.6 Einfluss des Rezidivzeitpunktes bei isoliertem Knochenmarkrezidiv

Wie in 4.4.5 und 4.4.4 beschrieben, scheint eine komplette Asparaginasetherapie bei Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv und bei Patient*innen mit spätem Rezidiv eine besondere Bedeutung für die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit zu haben. Um diese These genauer zu prüfen, folgt in diesem Kapitel die Untersuchung des Einflusses eines vorzeitigen Abbruchs der Asparaginasetherapie bei Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv zu den unterschiedlichen Rezidivzeitpunkten.

Insgesamt trat bei 489 Patient*innen ein isoliertes Knochenmarkrezidiv auf, bei 110 davon als sehr frühes Rezidiv. Von diesen 110 Patient*innen mussten 13 die Asparaginasetherapie vorzeitig abbrechen, 97 Patient*innen erhielten die komplette protokollgerechte Asparaginasetherapie. Bei der 13 Patient*innen mit vorzeitigem Abbruch der Asparaginasetherapie und 70 Patient*innen mit vollständiger Asparaginasetherapie traten Folgeereignisse auf. Weder das entsprechende 5-Jahres-pEFS (0,23±0,12 vs. 0,28±0,17, p=0,484) noch das 5-Jahres-pOS (0,23±0,12 vs. 0,31±0,05, p=0,531) zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich (Abbildungen 44+45)

In der Gruppe der 100 Patient*innen mit frühem isoliertem KM-Rezidiv, fand sich ein Abbruch der Asparaginasetherapie bei 12 Patient*innen, 10 von diesen erlitten ein Folgeereignis. Bei 56 der 88 Patient*innen mit kompletter Asparaginasetherapie traten Folgeereignisse auf. Es fand sich ein nicht signifikanter Trend zu einer besseren 5-Jahres-pEFS bei Patient*innen mit frühem, isoliertem KM-Rezidiv und kompletter Asparaginasetherapie (0,17±0,11 vs. 0,34±0,06, p=0,064) (Ein ähnlicher Trend wurde bezüglich des 5-Jahres-pOS festgestellt (0,33±0,14 vs.

0,51±0,06, p=0,113) (Abbildungen 46+47). Bei den 279 Patient*innen mit späten isolierten KM-Rezidiven hatte ein vorzeitiger Abbruch der Asparaginasetherapie den deutlichsten Effekt auf das ereignisfreie Überleben. 56 Patient*innen erhielten in dieser Gruppe keine komplette Asparaginasetherapie, bei 32 dieser Patient*innen kam es zu einem Folgeereignis. Bei 69 der 223 Patient*innen mit vollständiger Asparaginasetherapie trat ein Folgeereignis auf. Es fand sich eine signifikant höheres 5-Jahres-pEFS für Patient*innen mit spätem isolierten KM-Rezidiv und kompletter Asparaginasetherapie (0,42±0,07 vs. 0,68±0,03, p=0,001) (Abbildung 48).

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv zeigt im Vergleich zum pEFS der gleichen Gruppe einen weniger deutlichen Unterschied (0,68±0,06 vs. 0,77±0,03, p=0,174) (Abbildung 49).

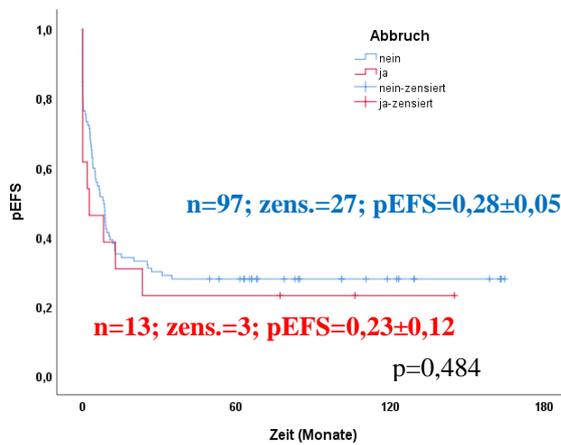


Abbildung 44: pEFS der Patient*innen mit sehr frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

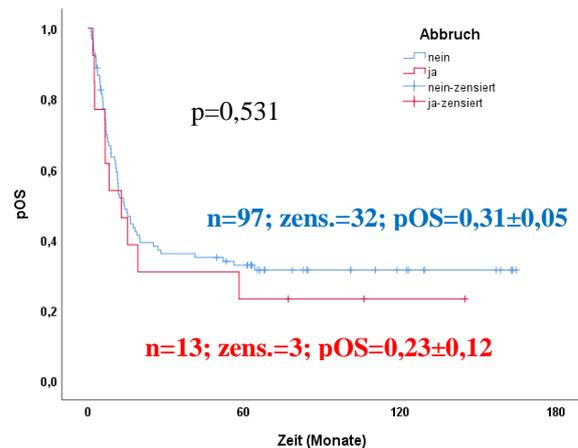


Abbildung 45: pOS der Patient*innen mit sehr frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

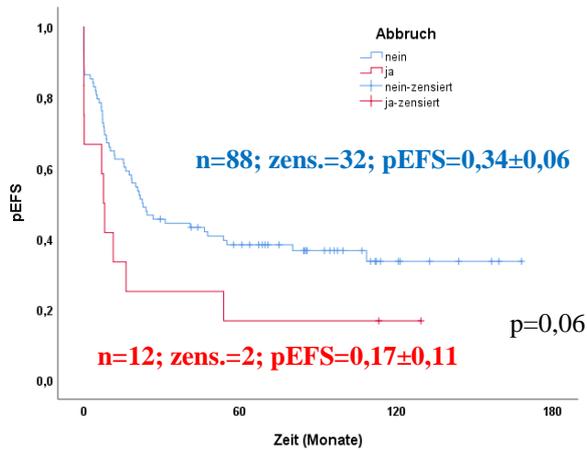


Abbildung 46: pEFS Überleben der Patient*innen mit frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

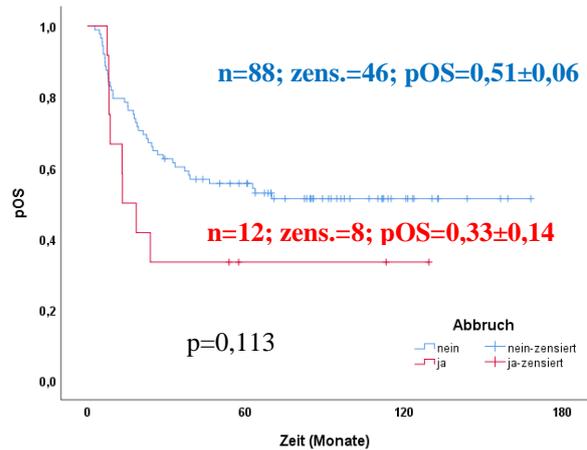


Abbildung 47: pOS der Patient*innen mit frühem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

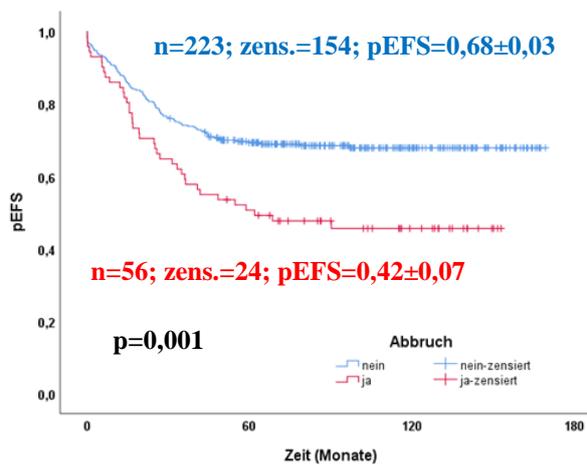


Abbildung 48: pEFS der Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

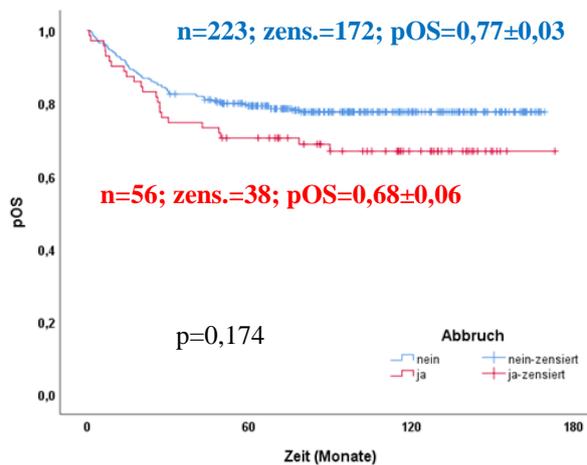


Abbildung 49: pOS der Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

4.4.7 Einfluss des Geschlechtes bei spätem isoliertem Knochenmarkrezidiv

Es wurde in den vorangegangenen Analysen deutlich, dass Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv besonders von einer vollständigen Asparaginasebehandlung profitieren. Daher wurde diese Gruppe von Patient*innen noch einmal genauer, nach dem Geschlecht aufgeteilt, analysiert.

Von den 279 Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv sind 153 männlich, bei 27 dieser Patient*innen musste die Asparaginasetherapie vorzeitig abgebrochen werden. Die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Jungen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv war bei vorzeitigem Abbruch deutlich schlechter als nach kompletter Asparaginasetherapie ($0,31 \pm 0,09$ vs. $0,69 \pm 0,04$, $p=0,001$) (Abbildung 50).

Von den 126 Mädchen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv erhielten 29 nur eine inkomplette Asparaginasetherapie. Auch bei der Gruppe der Mädchen fand sich ein, wenn allerdings nicht signifikantes, schlechteres 5-Jahres-pEFS nach inkompletter Asparaginasetherapie ($0,52 \pm 0,09$ vs. $0,68 \pm 0,05$, $p=0,089$) (Abbildung 53).

Ein vorzeitiger Abbruch der Asparaginasetherapie bei Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv scheint also bei Jungen von größerer Bedeutung für die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit zu sein als bei Mädchen.

Der Einfluss des Geschlechtes auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in dieser Gruppe zeigte sich dagegen sowohl bei Jungen ($0,63 \pm 0,09$ vs. $0,78 \pm 0,04$, $p=0,087$) als auch bei Mädchen ($0,72 \pm 0,09$ vs. $0,74 \pm 0,05$, $p=0,839$) (Abbildungen 51+53) weniger deutlich und war nicht signifikant.

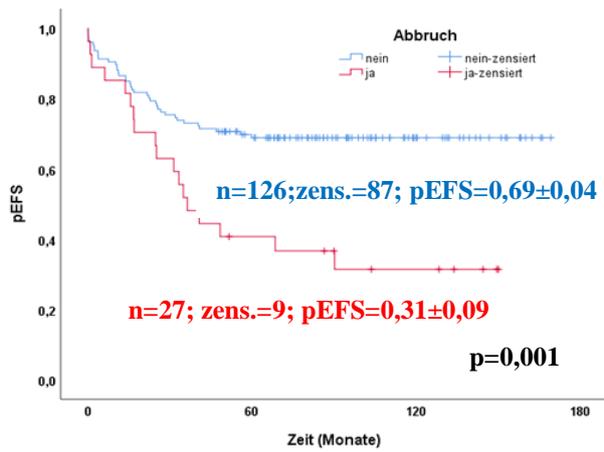


Abbildung 50: pEFS der männlichen Patienten mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

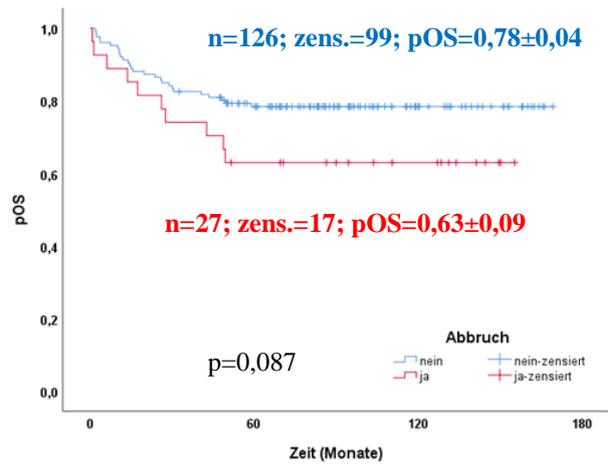


Abbildung 51: pOS der männlichen Patienten mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

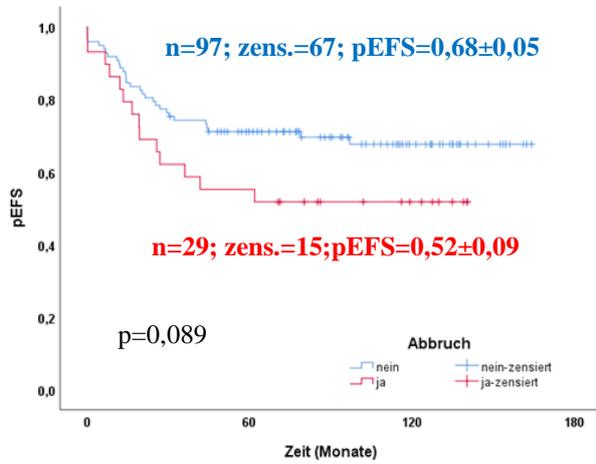


Abbildung 52: pEFS der weiblichen Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

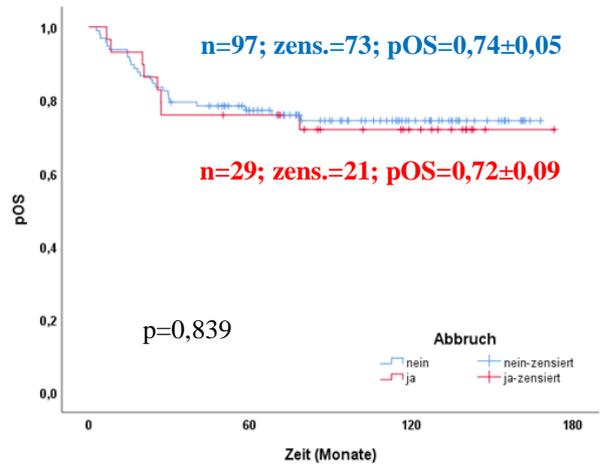


Abbildung 53: pEFS der weiblichen Patient*innen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv mit dem Faktor Abbruch der Asparaginasetherapie

4.5 Cox-Regressionsanalyse

Um die Arbeitshypothese zu prüfen, dass der Abbruch der Asparaginasetherapie ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Folgeereignissen bei pädiatrischen Patient*innen mit ALL ist, werden im folgenden Kapitel die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse dargestellt. Hier wurden die Parameter Geschlecht, Rezidivlokalisierung, Rezidivzeitpunkt, Alter und Immunphänotyp zusammen mit dem Abbruch, sowie dem Wechsel der Asparaginase als Co-Variablen geprüft. Die Referenzkategorie wurde bei Rezidivzeitpunkt auf spät, bei Rezidivort auf isoliert extramedullär, bei Geschlecht auf weiblich, bei Alter auf unter 10 Jahre, Immunphänotyp auf keine T-ALL, Asparaginasetherapie auf komplett und bei Wechsel der Asparaginaseart auf keinen Wechsel festgesetzt. Da bei 68 Patient*innen die Angabe zum Immunphänotyp fehlten, wurden diese aus der Berechnung ausgeschlossen. Der Abbruch der Therapie mit Asparaginase zeigte ein erhöhtes Risiko für Folgeereignisse (HR= 1,5, 95%-KI= 1,1-1,9, $p=0,008$). Des Weiteren ergaben Rezidivzeitpunkt (sehr früh: HR=3,7, 95%-KI= 2,7-4,8, $p<0,001$, früh: HR=2,3, 95%-KI= 1,8-3,0, $p<0,001$), Rezidivlokalisierung (KM-isoliert, HR= 1,8, 95%-KI=1,2-2,5, $p<0,001$, KM-kombiniert: HR=1,7, 95%-KI= 1,2-2,4, $p=0,006$) und Immunphänotyp (T-ALL: HR=1,9, 95%-KI=1,4-2,6, $p=0,002$) ein erhöhtes Risiko, nicht jedoch das Alter, der Wechsel der Asparaginaseart und das Geschlecht. Auch in der Cox-Regressionsanalyse mit BIC-Optimierung wurde der vorzeitige Abbruch der Asparaginasetherapie als unabhängiger Prognosefaktor ermittelt (HR=1,4, 95%-KI=1,1-1,9, $p=0,007$).

Tabelle 8: Cox-Regressionsanalyse

Parameter		HR	95% KI	p
Rezidiv-Zeitpunkt	Spät (Ref)			
	Früh (2)	2,3	1,8-3,0	< 0,001
	sehr früh (3)	3,7	2,7-4,8	< 0,001
Rezidiv-Lokalisation	Isoliert Extramedullär (Ref)			
	KM kombiniert	1,7	1,2-2,4	0,006
	KM isoliert	1,8	1,3-2,5	< 0,001
Immunphänotyp	T-ALL	1,9	1,4-2,6	0,002
Alter	> 10Jahre	1,2	0,7-1,0	0,098
Geschlecht	männlich	0,9	0,7-1,2	0,490
Abbruch der Asparaginase	ja	1,5	1,1-1,9	0,008
Wechsel der Asparaginase	ja	1,1	0,9-1,4	0,354

4.6 Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängiger Variable Abbruch

Auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängiger Variable (Abbruch) wurde der vorzeitige Abbruch der Asparaginase mit einem erhöhten Risiko für ein Folgeereignis ermittelt (HR= 1,3, 95%-KI= 1,1-1,5, p=0,002). Es wurden die Parameter Geschlecht, Rezidivlokalisierung, Rezidivzeitpunkt, Alter und Immunphänotyp zusammen mit dem Abbruch der Asparaginase und Wechsel der Asparaginase als Co-Variablen geprüft. Die Referenzkategorie wurde bei Rezidivzeitpunkt auf spät, bei Rezidivort auf isoliert extramedullär, bei Geschlecht auf weiblich, bei Alter auf unter 10 Jahre, Immunphänotyp auf keine T-ALL und Asparaginasetherapie auf komplett, bei Wechsel der Asparaginaseart auf keinen Wechsel festgesetzt. Da bei 68 Patient*innen die Angabe zum Immunphänotyp fehlten, wurden diese aus der Berechnung ausgeschlossen. Zusätzlich fehlten bei acht Patient*innen die Angabe zum Zeitpunkt des Abbruchs, weswegen insgesamt 76 Patient*innen aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Der Rezidivzeitpunkt (früh: HR=2,3 95%-KI= 1,8-3,0, p=<0,001, sehr früh: HR=3,7 95%-KI= 2,8-5,0 p=<0,001), die Rezidivlokalisierung (KM-isoliert: HR=1,8 95%-KI= 1,3-2,5, p=<0,001, KM kombiniert: HR: 1,7 95%-KI= 1,2-2,5, p=0,001) und der Immunphänotyp (T-ALL: HR: 1,6, 95%-KI= 1,2-2,6, p=0,001) ergaben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für ein Folgeereignis. Der Wechsel der Asparaginase (p=0,328), das Alter (p=0,104) und das Geschlecht (p=0,515) wurden nicht als signifikante Risikofaktoren ermittelt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängiger Variable Abbruch der Asparaginasetherapie

Parameter		HR	95% KI	p
Rezidiv-Zeitpunkt	Spät (Ref)			
	Früh	2,3	1,8-3,0	<0,001
	Sehr früh	3,7	2,8-5,0	<0,001
Rezidiv-Lokalisation	Isoliert Extramedullär (Ref)			
	KM isoliert	1,8	1,3-2,5	<0,001
	KM kombiniert	1,7	1,2-2,5	0,001
Immunphänotyp	T- ALL	1,6	1,2-2,6	0,001
Alter	> 10Jahre	1,2	0,9-1,5	0,104
Geschlecht	männlich	0,9	0,7-1,2	0,515
Abbruch der Asparaginase	ja	1,3	1,1-1,5	0,002
Wechsel der Asparaginase	ja	1,1	0,9-1,4	0,339

5. Diskussion

Trotz reichlicher Evidenz über die Wirksamkeit der Asparaginase in der Erstlinientherapie der ALL im Kindes- und Jugendalter, fehlen Studien über die Bedeutung der Asparaginase in der Therapie des pädiatrischen ALL-Rezidivs. Aufgrund einer Rezidivrate zwischen 10-15% stellt die Therapieoptimierung bei ALL-Rezidiv ein klinisch sehr bedeutsames Forschungsfeld dar. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der tatsächlichen Asparaginasetherapie auf die ereignisfreie und Gesamtüberlebenschancen von pädiatrischen Rezidivpatient*innen zu prüfen. Hierzu wurde die Kohorte der Patient*innen der ALL-REZ BFM 2002, mit erstem Rezidiv der ALL, zu denen ausreichend Informationen über die Asparaginasetherapie vorlagen, retrospektiv analysiert. Zu diesem Zweck wurde eine Datenbank erstellt, die zum einen die Metadaten der ALL-REZ BFM 2002 Studie enthält, sowie die Daten über die verabreichte Asparaginase im Rahmen des Therapieprotokolls der Studie. Die Datenerhebung umfasst den Zeitraum von Beginn der Pilotstudie 01.01.2002 bis zu einer für die Arbeit finalen Erfassung des Patient*innenstatus (Recall) im März 2016. Asparaginase war Therapiebestandteil in jedem Therapieelement der ALL-REZ BFM 2002 Studie. Eine besondere Problematik bestand darin, dass oft Unverträglichkeiten, meist in Form allergischer Reaktionen, auftraten. Dadurch wurden ein Wechsel der Asparaginaseart oder gar der vorzeitige Abbruch der Asparaginasetherapie notwendig. Es standen drei verschiedene Asparaginasearten zur Verfügung. Als Standardtherapie wurde zunächst E. coli-Asparaginase mit einer Dosis von 10.000 U/m^2 , ab 2009 wegen besserer Verträglichkeit vermehrt PEG-Asparaginase ($1000 - 2500 \text{ U/m}^2$) eingesetzt. Bei wiederholter Unverträglichkeit wurde Erwinia-Asparaginase mit einer Dosis von 10.000 U/m^2 verwendet. Unsere Hauptfragen waren zum einen, ob die Art der Asparaginase einen Einfluss auf das *event-free-survival* (pEFS) bzw. auf das *overall-survival* (pOS) hat. Zum anderen, ob der vorzeitige Therapieabbruch der Asparaginase eine Rolle für das Outcome der Patient*innen spielt. Zur Analyse wurden entscheidende Variablen: „Wechsel“ sowie „Abbruch“ definiert und in Bezug auf pEFS und pOS univariat untersucht. Weiterführend wurden der Wechsel und Abbruch mit bekannten Prognosefaktoren: Rezidivzeitpunkt, Immunphänotyp, Rezidivort, Alter und Geschlecht einer multivariaten Analyse unterzogen.

Es konnten 773 Patient*innen mit einem durchschnittlichen Alter von neun Jahren in die Analyse eingeschlossen werden. Bei der Betrachtung der Patient*innen, bei denen der Wechsel des Subtyps der Asparaginase indiziert war, schlossen wir diejenigen Patient*innen aus, bei denen im Verlauf die Therapie mit Asparaginase abgebrochen wurde (n=120). Die Kohorte umfasste

dadurch 653 Patient*innen, bei 189 war im Verlauf der Rezidivtherapie der Wechsel auf eine andere Asparaginaseart nötig, 464 Patient*innen wurden kontinuierlich mit einem Enzympräparat behandelt. Die Patient*innen mit spätem Rezidiv waren in der Gruppe der Patient*innen mit Wechsel des Asparaginasesubtyps überrepräsentiert (58,2% vs. 45,3%, $p=0,002$). Es konnte kein Effekt eines Wechsels des Asparaginasesubtyps auf das pEFS der Patient*innen gezeigt werden. Jedoch war die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit signifikant besser in der Gruppe der Patient*innen, die während der Therapie den Subtyp der Asparaginase wechseln mussten ($p=0,003$).

Der Abbruch der Asparaginasebehandlung hatte einen negativen Effekt auf das pEFS/pOS. Bei Patient*innen, welche frühzeitig die Asparaginasetherapie abbrechen mussten, traten vermehrt Folgeereignisse auf (pEFS 42% vs. 52%), auch wenn dieser Unterschied in der Betrachtung der Gesamtgruppe nicht statistisch signifikant war ($p=0,066$). In der Betrachtung einzelner Strategiegruppen war dies jedoch anders. In der größten Strategiegruppe S2, sowie in S3 zeigte sich das pEFS der Patient*innen mit Abbruch der Asparaginasetherapie deutlich schlechter als bei denen mit vollständiger Asparaginasetherapie (pEFS 50% vs. 63% $p=0,039$, pEFS 9% vs. 33% $p=0,015$). Bei weiterer Subgruppenanalyse zeigte sich ein besonders starker Effekt des vorzeitigen Abbruchs der Asparaginasetherapie auf das pEFS bei männlichen Patienten mit spätem isoliertem KM-Rezidiv. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Faktor des Abbruchs, sowie der Wechsel der Asparaginasetherapie mit den klassischen Prognosefaktoren als Co-Variablen adjustiert. Der vorzeitige Abbruch der Asparaginasetherapie konnte als unabhängiger Risikofaktor für ein Folgeereignis bei erstem Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter identifiziert werden ($HR=1,5$, $p=0,002$), nicht jedoch ein Wechsel der Asparaginaseart während der Rezidivtherapie.

5.1 Art der Asparaginase / Wechsel

Die Asparaginase gehört aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen zu den am häufigsten ausgelassenen Substanzen im Rahmen der Chemotherapie der ALL. Dabei zählen Hypersensitivität/allergische Reaktionen, Pankreatitis und ZNS-Thrombosen zu den wichtigsten Gründen für die Unterbrechung (Baruchel et al., 2020). Von Bedeutung ist außerdem die „stille Inaktivierung“, eine subklinische Hypersensitivität durch neutralisierende Antikörper (Burke, 2014). Diese führt zu einem vorzeitigen Wirkverlust der Asparaginase und kann nur durch die Bestimmung von Anti-Asparaginase-Antikörpern und Asparaginase-Aktivität im Serum diagnostiziert

werden. Aufgrund des Fehlens einer klinisch erkennbaren Reaktion ist die Prävalenz subklinischer Hypersensitivität schwer abzuschätzen, doch in Studien wurden Raten von 8 – 44% ermittelt (Raetz and Salzer, 2010). Bei nativer *E. coli*-Asparaginase in der Erstlinientherapie der ALL werden allergische Reaktionen bei bis zu 60% der Patient*innen und eine stille Inaktivierung des Arzneimittels bei 30% der Patient*innen berichtet (Pieters et al., 2011b).

Eine ineffektive Asparaginasetherapie aufgrund von klinischer Hypersensitivität, subklinischer Hypersensitivität oder anderer behandlungsbedingter Toxizität ist in der Erstlinientherapie der pädiatrischen ALL mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert (Gottschalk Højfeldt et al., 2020). Patient*innen, bei denen im Rahmen der Erstlinientherapie eine Hypersensitivität gegen *E. coli*-Asparaginase frühzeitig festgestellt wird und eine rasche Umstellung auf Asparaginase *Erwinia chrysanthemi* erfolgt, scheinen keine schlechtere Prognose zu haben (Vrooman et al., 2010, Woo et al., 2000).

Um eine subklinische Hypersensitivität zu erkennen, sollen regelmäßige Aktivitätsbestimmungen die Wirksamkeit der Asparaginasetherapie monitoren. Willer et al. haben in einer großen retrospektiven Studie Asparaginase-Aktivitätslevel und -Antikörper von pädiatrischen ALL-Patient*innen in Erstlinien- und Rezidivtherapie nach ALL-BFM Protokollen ausgewertet. Im Fall vom Auftreten moderat hoher Antikörper gegen *E. coli*-Asparaginase nach/während der Erstlinientherapie konnten durch den Einsatz von PEG-Asparaginase ausreichend hohe Asparaginaseaktivitätslevel während der Rezidivtherapie erreicht werden. Bei einem hohen Antikörpertiter zeigte sich *Erwinia*-Asparaginase im Vergleich zur PEG-Asparaginase als effektiver, wahrscheinlich aufgrund der geringen Kreuzreaktivität zwischen *E. coli*- und *Erwinia*-Asparaginase (Willer et al., 2011, Horvat et al., 2016).

Die derzeitige Studienlage lässt die Aussage zu, dass die PEG-Asparaginase durch verringerte Immunogenität bei gleichzeitig günstiger Pharmakokinetik das Mittel erster Wahl in der ALL-Rezidivbehandlung ist (Hawkins et al., 2004, Willer et al., 2011). In Übereinstimmung mit den o.g. Studien für die Erstlinientherapie, zeigte sich in unserer Arbeit ein Wechsel der Asparaginase für das pEFS nicht relevant. Interessanterweise zeigte sich ein signifikant besseres pOS in der Gruppe der Patient*innen, bei denen ein Wechsel der Asparaginase notwendig war. Dies kann am ehesten durch den proportional größeren Anteil an Patient*innen mit spätem ALL-Rezidiv in der Gruppe der Patient*innen mit Wechsel der Asparaginase begründet werden. Patient*innen mit einem spätem Rezidiv haben eine bessere Prognose als Patient*innen mit einem frühen oder sehr frühen Rezidiv (Hunger and Mullighan, 2015, Oskarsson et al., 2016, Inaba et

al., 2013). Zudem werden Patient*innen mit einem späten Rezidiv vorrangig der Strategiegruppe 1 und 2 zugeordnet (es sei denn, sie haben ein T-ALL-Rezidiv) und erhalten somit häufiger Asparaginase als die Patient*innen der Strategiegruppen 3+4, bei welchen eine frühzeitige allogene KMT indiziert ist.

Auch der Ausschluss der Patient*innen, die nach einem stattgehabten Wechsel der Asparaginase die Therapie mit Asparaginase ganz abbrechen mussten, führt zu einer ähnlichen Verzerrung der Ergebnisse. Interessant ist, dass sich dieser Effekt nicht mit gleicher Signifikanz auf das pEFS auswirkt. Das bessere *over-all-survival* der Patient*innen mit Wechsel der Asparaginasetherapie ohne verbessertes *event-free-survival* deutet auf eine wirksame Therapie des Folgeereignisses (meist ein weiteres Rezidiv) hin. Diese beinhaltet in der Regel dann eine allogene KMT.

Eine weitere Theorie zur Erklärung dieser Beobachtung ist, dass bei Patient*innen mit Wechsel der Asparaginaseart seltener eine (ggf. unerkannte, da subklinisch aufgetretene) ineffektive Asparaginaseaktivität und damit Asparaginasetherapie auftritt. Dieser Effekt sollte sich jedoch vor allem im verbesserten pEFS zeigen. Aktuell wird angenommen, dass ein Asparaginase-Aktivitätsniveau von $>100\text{IU/l}$ eine ausreichend Asparaginepletion nach sich zieht. Das Medikamentenmonitoring und die individuelle Anpassung des Therapieschemas spielt in der Rezidivtherapie eine bedeutende Rolle (Salzer et al., 2018).

Auf Grundlage der erläuterten Studien lässt sich sagen, dass die subklinische Hypersensitivität eine ernsthafte Herausforderung für das pharmakologische Ziel der Asparaginasetherapie darstellt. Aus diesem Grund wird in einigen pädiatrischen Studien (wie in der ALL-REZ BFM 2002) das therapeutische Arzneimittel-Monitoring durch Messung der Asparaginase-Aktivität durchgeführt, um Risikopatient*innen schnell zu identifizieren (Gottschalk Højfeldt et al., 2020). Bei erfasster klinischer/subklinischer Hypersensitivität ergibt sich aus den Ergebnissen der vorhergehenden Studien die Notwendigkeit, das Asparaginasepräparat zu wechseln. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass der Wechsel des Asparaginasepräparates keinen negativen Einfluss auf das Überleben der Patient*innen mit ersten ALL-Rezidiv hat.

5.2 Abbruch vs. kontinuierliche Asparaginase

Asparaginase ist eines der wichtigsten Arzneimittel in der Erstlinienbehandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen (Chen, 2015). In der Erstlinientherapie ist die kontinuierliche Therapie mit Asparaginase mit einem verbesserten pEFS assoziiert

(Gupta et al., 2020, Gholamreza et al., 2020). Außerdem hat eine intensive Verabreichung der Asparaginase in Erstbehandlung und Rezidivtherapie die Behandlungserfolge verbessert (Chen, 2015). Diese Ergebnisverbesserung durch intensive Therapie mit Asparaginase wurde durch eine Reihe anderer Studien gestützt (Amylon et al., 1999, Pession et al., 2005).

Schon zwischen 1991 und 1997 wurde im Rahmen der Internationalen Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe (I-BFM-SG) eine Studie durchgeführt, die die Wirksamkeit der Langzeitanwendung von hochdosierter L-Asparaginase nachweist. Die Patient*innen erhielten randomisiert entweder 20 Wochen lang wöchentlich E. coli-Asparaginase (25.000 IE/m²) (YES-ASP) oder keine (NO-ASP). Nach neun Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit eines krankheitsfreien Überlebens nach 10 Jahren 87,5% für den YES-ASP-Arm gegenüber 78,7% für den NO-ASP-Arm (p=0,03) (Pession et al., 2005).

Es gibt nur wenige Daten zur Bedeutung der Asparaginasetherapie bei Kindern mit ALL-Rezidiv. Im Jahr 2000 publizierten Abshire et al. die Ergebnisse ihrer randomisierten Studie, die die Rolle einer intensiven PEG-Asparaginasetherapie bei pädiatrischen Patient*innen mit ALL im ersten pB-ALL-Rezidiv untersuchte. Die wöchentliche PEG-Asparaginasegabe führte im Vergleich zur zweiwöchentlichen Gabe zu überlegenen Induktionsremissionsraten. Wie in unserer Studie war der Effekt der Asparaginase besonders bei KM-Beteiligung deutlich. Diejenigen, die eine wöchentlich PEG-Asparaginase erhielten, hatten eine viel höhere Ansprechrate (61 von 63; 97%) als diejenigen, die eine zweiwöchentliche PEG-Asparaginasegabe erhielten (50 von 63; 79%) (HR=0,126, 95%-KI=0,013-0,605).

Die Studie von Amylon et al. (1999) zeigte eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens bei pädiatrischen Patient*innen mit T-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom, die eine hochdosierte intensive Asparaginase-Konsolidierungstherapie erhalten haben (25.000 IU/m² durch i.m. Injektion, 4-Jahres CR: 68±4%) im Vergleich zu Patient*innen, die nicht mit Asparaginase behandelt wurden (4-Jahres-CR: 55±4%). Dies galt insbesondere für Leukämie-Patient*innen mit einer anfänglichen Leukozytenzahl von 300.000/μl (4-Jahres pEFS 58%). Der einzige Unterschied in der Therapie zwischen Patient*innen mit einer hohen oder niedrigen initialen Leukozytenzahl war die Einbeziehung der kranialen Radiotherapie zur ZNS-Prophylaxe in der Gruppe mit hoher Leukozytenzahl (Amylon et al., 1999).

Spätere Berichte hoben die Bedeutung einer intensivierten und verlängerten Asparaginasetherapie hervor. Im Behandlungsprotokoll der Studie von Silverman et al. bewerteten und verglichen die Forscher*innen die Ergebnisse bei Patient*innen, die 30 Wochen behandelt wurden

mit denen der Standard-Asparaginasetherapie von 20 Wochen (Silverman et al., 2001). Das 5-Jahres pEFS der Patient*innen, die mindestens eine 26-wöchige Asparaginasetherapie erhielten, war signifikant besser als das pEFS der Patient*innen, die bis zu 25 Wochen oder weniger erhielten (90% vs. 73%; $p < 0,01$). Gründe für das Absetzen der Asparaginasetherapie waren unerwünschte Nebenwirkungen wie z. B. Hypersensitivitätsreaktionen, Pankreatitis, Thrombosen und Hyperlipidämien. Bei älteren Patient*innen (> 9 Jahren) war die Wahrscheinlichkeit, dass sie nur 25 oder weniger Wochen der Asparaginasetherapie vertrugen, signifikant höher. Dies wurde auf eine verminderte Toleranz der Intensivtherapie zurückgeführt. Der vorzeitige Abbruch der Asparaginasetherapie nach unter 26 Wochen wurde in dieser Studie als unabhängiger Risikofaktor für ein Folgeereignis identifiziert.

Dieses Ergebnis, wie unsere Daten, deutet darauf hin, dass die längere und kontinuierliche Asparaginasetherapie möglicherweise zu dem verbesserten Ausgang des Behandlungsprotokolls beigetragen hat (Silverman et al., 2001).

Neuere Studien beschreiben weiterhin einen ähnlichen Effekt auf die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit wie die vorliegende Arbeit. So untersuchten Gottschalk Højfeldt et al. das Rezidivrisiko nach suboptimaler Asparaginasebehandlung bei 1401 Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Erstdiagnose einer ALL, die gemäß dem NOPHO ALL2008-Protokoll (2008-2016) eine verlängerte intensive Asparaginasetherapie mit PEG erhielten (1.000 IE/m² i.m. in Woche 5 bis 33). Das 7-Jahres pEFS der 301 Patient*innen, bei denen ein Abbruch der Asparaginasetherapie notwendig war, betrug 11,1% (95%-KI: 6,9–15,4) gegenüber 6,7% (95%-KI: 4,7–8,6) der 814 Patient*innen mit kontinuierlicher Asparaginasetherapie. Die Rezidiv-spezifische HR betrug 1,69 (95% KI: 1,05–2,74, $p=0,03$). Ursache für den Abbruch der Asparaginase waren die bekannten, unerwünschten Nebenwirkungen: Hypersensitivität ($n=157$), Pankreatitis ($n=53$), Thrombose ($n=14$) oder anderen ($n=46$) (Gottschalk Højfeldt et al., 2020).

Yen et al. hingegen kamen bei der Untersuchung von 700 Kindern mit ALL, die zwischen 2002 und 2012 im Rahmen des Protokolls der Taiwan Pediatric Oncology Group-2002-ALL behandelt wurden, zu anderen Ergebnissen. Bei 33 Patient*innen musste aufgrund allergischer Reaktionen die Behandlung mit E. coli-Asparaginase abgebrochen werden. Erwinia-Asparaginase wurde als Ersatzpräparat bei 17 dieser Patient*innen eingesetzt, während bei 16 Patient*innen die Asparaginasetherapie vorzeitig komplett beendet wurde. Das 5-Jahres-pEFS der 648 Patient*innen mit kontinuierlicher Therapie mit E. coli-Asparaginase unterschied sich nicht signifikant ($77\% \pm 1,8\%$) von den 17 Patient*innen, bei denen auf Erwinia-Asparaginase gewechselt

werden musste ($64\% \pm 15,6\%$) und den 16 Patient*innen, bei denen die Asparaginasetherapie vorzeitig komplett abgebrochen werden musste ($88\% \pm 7,8\%$, $p=0,32$). Das niedrige pEFS der Patient*innen mit Anschlussbehandlung durch Erwinia-Asparaginase erklärten die Forscher*innen mit der geringen Gruppengröße. Es ist anzumerken, dass von den 16 Patient*innen mit Abbruch der Asparaginase zehn Patient*innen ereignisfrei überlebten, die vor dem Abbruch der Asparaginase $\geq 50\%$ der geplanten Dosen von E. coli-Asparaginase erhielten, die Asparaginasetherapie also erst spät abgebrochen werden musste (Yen et al., 2016).

Es ist ein bedeutender Punkt im Kontext genannter und internationaler Studien, dass die Erwinia-Asparaginase sehr teuer und nur in privilegierten Teilen der Welt erhältlich ist (Kloos et al., 2019). So berichtet die Forschungsgruppe Gupta et al. über die schwerwiegenden Folgen von Erwinia-Engpässen. Hier wurde die Therapie von ALL-Patient*innen im Alter von 1 bis einschließlich 30 Jahren, mit akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie zwischen 2004 und 2011 untersucht. Es wurden 5.195 Patient*innen mit Standardrisiko (des National Cancer Institute-NCI) und 3.001 Patient*innen mit Hochrisiko (NCI) eingeschlossen, alle wurden primär mit pegylierter E. coli-Asparaginase behandelt. Erwinia-Asparaginase war während der Studie zeitweise aufgrund von Problemen mit der Arzneimittelversorgung nicht verfügbar. Es kam zum Abbruch bei $12,2\% \pm 4,6\%$ der Standardrisikopatient*innen und bei $25,4\% \pm 0,8\%$ der Hochrisikopatient*innen.

In multivariaten Analysen hatten NCI-Hochrisikopatient*innen, die nicht alle vorgesehenen Dosen der Asparaginase erhielten, ein schlechteres disease free survival (entspricht pEFS) als diejenigen, die alle vorgesehenen PEG-Asparaginase Dosen erhielten ($HR=1,5$; $95\%-KI=1,2-1,9$; $p=0,002$). Patient*innen mit Erwinia-Substitution, hatten dagegen kein erhöhtes Rezidivrisiko ($HR=1,1$; $95\%-KI=0,7-1,6$; $p=0,69$). Auch die Patient*innen der Standardrisikogruppe (NCI), mit Abbruch der Asparaginasetherapie, hatten kein erhöhtes Risiko ($HR=1,2$; $95\%-KI=0,9-1,6$; $p=0,23$), es sei denn, sie gehörten zur Gruppe mit Intensivierung der Asparaginasetherapie bei *slow early response* (langsamem Therapieansprechen) ($HR=1,7$; $95\%-KI=1,1-2,7$; $p=0,03$).

Zusammenfassend wurde in zitierter Studie der Abbruch der Asparaginase in der Erstlinientherapie mit einem schlechteren pEFS (hier DFS) verbunden, besonders bei Patient*innen mit höherem Risiko (Gupta et al., 2020).

Der notwendige Abbruch der Asparaginasetherapie war in der Univariatanalyse unserer Gesamtgruppe nicht signifikant auf das pEFS, es war jedoch eine deutliche Tendenz ($p=0,066$)

sichtbar. Besonders interessant ist der signifikante Einfluss des Abbruchs der Asparaginasetherapie in einzelnen Subgruppen der Patient*innen. Eindeutig signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko für ein Folgeereignis zeigte sich der Abbruch der Asparaginasetherapie bei den Patient*innen mit isoliertem KM-Rezidiv (pEFS= $0,35\pm 0,05$ vs. $0,51\pm 0,03$, $p=0,019$).

Die Rezidivlokalisierung und die Kombination mit KM-Beteiligung sind bekannte Prognosefaktoren und Grundlage der Stratifizierung der ALL-REZ BFM 2002 (Einsiedel et al., 2005). Das Outcome eines isolierten ZNS-Rezidivs ist besser als das Outcome bei ZNS-Rezidiv in Kombination mit einer KM-Beteiligung. Isolierte Hodenrezidive (meist späte Rezidive) haben sogar eine noch bessere Prognose. Chessells berichtete von Überlebensraten von etwa 15%, 25% und 65% für kombiniertes Knochenmark, isolierte ZNS und isolierte testikuläre Rezidive (Chessells et al., 2003). Ein isoliertes KM-Rezidiv ist im Vergleich zu einem kombinierten KM-Rezidiv mit einem schlechteren pEFS assoziiert. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei kombinierte KM-Rezidiven die Leukämiezellen aus dem beteiligten Extrakompartiment stammen, in dem die Chemotherapie während der Erstlinientherapie keine volle Effektivität entwickeln konnte (z.B. Blut-Hirn-Schranke). Solche Leukämiezellen könnten weiter sensibel gegenüber Chemotherapie sein, während bei isolierten KM-Rezidiven das Risiko einer Chemoresistenz höher einzuschätzen ist (Einsiedel et al., 2005).

Unsere Ergebnisse könnten eine geringere Effektivität der Asparaginase im extramedullären Kompartiment nahelegen. Die Wirkung der Asparaginase im leukämischen Knochenmark wurde schon früh nachgewiesen (Ho et al., 1970). Zudem gibt es Studien, die eine gute Wirksamkeit der Asparaginase bei KM-Rezidiv beschreiben (Kurtzberg et al., 2011, Ho et al., 1970).

Eine weitere interessante Subgruppe stellten die Patient*innen dar, die ein spätes Rezidiv der ALL hatten. Hier hatte der Abbruch der Asparaginasetherapie einen hochsignifikanten Einfluss auf das pEFS der Patient*innen ($0,46\pm 0,06$ vs. $0,68\pm 0,03$, $p=0,001$).

Der Zeitpunkt des ersten ALL-Rezidivs hat starken Einfluss auf das Risiko eines Folge Rezidivs. Die Dauer von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv ist der stärkste bekannte individuelle Risikofaktor für das Gesamtüberleben (Oskarsson et al., 2016, Nguyen et al., 2008). Das Folge Rezidiv ist das häufigste Folgeereignis. Die Salvage-Therapie für rezidierte Patient*innen besteht typischerweise aus einer intensiven Chemotherapie mit KMT (Eckert et al., 2013a, Tallen et al., 2010b). Frühere Studien haben gezeigt, dass Patient*innen mit frühem isoliertem KM-Rezidiv

oder jedem KM-Rezidiv einer T-ALL eine Indikation für eine allogene KMT haben. Die Indikation für Patient*innen mit spätem KM-Rezidiv bleibt jedoch umstritten (Borgmann et al., 2003, Locatelli et al., 2013, Barrett et al., 1994).

Aufgrund der geringen Patient*innenzahl sind die Daten zu späten und sehr späten Rezidiven begrenzt (Kato et al., 2015). Die Stratifizierung der ALL-REZ BFM 2002 kategorisiert späte und isolierte extramedulläre Rezidive zu S1, der Strategiegruppe mit dem niedrigsten Risiko. Auch andere Studien, wie die von Kato et al., bestätigten, dass ein später und isolierter extramedullärer Rückfall ohne KMT geheilt werden kann.

Die Kombination aus spätem und isoliertem KM-Rezidiv wiederum gehörte in unserer Analyse zu den Patient*innen, die besonders von einer kompletten Asparaginasetherapie profitierten. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens nach Abbruch der Asparaginasetherapie gegenüber den Patient*innen mit kontinuierlicher Asparaginasetherapie (pEFS: 42% vs. 68%, $p=0,001$). Besonders die Jungen mit spätem isoliertem KM-Rezidiv und vollständiger Asparaginasetherapie wiesen ein signifikant besseres pEFS auf als diejenigen mit unvollständiger Asparaginasetherapie (69% vs. 38%, $p=0,001$) (siehe Kap. 4.4.7).

Bei dieser Subgruppe muss eine Anpassung der Therapie erwogen werden, falls keine konventionellen Asparaginasepräparate mehr angewendet werden können. Möglicherweise kommt die Anwendung neuer Asparaginasearten in Frage, z. B. in Nanopartikeln oder Erythrozyten verpackte Präparate (Brito et al., 2019, Hammel et al., 2020). Aber auch eine prinzipielle Therapieintensivierung (z.B. im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation) könnte für solche Patienten (mit hohem Risiko für ein Folgeereignis nach Abbruch der Asparaginasetherapie) indiziert sein.

5.3 Methodik, Limitationen und Ausblick

773 von 908 Patient*innen der ALL-REZ BFM 2002 Studie wurden in die Analyse eingeschlossen. Das entspricht 85,1% der dokumentierten Patient*innen. Die Größe unserer Kohorte zählt zu den Stärken dieser Arbeit. Die Daten wurden retrospektiv erfasst, zum Teil anhand der vorhandenen Akten in der ALL-REZ Studienzentrale, außerdem wurden Dokumentationsbögen über die Asparaginasetherapie von den behandelnden Kliniken überprüft und gegebenenfalls vervollständigt. Die Dokumentationsbögen wurden von den jeweiligen behandelnden

Ärzt*innen aus den vielen verschiedenen teilnehmenden Kliniken der multizentrischen ALL-REZ Studie ausgefüllt. Teilweise lagen die zu beurteilenden Patient*innenfälle schon mehrere Jahre zurück. Die retrospektive Art der Datenerhebung, die sich auf Epikrisen und Befragung verschiedener Ärzt*innen stützt, bringt eine gewisse Ungenauigkeit mit sich, die bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit zu berücksichtigen ist. Die Dokumentation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) auf die Asparaginase war zum Analysezeitpunkt unvollständig. Dadurch mussten wir auf die Auswertung der Ursache des Wechsels bzw. Abbruchs der Asparaginasetherapie verzichten. Auch die Asparaginaseaktivitätslevel (und MRD Werte) lagen nur bei einem geringen Teil der Kohorte vor, daher wurde von ihrem Einbezug zu Gunsten einer größeren Studienteilnehmer*innenzahl abgesehen. Dadurch bleibt die Beurteilung/Diskussion der stillen Inaktivierung, sowie die Wirkung der Asparaginase auf die minimale Resterkrankung offen. Dabei wäre die Betrachtung der Aktivitätslevel besonders interessant bei der Analyse der Patient*innen mit Wechsel der Asparaginasetherapie.

Als weitere Stärke der Studie ist die systematische Erfassung der Daten und die Einteilung in Stratifizierungsgruppen zu benennen. Ein Bias der Datenlage betrifft die Subgruppenanalyse unserer Studie. Die Anzahl der Patient*innen der Strategiegruppen war sehr unterschiedlich (z.B. $S1 < S2$) und schränkt dadurch die Interpretierbarkeit der Analysen ein. Die getesteten Hauptvariablen das pEFS und pOS sind multifaktoriell. Die Ergebnisse können auch durch andere Variablen und Einflüsse mitverursacht sein. So wurde bei 432 Patient*innen und damit mehr als der Hälfte unserer Gesamtkohorte (55,9%) eine KMT durchgeführt, welche sich erheblich auf das pOS auswirkt. Um dennoch eine statistisch valide Aussage zur Relevanz der Asparaginasetherapie bezüglich der Prognose treffen zu können, haben wir uns im Verlauf zusätzlich zur univariaten für eine multivariate Analyse mittels Cox-Regression mit BIC-Optimierung entschieden. Hier konnte ein signifikantes, unabhängiges Ergebnis bezüglich des Abbruchs der Asparaginasetherapie auf das pEFS getroffen werden. Die zeitabhängige multivariate Analyse zum Zeitpunkt des Abbruchs zeigte ein signifikant höheres Rezidivrisiko für den Abbruch der Asparaginasetherapie. Zusammenfassend ist die Interpretierbarkeit der Daten durch das retrospektive Design und die fehlenden Werte (Asparaginaseaktivität, MRD) beeinträchtigt. Andererseits lassen die Ergebnisse unserer Arbeit Schlüsse zu, auf die bei einem zukünftigen prospektiven Studiendesign zu achten ist.

Methoden zur Reduktion der Immunogenität der Asparaginase sind Gegenstand aktueller Forschung. In der randomisierten multizentrischen Studie GRASPALL 2005-01 von Domenech et

al. (2011) wurde die Gabe von nativer E. coli-Asparaginase, die in Erythrozyten einkapsuliert wurde (GRASPA®), bei Kindern und Erwachsenen mit Erstrezidiv der ALL untersucht. Dabei wurden vier Patient*innengruppen unterschieden. Drei Patient*innengruppen erhielten GRASPA® in unterschiedlichen Dosierungen und eine vierte Gruppe wurde mit nativer E. coli-Asparaginase behandelt. Eine einzelne Injektion von 150 IU/kg GRASPA® lieferte ähnliche Ergebnisse wie acht intravenöse Injektionen von jeweils 10000 IU/m² von E. coli-Asparaginase. Das Sicherheitsprofil von GRASPA® zeigte eine Reduzierung der Anzahl und des Schweregrades allergischer Reaktionen und einen Trend zu weniger Gerinnungsstörungen (Domenech et al., 2011) (Hammel et al., 2020).

Lorentz et al. (2011) haben in einer in vivo Studie eine Toleranzinduktionsstrategie mit einkapsulierter E. coli-Asparaginase bei Mäusen untersucht. Die Einmalgabe vor Beginn der eigentlichen Therapie mit einkapsulierter Asparaginase führte zu einer gesteigerten Toleranz der Mäuse gegenüber der nativen E. coli-Asparaginase. Gleichzeitig wurde die Bildung von Antikörpern verhindert und eine höhere Effektivität der einkapsulierten Asparaginase gezeigt. Außerdem zeigte sich in dieser Studie, dass die Einkapsulierung in Erythrozyten die Deletion antigenspezifischer T-Zellen bewirkt (Lorentz et al., 2015). Somit könnte die Einkapsulierung einen ersten molekularen Schritt zu Reduktion der Immunogenität von Asparaginase bedeuten.

Eine weitere Methode, die Toxizität der Asparaginase herabzusetzen, ist die Nanoverkapselung. Brito et al. berichten in ihrer Arbeit von emulgierten Asparaginase-nanopartikeln, die eine 22% höhere Aktivität als das freie Enzym aufwiesen (Brito et al., 2019).

Singh et al. berichten über den komplexen Prozess, die E. coli-Asparaginase in polymere Nanopartikel zu modifizieren. Im Mausmodell zeigte die nanoformulierte Asparaginase verringerte Toxizität bei gleichzeitig verbesserter Wirksamkeit (Singh et al., 2020).

Auch die Einkapselung der Asparaginase in Liposomenträger zeigte im Mausmodell gute Ergebnisse. Nanoliposomale Asparaginase (200nm) wurde in der Forschung von Do et al. zusätzlich pegyliert und hatte eine geringere Immunogenität sowie eine verbesserte Bioverfügbarkeit im Vergleich zur freien Asparaginase (Do et al., 2019).

Ein weiterer Ansatz besteht darin, genetische und epigenetische Risikofaktoren für schwere Nebenwirkungen auf die Asparaginase durch whole-exome sequencing (WES) vorauszusagen, sowie zelluläre Mechanismen für die Resistenz gegenüber Asparaginase besser zu verstehen (Abaji et al., 2017, Andrade et al., 2014).

Abschließend ist festzustellen, dass die Asparaginase­therapie ein effektives und wichtiges Behandlungselement der ALL-Rezidiv­behandlung im Kindes- und Jugendalter darstellt. Ihre protokollgerechte Verabreichung sollte unabhängig von der Art der Asparaginase forciert werden. Das Arzneimittel­monitoring mittels Messung der Asparaginaseaktivität und eventueller Asparaginase-Antikörper ist hierbei von großer Bedeutung. Bei gewissen Risikokonstellationen, wie spätem isoliertem KM-Rezidiv und männlichem Geschlecht mit Unverträglichkeit der Asparaginase, sollte ggf. auf neuere Asparaginaseformen (einkapsuliert, in Erythrozyten) umgestellt werden.

Darüber hinaus sollten weitere Studien durchgeführt werden, um mehr Verständnis der Resistenzmechanismen gegen Asparaginase zu gewinnen. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass zukünftig weiter an der Entwicklung einer optimierten Asparaginasegabe geforscht werden sollte, um alternative Asparaginase-Arzneimittelkombinationen und -quellen zu prüfen.

6. Gesamtzusammenfassung

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. Trotz optimierter und intensiver Therapieoptionen erkranken 10-15% der Patient*innen an einem Rezidiv. Die Asparaginase stellt seit langem einen wichtigen Bestandteil in der ALL Behandlung dar. Obwohl die Asparaginase seit langem Therapiebestandteil ist, wurde die Bedeutung in der Rezidivtherapie der pädiatrischen ALL bislang kaum untersucht.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit die tatsächliche Gabe der Asparaginase im Rahmen des ALL-REZ BFM 2002 Protokolls untersucht. Hierzu wurden die gesammelten Daten der ALL-REZ BFM 2002 zusammen mit der Blocktherapiedokumentation retrospektiv analysiert. Es konnten 773 Patient*innen mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 9 Jahren in die Analyse eingeschlossen werden (2002-2016). Ziel der Arbeit war es, den Einfluss eines Abbruchs bzw. Wechsels der Asparaginase auf die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens zu prüfen.

Die Patient*innen wurden aufgrund der Rezidivlokalisierung, des Zeitpunktes des Rezidivs sowie des Immunphänotyps in vier Strategiegruppen (S1 – S4) eingeteilt. Die Hälfte der Patient*innen (50,6%) erlitt ein spätes Rezidiv, 219 Patient*innen (28,2%) ein frühes und 163 (21,1%) ein sehr frühes Rezidiv. 489 Patient*innen (63,3%) hatten ein isoliertes KM-Rezidiv, bei 146 Patient*innen (18,9%) traten kombinierte KM-Rezidive auf und bei 138 Patient*innen (17,9%) wurden isoliert extramedulläre Rezidive diagnostiziert. Über die Hälfte der Rezidiv-Patient*innen erhielt eine allogene HSZT (55,9%). Mehr als ein Drittel der Patient*innen (37,3%) verstarb im Beobachtungszeitraum. Insgesamt zeigte sich in unserer Kohorte ein 5-Jahres-pEFS $0,51 \pm 0,02$ und ein 5-Jahres-pOS von $0,61 \pm 0,02$.

Es fand sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Art des eingesetzten Asparaginase-Präparates und dem Outcome. Bei 189 der insgesamt 653 Patient*innen ohne Abbruch der Asparaginase erfolgte im Verlauf der Rezidivtherapie ein Wechsel der Asparaginaseart. Das 5-Jahres-EFS der Patient*innen mit/ohne Wechsel der Asparaginase war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,086$). Interessanterweise war jedoch das pOS der Patient*innen mit Wechsel der Asparaginase deutlich besser als das derer ohne Wechsel (72% vs. 59%, $p=0,003$). In der Gruppe der Patient*innen mit Wechsel des Asparaginasesubtyps fanden sich besonders häufig späte Rezidive (58,2% vs. 45,5%). Dies könnte ursächlich für das deutlich bessere pOS der Patient*innen sein.

Der Abbruch einer Therapie mit Asparaginase hingegen zeigte einen deutlichen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben der Patient*innen. Die Asparaginasetherapie wurde bei 120 von 773 Patient*innen in der Rezidivtherapie abgebrochen. Für diese Patient*innen zeigte sich in der Univariateanalyse eine tendenziell schlechtere Überlebenschance als für Patient*innen, welche die komplette Asparaginasetherapie erhielten (pEFS=42% vs. 52%, $p=0,066$). In einzelnen Subgruppen (insbesondere späte, isolierte KM-Rezidive: pEFS=69% vs. 38%, $p=0,001$) wurde dieser Effekt hoch signifikant.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich der vorzeitige Abbruch der Asparaginasetherapie (HR=1,5, 95%-KI=1,1-1,9, $p=0,007$) neben den bekannten Prognosefaktoren (Rezidivzeitpunkt, Rezidivlokalisierung und Immunphänotyp) als unabhängiger Risikofaktor für ein Folgeereignis. Auch in der optimierten Cox-Regressionsanalyse mit BIC-Optimierung wurde der Abbruch der Asparaginase als signifikanter Prognosefaktor ermittelt (HR=1,4, 95%-KI=1,1-1,9, $p=0,007$). In der Cox-Regressionsanalyse, welche den Zeitpunkt des Abbruchs der Asparaginasetherapie im Verlauf der Rezidivtherapie berücksichtigt, wurde der Abbruch der Asparaginase auch mit einem erhöhten Risiko für Folgeereignisse ermittelt (HR=1,5, 95%-KI=1,1-2,0, $p=0,002$).

Unsere Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass eine komplette, protokollgerechte Asparaginasetherapie mit einer verbesserten ereignisfreien Überlebenschance von pädiatrischen Patient*innen mit erstem ALL-Rezidiv verbunden ist. Die Asparaginase scheint also nicht nur für die Effektivität der Erstlinientherapie, sondern auch für die Rezidivtherapie nach ALL-REZ BFM 2002 eine wichtige Bedeutung zu haben.

Die protokollgerechte Durchführung der Asparaginasetherapie ist insbesondere durch allergische Reaktionen, aber auch andere schwere Nebenwirkungen, nicht selten unmöglich. Diese Arbeit unterstützt die Bedeutung der Weiterentwicklung von alternativen, weniger immunogenen Asparaginase-Präparaten.

Literaturverzeichnis

- ABAJI, R., GAGNÉ, V., XU, C. J., SPINELLA, J.-F., CEPPI, F., LAVERDIÈRE, C., LECLERC, J.-M., SALLAN, S. E., NEUBERG, D., KUTOK, J. L., SILVERMAN, L. B., SINNETT, D. & KRAJINOVIC, M. 2017. Whole-exome sequencing identified genetic risk factors for asparaginase-related complications in childhood ALL patients. *Oncotarget*, 8, 43752-43767.
- ADAMSON, R. H. & FABRO, S. 1968. Antitumor activity and other biologic properties of L-asparaginase (NSC-109229)-a review. *Cancer Chemother Rep*, 52, 617-26.
- ALBERTSEN, B. K., GRELL, K., ABRAHAMSSON, J., LUND, B., VETTENRANTA, K., JÓNSSON, Ó. G., FRANDBEN, T. L., WOLTHERS, B. O., HEYMAN, M. & SCHMIEGELOW, K. 2019. Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 1638-1646.
- AMYLON, M., SHUSTER, J., PULLEN, J., BERARD, C., LINK, M., WHARAM, M., KATZ, J., YU, A., LAVER, J. & RAVINDRANATH, Y. 1999. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia*, 13, 335-342.
- ANDRADE, A. F., BORGES, K. S. & SILVEIRA, V. S. 2014. Update on the Use of L-Asparaginase in Infants and Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 8, CMO.S10242.
- ASSELIN, B. L. 1999. The Three Asparaginases. In: KASPERS, G. J. L., PIETERS, R. & VEERMAN, A. J. P. (eds.) *Drug Resistance in Leukemia and Lymphoma III*. Boston, MA: Springer US.
- ASSELIN, B. L., WHITIN, J. C., COPPOLA, D. J., RUPP, I. P., SALLAN, S. E. & COHEN, H. J. 1993. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *Journal of Clinical Oncology*, 11, 1780-1786.
- AVRAMIS, V. I. & TIWARI, P. N. 2006. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *International journal of nanomedicine*, 1, 241.
- BADER, P., KREYENBERG, H., HENZE, G. N. H., ECKERT, C., REISING, M., WILLASCH, A., BARTH, A., BORKHARDT, A., PETERS, C. & HANDGRETINGER, R. 2009. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 377-384.
- BARRETT, A. J., HOROWITZ, M. M., POLLOCK, B. H., ZHANG, M. J., BORTIN, M. M., BUCHANAN, G. R., CAMITTA, B. M., OCHS, J., GRAHAM-POLE, J., ROWLINGS, P. A., RIMM A. A., KLEIN, J. P., SHUSTER, J. J., SOBOCINSKI, K. A., GALE, R. P. 1994. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med*, 331, 1253-8.
- BARUCHEL, A., BROWN, P., RIZZARI, C., SILVERMAN, L., VAN DER SLUIS, I., WOLTHERS, B. O. & SCHMIEGELOW, K. 2020. Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion. *ESMO Open*, 5, e000977.
- BATOOL, T., MAKKY, E. A., JALAL, M. & YUSOFF, M. M. 2016. A Comprehensive Review on L-Asparaginase and Its Applications. *Appl Biochem Biotechnol*, 178, 900-23.
- BHOJWANI, D. & PUI, C.-H. 2013. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, 14, e205-e217.
- BHOJWANI, D., SPOSTO, R., SHAH, N. N., RODRIGUEZ, V., YUAN, C., STETLER-STEVENSON, M., O'BRIEN, M. M., MCNEER, J. L., QUERESHI, A., CABANNES, A., SCHLEGEL, P., ROSSIG, C., DALLA-POZZA, L., AUGUST, K., ALEXANDER, S., BOURQUIN, J.-P., ZWAAN, M., RAETZ, E. A., LOH, M. L. & RHEINGOLD, S. R. 2019. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 33, 884-892.
- BORGMANN, A., VON STACKELBERG, A., HARTMANN, R., EBELL, W., KLINGEBIEL, T., PETERS, C. & HENZE, G. N. 2003. Unrelated donor stem cell transplantation compared with

- chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 101, 3835-3839.
- BRITO, A. E. M. D., PESSOA JR, A., CONVERTI, A., RANGEL-YAGUI, C. D. O., SILVA, J. A. D. & APOLINÁRIO, A. C. 2019. Poly (lactic-co-glycolic acid) nanospheres allow for high l-asparaginase encapsulation yield and activity. *Materials Science and Engineering: C*, 98, 524-534.
- BROOME, J. D. 1961. Evidence that the L-Asparaginase Activity of Guinea Pig Serum is responsible for its Antilymphoma Effects. *Nature*, 191, 1114-1115.
- BUHRER, C., HARTMANN, R., FENGLER, R., SCHOBER, S., ARLT, I., LOEWKE, M. & HENZE, G. 1994. Importance of effective central nervous system therapy in isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Relapse Study Group.
- BURKE, M. J. 2014. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncology*, 10, 2615-2627.
- CARINE, D., STEFAN, S., BARBARA DE, M., FRANÇOISE, M., GENEVIÈVE, P., ALINA, F., ANNE, U., NICOLAS, S., PATRICK, L., KARIMA, Y., MARTINE, M., PIERRE, R., DOMINIQUE, P., FREDERIC, M., PIERRE, P., NICOLE, D., SANDRINE, G., HÉLÈNE, C., YVES, B., YVES, B., CHILDREN'S LEUKEMIA GROUP OF THE EUROPEAN ORGANISATION FOR, R. & TREATMENT OF, C. 2014. Dexamethasone (6 mg/m²/day) and prednisolone (60 mg/m²/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. *Haematologica*, 99, 1220-1227.
- CARIO, G., ESCHERICH, G., MÖRICKE, A., ALTEN, J., SCHEWE, D. M., VIETH, S., STANULLA, M., ZIMMERMANN, M. & SCHRAPPE, M. 2021. Neue Strategien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 169, 20-29.
- CHAND, S., MAHAJAN, R. V., PRASAD, J. P., SAHOO, D. K., MIHOOLYA, K. N., DHAR, M. S. & SHARMA, G. 2020. A comprehensive review on microbial l-asparaginase: Bioprocessing, characterization, and industrial applications. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 67, 619-647.
- CHEN, S.-H. 2015. Asparaginase Therapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Focus on the Mode of Drug Resistance. *Pediatrics & Neonatology*, 56, 287-293.
- CHESSELLS, J. M., VEYS, P., KEMPSKI, H., HENLEY, P., LEIPER, A., WEBB, D. & HANN, I. M. 2003. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*, 123, 396-405.
- COEBERGH, J. W., REEDIJK, A. M., DE VRIES, E., MARTOS, C., JAKAB, Z., STELIAROVA-FOUCHER, E. & KAMPS, W. A. 2006. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*, 42, 2019-36.
- CREUTZIG, U., HENZE, G., BIELACK, S., HEROLD, R., KAATSCH, P., KLUSSMANN, J.-H., GRAF, N., REINHARDT, D., SCHRAPPE, M. & ZIMMERMANN, M. 2003. Krebserkrankungen bei Kindern Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*, 100, 665-672.
- DO, T. T., DO, T. P., NGUYEN, T. N., NGUYEN, T. C., VU, T. T. P. & NGUYEN, T. G. A. 2019. Nanoliposomal L-Asparaginase and Its Antitumor Activities in Lewis Lung Carcinoma Tumor-Induced BALB/c Mice. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2019, 3534807.
- DOMENECH, C., THOMAS, X., CHABAUD, S., BARUCHEL, A., GUEYFFIER, F., MAZINGUE, F., AUVRIGNON, A., CORM, S., DOMBRET, H., CHEVALLIER, P., GALAMBRUN, C., HUGUET, F., LEGRAND, F., MECHINAUD, F., VEY, N., PHILIP, I., LIENS, D., GODFRIN, Y., RIGAL, D. & BERTRAND, Y. 2011. l-asparaginase loaded red blood cells in refractory or relapsing acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: results of the GRASPALL 2005-01 randomized trial. *Br J Haematol*, 153, 58-65.

- DOOLITTLE, N. D., MULDOON, L. L., CULP, A. Y. & NEUWELT, E. A. 2014. Delivery of chemotherapeutics across the blood–brain barrier: challenges and advances. *Advances in Pharmacology*. Elsevier.
- EBELL, W. 2006. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer.
- ECKERT, C., BIONDI, A., SEEGER, K., CAZZANIGA, G., HARTMANN, R., BEYERMANN, B., POGODDA, M., PROBA, J. & HENZE, G. 2001. Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 358, 1239-1241.
- ECKERT, C., HENZE, G., SEEGER, K., HAGEDORN, N., MANN, G., PANZER-GRÜMAYER, R., PETERS, C., KLINGEBIEL, T., BORKHARDT, A. & SCHRAPPE, M. 2013a. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 2736-2742.
- ECKERT, C., VON STACKELBERG, A., SEEGER, K., GROENEVELD, T. W., PETERS, C., KLINGEBIEL, T., BORKHARDT, A., SCHRAPPE, M., ESCHERICH, G. & HENZE, G. 2013b. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia–long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *European Journal of Cancer*, 49, 1346-1355.
- EINSIEDEL, H. G., VON STACKELBERG, A., HARTMANN, R., FENGLER, R., SCHRAPPE, M., JANKA-SCHAUB, G., MANN, G., HÄHLEN, K., GÖBEL, U., KLINGEBIEL, T., LUDWIG, W. D. & HENZE, G. 2005. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol*, 23, 7942-50.
- FREYER, D. R., DEVIDAS, M., LA, M., CARROLL, W. L., GAYNON, P. S., HUNGER, S. P. & SEIBEL, N. L. 2011. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 117, 3010-3015.
- GADNER, H., GAEDICKE, G., NIEMEYER, C. & RITTER, J. 2006. *Pädiatrische hämatologie und onkologie*, Springer.
- GAYNON, P. S. 2005. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *British journal of haematology*, 131, 579-587.
- GHOLAMREZA, B., LEILA, A. & MARZIEH, N. 2020. The Outcome of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Without Receiving Sufficient Dose of L-Asparaginase. *Acta Medica Iranica*, 58.
- GIDWANI, P., RAMESH, K. H., LIU, Y. & KOLB, E. A. 2008. The Combination of Clofarabine and Cytarabine in Pediatric Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report. *Chemotherapy*, 54, 120-124.
- GOTTSCHALK HØJFELDT, S., GRELL, K., ABRAHAMSSON, J., LUND, B., VETTENRANTA, K., JONSSON, O. G., FRANDBSEN, T. L., WOLTHERS, B. O., MARQUART, H. V. H., VAITKEVICIENE, G., LEPIK, K., HEYMAN, M., SCHMIEGELOW, K. & ALBERTSEN, B. K. 2020. Relapse risk following truncation of PEG-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.
- GRACE, R. F., DAHLBERG, S. E., NEUBERG, D., SALLAN, S. E., CONNORS, J. M., NEUFELD, E. J., DEANGELO, D. J. & SILVERMAN, L. B. 2011. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *British Journal of Haematology*, 152, 452-459.
- GUPTA, S., WANG, C., RAETZ, E. A., SCHORE, R., SALZER, W. L., LARSEN, E. C., MALONEY, K. W., JR, L. A. M., CARROLL, W. L., WINICK, N. J., HUNGER, S. P., LOH, M. L. & DEVIDAS, M. 2020. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 1897-1905.

- GUSTAFSSON JERNBERG, Å., REMBERGER, M., RINGDÉN, O. & WINIARSKI, J. 2003. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplantation*, 31, 175-181.
- HAMMEL, P., FABIENNE, P., MINEUR, L., METGES, J.-P., ANDRE, T., DE LA FOUCHARDIERE, C., LOUVET, C., EL HAJBI, F., FAROUX, R., GUIMBAUD, R., TOUGERON, D., BOUCHE, O., LECOMTE, T., REBISCHUNG, C., TOURNIGAND, C., CROS, J., KAY, R., HAMM, A., GUPTA, A., BACHET, J.-B. & EL HARIRY, I. 2020. Erythrocyte-encapsulated asparaginase (eryaspase) combined with chemotherapy in second-line treatment of advanced pancreatic cancer: An open-label, randomized Phase IIb trial. *European Journal of Cancer*, 124, 91-101.
- HAWKINS, D. S., PARK, J. R., THOMSON, B. G., FELGENHAUER, J. L., HOLCENBERG, J. S., PANOSYAN, E. H. & AVRAMIS, V. I. 2004. Asparaginase Pharmacokinetics After Intensive Polyethylene Glycol-Conjugated L-Asparaginase Therapy for Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Cancer Research*, 10, 5335-5341.
- HENZE, G., FENGLER, R. & HARTMANN, R. Chemotherapy for Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the BFM Study Group. 1994 Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg, 374-379.
- HENZE, G., STACKELBERG, A. V. & ECKERT, C. 2013. ALL-REZ BFM—the consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klinische Pädiatrie*, 225, S73-S78.
- HERNÁNDEZ-MARQUÉS, C., ANDIÓN, M., PEREZ-SOMARRIBA, M., MADERO, L. & LASSALETTA, A. 2020. Can monitoring asparaginase activity help us to manage toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia & Lymphoma*, 61, 990-992.
- HEROLD, R., VON STACKELBERG, A., HARTMANN, R., EISENREICH, B. & HENZE, G. N. 2004. Acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group (ALL-REZ BFM) experience: early treatment intensity makes the difference. *Journal of clinical oncology*, 22, 569-570.
- HIJYA, N. & VAN DER SLUIS, I. M. 2016. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 57, 748-757.
- HO, D. H. W., WHITECAR, J. P., LUCE, J. K. & FREI, E. 1970. Asparagine Requirement and the Effect of Asparaginase on the Normal and Leukemic Human Bone Marrow. *Cancer Research*, 30, 466-472.
- HORVAT, T. Z., PECORARO, J. J., DALEY, R. J., BUIE, L. W., KING, A. C., RAMPAL, R. K., TALLMAN, M. S., PARK, J. H. & DOUER, D. 2016. The use of Erwinia asparaginase for adult patients with acute lymphoblastic leukemia after pegaspargase intolerance. *Leukemia research*, 50, 17-20.
- HUNGER, S. P., LU, X., DEVIDAS, M., CAMITTA, B. M., GAYNON, P. S., WINICK, N. J., REAMAN, G. H. & CARROLL, W. L. 2012. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 1663-1669.
- HUNGER, S. P. & MULLIGHAN, C. G. 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*, 373, 1541-1552.
- INABA, H., GREAVES, M. & MULLIGHAN, C. G. 2013. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 381, 1943-1955.
- INGE, M. V. D. S., LYNDIA, M. V., ROB, P., ANDRE, B., GABRIELE, E., NICHOLAS, G., VEERLE, M., JOSE SANCHEZ DE, T., CARMELO, R., LEWIS, B. S. & JAMES, A. W. 2016. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*, 101, 279-285.
- ISAACS, HART JR. 2003. Fetal and Neonatal Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 25, 348-361.
- KAATSCH, P. 2010. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 36, 277-285.
- KATO, M., KURATA, M., KANDA, J., KATO, K., TOMIZAWA, D., KUDO, K., YOSHIDA, N., WATANABE, K., SHIMADA, H., INAGAKI, J., KOH, K., GOTO, H., KATO, K., CHO, Y.,

- YUZA, Y., OGAWA, A., OKADA, K., INOUE, M., HASHII, Y., TESHIMA, T., MURATA, M. & ATSUTA, Y. 2019. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 54, 68-75.
- KATO, M., MANABE, A., SAITO, A. M., KOH, K., INUKAI, T., OGAWA, C., GOTO, H., TSUCHIDA, M. & OHARA, A. 2015. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis by the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). *International Journal of Hematology*, 101, 52-57.
- KLOOS, R. Q. H., VAN LITSENBURG, R. R. L., WOLF, S., WISMANS, L., KASPERS, G. J. L., UYL-DE GROOT, C. A., PIETERS, R. & VAN DER SLUIS, I. M. 2019. A cost-effectiveness analysis of Erwinia asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 66, e27458.
- KLUMPER, E., PIETERS, R., VEERMAN, A., HUISMANS, D., LOONEN, A., HAHLEN, K., KASPERS, G., VAN WERING, E., HARTMANN, R. & HENZE, G. 1995. In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.
- KURTZBERG, J., ASSELIN, B., BERNSTEIN, M., BUCHANAN, G. R., POLLOCK, B. H. & CAMITTA, B. M. 2011. Polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: a Children's Oncology Group Study (POG 8866). *Journal of pediatric hematology/oncology*, 33, 610.
- LIU, C., YANG, W., DEVIDAS, M., CHENG, C., PEI, D., SMITH, C., CARROLL, W. L., RAETZ, E. A., BOWMAN, W. P., LARSEN, E. C., MALONEY, K. W., MARTIN, P. L., MATTANO, L. A., JR., WINICK, N. J., MARDIS, E. R., FULTON, R. S., BHOJWANI, D., HOWARD, S. C., JEHA, S., PUI, C.-H., HUNGER, S. P., EVANS, W. E., LOH, M. L. & RELING, M. V. 2016. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Pancreatitis in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34, 2133-2140.
- LOCATELLI, F., MORETTA, F. & RUTELLA, S. 2013. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. *Curr Opin Oncol*, 25, 707-15.
- LOCATELLI, F., SCHRAPPE, M., BERNARDO, M. E. & RUTELLA, S. 2012. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 120, 2807-2816.
- LORENTZ, K. M., KONTOS, S., DIACERI, G., HENRY, H. & HUBBELL, J. A. 2015. Engineered binding to erythrocytes induces immunological tolerance to E. coli asparaginase. *Sci Adv*, 1, e1500112.
- MATLOUB, Y., LINDEMULDER, S., GAYNON, P. S., SATHER, H., LA, M., BROXSON, E., YANOFSKY, R., HUTCHINSON, R., HEEREMA, N. A., NACHMAN, J., BLAKE, M., WELLS, L. M., SORRELL, A. D., MASTERSON, M., KELLEHER, J. F. & STORK, L. C. 2006. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood*, 108, 1165-1173.
- METAYER, C., MILNE, E., CLAVEL, J., INFANTE-RIVARD, C., PETRIDOU, E., TAYLOR, M., SCHUZ, J., SPECTOR, L. G., DOCKERTY, J. D., MAGNANI, C., POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S., SINNETT, D., MURPHY, M., ROMAN, E., MONGE, P., EZZAT, S., MUELLER, B. A., SCHEURER, M. E., ARMSTRONG, B. K., BIRCH, J., KAATSCH, P., KOIFMAN, S., LIGHTFOOT, T., BHATTI, P., BONDY, M. L., RUDANT, J., O'NEILL, K., MILIGI, L., DESSYPRIS, N., KANG, A. Y. & BUFFLER, P. A. 2013. The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol*, 37, 336-47.
- MITCHELL, L., ANDREW, M., HANNA, K., ABSHIRE, T., HALTON, J., WU, J., ANDERSON, R., CHERRICK, I., DESAI, S., MAHONEY, D., MCCUSKER, P., CHAIT, P., ABDOLELL, M., VEBER, G. D. & MIKULIS, D. 2003. Trend to efficacy and safety using antithrombin

- concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost*, 90, 235-244.
- MITCHELL, L. G., SUTOR, A. H. & ANDREW, M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. Seminars in thrombosis and hemostasis, 1995. Copyright© 1995 by Thieme Medical Publishers, Inc., 390-401.
- MÖRICKE, A., ZIMMERMANN, M., REITER, A., GADNER, H., ODENWALD, E., HARBOTT, J., LUDWIG, W.-D., RIEHM, H. & SCHRAPPE, M. 2005. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klinische Pädiatrie*, 217, 310-320.
- MÖRICKE, A., ZIMMERMANN, M., VALSECCHI, M. G., STANULLA, M., BIONDI, A., MANN, G., LOCATELLI, F., CAZZANIGA, G., NIGGLI, F., ARICÒ, M., BARTRAM, C. R., ATTARBASCHI, A., SILVESTRI, D., BEIER, R., BASSO, G., RATEI, R., KULOZIK, A. E., LO NIGRO, L., KREMENS, B., GREINER, J., PARASOLE, R., HARBOTT, J., CARUSO, R., VON STACKELBERG, A., BARISONE, E., RÖSSIG, C., CONTER, V. & SCHRAPPE, M. 2016. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood*, 127, 2101-2112.
- MÜLLER, H. J. & BOOS, J. 1998. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Critical reviews in oncology/hematology*, 28, 97-113.
- NGUYEN, K., DEVIDAS, M., CHENG, S.-C., LA, M., RAETZ, E. A., CARROLL, W. L., WINICK, N. J., HUNGER, S. P., GAYNON, P. S. & LOH, M. L. 2008. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*, 22, 2142-2150.
- NIEMEYER, C. & EGGERT, A. 2017. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, Springer-Verlag.
- OSKARSSON, T., SÖDERHÄLL, S., ARVIDSON, J., FORESTIER, E., MONTGOMERY, S., BOTTAI, M., LAUSEN, B., CARLSEN, N., HELLEBOSTAD, M. & LÄHTEENMÄKI, P. 2016. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *haematologica*, 101, 68-76.
- PESSION, A., VALSECCHI, M. G., MASERA, G., KAMPS, W. A., MAGYAROSY, E., RIZZARI, C., VAN WERING, E. R., LO NIGRO, L., VAN DER DOES, A. & LOCATELLI, F. 2005. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 7161-7167.
- PIETERS, R., HUNGER, S. P., BOOS, J., RIZZARI, C., SILVERMAN, L., BARUCHEL, A., GOEKBUGET, N., SCHRAPPE, M. & PUI, C.-H. 2011a. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 117, 238-249.
- PIETERS, R., HUNGER, S. P., BOOS, J., RIZZARI, C., SILVERMAN, L., BARUCHEL, A., GOEKBUGET, N., SCHRAPPE, M. & PUI, C. H. 2011b. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer*, 117, 238-249.
- PUI, C.-H. & EVANS, W. E. 2006. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 354, 166-178.
- PUI, C.-H., LIU, Y. & RELLING, M. V. 2018. How to solve the problem of hypersensitivity to asparaginase? *Pediatric blood & cancer*, 65, 10.1002/pbc.26884.
- PUI, C., PEI, D., CAMPANA, D., CHENG, C., SANDLUND, J., BOWMAN, W., HUDSON, M., RIBEIRO, R., RAIMONDI, S. & JEHA, S. 2014. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 28, 2336-2343.
- RAETZ, E. A. & SALZER, W. L. 2010. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 32, 554-563.
- RAJA, R. A., SCHMIEGELOW, K. & FRANDBSEN, T. L. 2012. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*, 159, 18-27.
- RANTA, S., HEYMAN, M. M., JAHNUKAINEN, K., TASKINEN, M., SAARINEN-PIHKALA, U. M., FRISK, T., SÖDERHÄLL, S., PETRINI, P. & MÄKIPERNA, A. M.-T. 2013.

- Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 24, 749-756.
- RIVERA, G. K., PUI, C. H., ABROMOWITCH, M., MIRRO, J., OCHS, J. S., LOOK, A. T., MURPHY, S. B., DAHL, G. V., KALWINSKY, D. K., SIMONE, J. V., CRIST, W. M., RAIMONDI, S. C., BEHM, F. G., PUI, C. H., WILLIAMS, D. L., HANCOCK, M. L., EVANS, W. E. & KUN, L. E. 1991. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *The Lancet*, 337, 61-66.
- RIZZARI, C., CONTER, V., STARÝ, J., COLOMBINI, A., MOERICKE, A. & SCHRAPPE, M. 2013. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Current opinion in oncology*, 25, S1-S9.
- RYTTING, M. 2010. Peg-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 10, 833-839.
- SALVADOR, C., MEISTER, B., CRAZZOLARA, R. & KROPSHOFER, G. 2012. Management of hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia under persistent therapy with glucocorticoids and L-asparaginase during induction chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*, 4, 771-771.
- SALZER, W., BOSTROM, B., MESSINGER, Y., PERISSINOTTI, A. J. & MARINI, B. 2018. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 59, 1797-1806.
- SALZER, W., SEIBEL, N. & SMITH, M. 2012. Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert opinion on biological therapy*, 12, 1407-1414.
- SCHRAPPE, M., REITER, A., ZIMMERMANN, M., HARBOTT, J., LUDWIG, W. D., HENZE, G., GADNER, H., ODENWALD, E. & RIEHM, H. 2000. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. *Leukemia*, 14, 2205-22.
- SCHRAPPE, M., ZIMMERMANN, M., MÖRICKE, A., MANN, G., VALSECCHI, M. G., BARTRAM, C. R., BIONDI, A., PANZER-GRÜMAYER, R., SCHRAUDER, A., LOCATELLI, F., REITER, A., BASSO, G., NIGGLI, F., ARICÒ, M. & CONTER, V. 2008. Dexamethasone in Induction Can Eliminate One Third of All Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of An International Randomized Trial in 3655 Patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000). *Blood*, 112, 7-7.
- SCHREY, D., BORGHORST, S., LANVERS-KAMINSKY, C., HEMPEL, G., GERß, J., MÖRICKE, A., SCHRAPPE, M. & BOOS, J. 2010. Therapeutic drug monitoring of asparaginase in the ALL-BFM 2000 protocol between 2000 and 2007. *Pediatric blood & cancer*, 54, 952-958.
- SEEMAN, P. 2014. Discovery of why acute lymphoblastic leukaemia cells are killed by asparaginase: Adventures of a young post-doctoral student, Bertha K Madras. *Journal of medical biography*, 22, 90-92.
- SILVERMAN, L. B., GELBER, R. D., DALTON, V. K., ASSELIN, B. L., BARR, R. D., CLAVELL, L. A., HURWITZ, C. A., MOGHRABI, A., SAMSON, Y. & SCHORIN, M. A. 2001. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 97, 1211-1218.
- SINGH, M., HASSAN, N., VERMA, D., THAKUR, P., PANDA, B. P., PANDA, A. K., SHARMA, R. K., MIRZA, A., MANSOOR, S., ALROKAYAN, S. H., KHAN, H. A., AHMAD, P. & IQBAL, Z. 2020. Design of expert guided investigation of native L-asparaginase encapsulated long-acting cross-linker-free poly (lactic-co-glycolic) acid nanoformulation in an Ehrlich ascites tumor model. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28, 719-728.
- STACKELBERG, A. V. 2016. Therapie der rezidivierten akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien: Standard und Innovation.
- STRULLU, M., CORRADINI, N., AUDRAIN, M., ORSONNEAU, J.-L., BOUIGE, D., THOMARE, P., VERMOT-DESROCHES, C., MANSUY, A., LEGRAND, A., ROZÉ, J.-C., MOHTY, M. & MÉCHINAUD, F. 2010. Silent hypersensitivity to Escherichia coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 51, 1464-1472.

- TALLEN, G., RATEI, R., MANN, G., KASPERS, G., NIGGLI, F., KARACHUNSKY, A., EBELL, W., ESCHERICH, G., SCHRAPPE, M., KLINGEBIEL, T., FENGLER, R., HENZE, G. & STACKELBERG, A. V. 2010a. Long-Term Outcome in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy: Results of Trial ALL-REZ BFM 90. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 2339-2347.
- TALLEN, G., RATEI, R., MANN, G., KASPERS, G., NIGGLI, F., KARACHUNSKY, A., EBELL, W., ESCHERICH, G., SCHRAPPE, M., KLINGEBIEL, T., FENGLER, R., HENZE, G. & VON STACKELBERG, A. 2010b. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*, 28, 2339-47.
- TEUFFEL, O., KUSTER, S. P., HUNGER, S. P., CONTER, V., HITZLER, J., ETHIER, M. C., SHAH, P. S., BEYENE, J. & SUNG, L. 2011. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*, 25, 1232-1238.
- UNDERWOOD, B., ZHAO, Q., WALKER, A. R., MIMS, A. S., VASU, S., LONG, M., T, Z. H., BLASER, B. W., GRIESELHUBER, N. R., WALL, S. A., BEHBEHANI, G. K., BLACHLY, J. S., LARKIN, K., BYRD, J. C., GARZON, R., WANG, T. F. & BHATNAGAR, B. 2020. Incidence of venous thrombosis after peg-asparaginase in adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol Oncol*, 9, Ijh28.
- VARLEY, J., THORNCROFT, M., MCGOWN, G., APPLEBY, J., KELSEY, A. M., TRICKER, K., EVANS, D. G. R. & BIRCH, J. M. 1997. A detailed study of loss of heterozygosity on chromosome 17 in tumours from Li-Fraumeni patients carrying a mutation to the TP53 gene. *Oncogene*, 14, 865-871.
- VON STACKELBERG, A., VÖLZKE, E., KÜHL, J., SEEGER, K., SCHRAUDER, A. & ESCHERICH, G. 2011a. ALL-REZ BFM Study Group Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer*, 47, 90-7.
- VON STACKELBERG, A., YAMANAKA, J., ESCHERICH, G., ECKERT, C., RATEI, R., HITZLER, J. K., MANN, G., SRAMKOVA, L., BOURQUIN, J.-P., SCHRAPPE, M. & HENZE, G. N. 2011b. Conventional Reinduction/Consolidation-Type Therapy Versus Short Course High Intensity Combination Chemotherapy As Post-Induction Treatment for Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. Early Results of Study ALL-REZ BFM 2002. *Blood*, 118, 871-871.
- VROOMAN, L. M., SUPKO, J. G., NEUBERG, D. S., ASSELIN, B. L., ATHALE, U. H., CLAVELL, L., KELLY, K. M., LAVERDIÈRE, C., MICHON, B. & SCHORIN, M. 2010. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 54, 199-205.
- WENNER, K. A., VIEIRA PINHEIRO, J. P., ESCHERICH, G., WESSALOWSKI, R., JORCH, N., WOLFF, J., STEHN, M., KOHLSCHÜTTER, A., BOOS, J. & JANKA-SCHAUB, G. E. 2005. Asparagine Concentration in Plasma After 2 500 IU/m² PEG-Asparaginase i.v. in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klin Padiatr*, 217, 321-326.
- WILLER, A., GERß, J., KÖNIG, T., FRANKE, D., KÜHNEL, H.-J., HENZE, G., VON STACKELBERG, A., MÖRICKE, A., SCHRAPPE, M. & BOOS, J. 2011. Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 118, 5774-5782.
- WOLTERS, B. O., FRANDBSEN, T. L., ABRAHAMSSON, J., ALBERTSEN, B. K., HELT, L. R., HEYMAN, M., JÓNSSON, Ó. G., KÖRGVEE, L. T., LUND, B., RAJA, R. A., RASMUSSEN, K. K., TASKINEN, M., TULSTRUP, M., VAITKEVIČIENĖ, G. E., YADAV, R., GUPTA, R., SCHMIEGELOW, K., ON BEHALF OF THE NORDIC SOCIETY OF PEDIATRIC, H. & ONCOLOGY 2017. Asparaginase-associated pancreatitis: a study on phenotype and genotype in the NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia*, 31, 325-332.

- WOO, M. H., HAK, L. J., STORM, M. C., SANDLUND, J. T., RIBEIRO, R. C., RIVERA, G. K., RUBNITZ, J. E., HARRISON, P. L., WANG, B. & EVANS, W. E. 2000. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 1525-1532.
- YEN, H.-J., CHANG, W.-H., LIU, H.-C., YEH, T.-C., HUNG, G.-Y., WU, K.-H., PENG, C.-T., CHANG, Y.-H., CHANG, T.-K., HSIAO, C.-C., SHEEN, J.-M., CHAO, Y.-H., CHANG, T.-T., CHIOU, S.-S., LIN, P.-C., WANG, S.-C., LIN, M.-T., HO, W.-L., CHEN, Y.-C. & LIANG, D.-C. 2016. Outcomes Following Discontinuation of E. coli l-Asparaginase Upon Severe Allergic Reactions in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 63, 665-670.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Swaantje Illig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Therapie mit Asparaginase auf die Prognose beim ersten Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter/Influence of asparaginase therapy on the prognosis in the first relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in childhood“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 26.03.2021

Datum

Unterschrift

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Patrick Hundsdörfer für die Möglichkeit danken, diese Dissertation in der Abteilung der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie/KMT zu erstellen. Ohne seine ständige professionelle Supervision, die guten Hinweise und kritischen Anmerkungen wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen. Herzlich danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. Christiane Chen-Santel für die Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Außerdem möchte ich dem Leiter der ALL-REZ BFM 2002, Herrn Dr. Arend von Stackelberg, sowie allen Mitarbeiter*innen der ALL-REZ-Studienzentrale danken, allen voran Andrea Kretschmann für ihre Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung. Für die professionelle statistische Beratung und praktische Hilfe bedanke ich mich aufrichtig bei Ingo Steffen, Robert Röhle und Dr. Alice Schneider.

Für die Nachsicht, Unterstützung und einen klaren Kopf während der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit möchte ich meinem Partner Tim Dittler danken. Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter Barbara Illig. Meinen Freund*innen Dr. Jan-Frederick Fischer, Lois Warnow, Dr. Sigrid Hahn, Dr. Negin Karimiam, Dr. Julz Tamás Fütty, Henriette Scharnhorst, Martin Buss, Dr. Vera Finger, Dr. Stefanie Endres, Dr. Patricia Engel, Rosa Amu, Munes Najafi, Jana Jelitzki, Indre und Henrike Illig, Peps Gutsche und Irina Smaranda danke ich für die Nachfragen, die gemeinsame Zeit und das Aufmuntern in schwierigen Momenten.