



kinderkrebsinfo

Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Akute myeloische Leukämie (AML)

Copyright © 2026 www.kinderkrebsinfo.de

Autor: Maria Yiallourous, erstellt am 14.04.2006, Redaktion: Maria Yiallourous,
Freigabe: Prof. Dr. med. Ursula Creutzig, Zuletzt bearbeitet: 15.09.2026

Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert

**KINDER
KREBS
STIFTUNG**



Table of Content

1. Allgemeine Informationen zur akuten myeloischen Leukämie (AML)	8
1.1. Beschreibung: Was ist eine akute myeloische Leukämie?	8
1.1.1. Von welchen Zellen geht die AML aus?	8
1.1.2. Welche Formen (Subtypen) der AML gibt es?	9
1.1.3. Sonderform therapieinduzierte akute myeloische Leukämie (t-AML)	10
1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt eine akute myeloische Leukämie vor?	10
1.3. Ursachen: Wie entsteht eine akute myeloische Leukämie?	11
1.3.1. Erbliche Veranlagung / genetische Faktoren	12
1.3.1.1. Erbliche Veranlagung	12
1.3.1.2. Angeborene Vorerkrankungen	12
1.3.1.2.1. Down-Syndrom	12
1.3.1.2.2. Andere angeborene oder erworbene Krankheiten	13
1.3.1.3. Veränderte Chromosomen in den Leukämiezellen	13
1.3.2. Andere Faktoren	13
1.3.2.1. Radioaktive Strahlen	13
1.3.2.2. Röntgenstrahlen und Strahlentherapie	13
1.3.2.3. Elektromagnetische Felder	14
1.3.2.4. Chemische Substanzen und Medikamente	15
1.3.2.5. Therapieinduzierte sekundäre AML (t-AML)	15
1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei akuter myeloischer Leukämie auf?	16
1.4.1. Liste möglicher Symptome	17
1.5. Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut	18
1.5.1. Das Knochenmark - der Ort der Blutbildung	18
1.5.2. Welche Funktionen erfüllt das Blut?	19
1.5.3. Die Bestandteile des Blutes	20
1.5.3.1. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)	20
1.5.3.2. Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)	21
1.5.3.2.1. Granulozyten	22
1.5.3.2.2. Lymphozyten	22
1.5.3.2.3. Monozyten	23
1.5.3.3. Die Blutplättchen (Thrombozyten)	23
2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich?	24
2.1. Erstdiagnose: Wie wird eine akute myeloische Leukämie festgestellt?	24
2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	25
2.1.2. Blutuntersuchungen	25
2.1.2.1. Blutbefund bei AML	26
2.1.3. Knochenmarkuntersuchung	27
2.1.3.1. Knochenmarkbefund bei einer AML (Zytomorphologie und Zytochemie)	27
2.1.3.2. Immunologische und genetische Untersuchungen zur Bestimmung der AML-Unterform	28



2.1.3.2.1. Immunphänotypisierung	28
2.1.3.2.2. Zytogenetik und Molekulargenetik	28
2.1.4. Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion)	29
2.1.5. Bildgebende Verfahren	30
2.1.5.1. Ultraschalluntersuchungen (Brust- und Bauchraum, Hoden)	30
2.1.5.2. Röntgenuntersuchung (Brustkorb, Skelett)	30
2.1.5.3. Magnetresonanztomographie und Computertomographie (Brust- und Bauchraum, Gehirn, Skelett)	30
2.1.6. Untersuchungen von Herz und Gehirn	31
2.1.6.1. Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie)	31
2.1.6.2. Elektrokardiographie (EKG)	31
2.1.6.3. Elektroenzephalographie (EEG)	32
2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien wird die Behandlungsintensität festgelegt?	32
2.2.1. Unterformen (Subtypen) der AML	32
2.2.1.1. Zytomorphologische Einteilung der AML (FAB-Klassifikation)	33
2.2.1.2. Einteilung der AML nach genetischen Merkmalen	35
2.2.2. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie	36
2.2.3. Nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten in verschiedene Risiko-/Therapiegruppen?	36
2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann eine AML verlaufen?	38
2.3.1. Wie verläuft eine AML ohne Behandlung?	38
2.3.2. Welche möglichen Krankheitsverläufe / Krankheitsphasen gibt es bei Patienten in Behandlung?	39
2.3.2.1. Unbehandelte AML	39
2.3.2.2. AML in Remission	39
2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv)	40
2.3.2.4. Therapieversagen	40
2.3.2.5. Sekundäre AML (therapieinduziert)	41
2.4. Verlaufsdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während der Therapie erforderlich?	41
2.4.1. Blut- und Knochenmarkuntersuchungen	41
2.4.2. Sonstige Untersuchungen	41
2.4.3. Untersuchungen bei Verdacht auf Krankheitsrückfall	42
3. Therapie: Wie sieht die Behandlung eines Patienten mit AML aus?	43
3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich?	43
3.1.1. Chemotherapie	44
3.1.1.1. Welche Medikamente werden eingesetzt und wie werden sie verabreicht?	44
3.1.1.2. Wie wird die Chemotherapie durchgeführt?	45
3.1.1.3. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es?	45
3.1.1.3.1. Häufige Nebenwirkungen	45
3.1.1.3.2. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung	46
3.1.2. Zielgerichtete Therapie	46



3.1.3. Strahlentherapie	47
3.1.3.1. Bei welchen Patienten kann eine Strahlentherapie in Frage kommen?	47
3.1.3.2. Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt und was passiert bei einer Bestrahlung?	47
3.1.3.3. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es?	48
3.1.4. Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation	49
3.1.4.1. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab?	50
3.1.4.2. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es?	50
3.1.4.2.1. Allogene Stammzelltransplantation	50
3.1.4.3. Wie werden die Stammzellen gewonnen?	51
3.1.4.3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark	51
3.1.4.3.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut	52
3.1.4.4. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen?	52
3.1.4.4.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie)	52
3.1.4.4.2. Risiken der Transplantation	53
3.1.4.4.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen	53
3.1.5. Therapieabweichungen bei AML-Patienten mit Down-Syndrom	54
3.1.6. Therapieabweichungen bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL)	55
3.1.6.1. Therapieüberwachung	56
3.1.6.2. Mögliche Nebenwirkungen	56
3.1.7. Unterstützende Behandlungsmaßnahmen (Supportivtherapie)	57
3.1.7.1. Ersatz von Blutbestandteilen	57
3.1.7.2. Maßnahmen bei Hyperleukozytose	57
3.1.7.3. Maßnahmen gegen eine Schädigung der Nieren durch Tumorlyse-Syndrom	58
3.1.7.4. Sondermaßnahmen bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL)	58
3.2. Schritt für Schritt: Wie läuft die Chemotherapie im Einzelnen ab?	58
3.2.1. Vortherapie (Zytoreduktive Vorphase)	59
3.2.2. Induktionstherapie	60
3.2.3. Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie	61
3.2.4. ZNS-Therapie	61
3.2.5. Dauertherapie	61
3.2.6. Wie werden die Medikamente verabreicht und dosiert?	62
3.3. Wie wird die Behandlung kontrolliert, qualitätsgesichert und fortentwickelt? Therapieoptimierungsstudien und Register	62
3.3.1. Standardisierte Therapiepläne	63
3.3.2. Therapieoptimierung	63
3.3.3. Dokumentation und Kontrolle	63
3.3.4. Therapieoptimierungsstudien und Therapieerfolge	64
3.3.5. Welche aktuellen Therapieoptimierungsstudien / Register gibt es?	65



3.4. Krankheitsrückfall: Welche Aspekte sind wichtig und wie erfolgt die Behandlung?	66
3.4.1. Was ist ein Krankheitsrückfall (Rezidiv)?	67
3.4.2. Welche Krankheitszeichen treten bei einem AML-Rezidiv auf?	67
3.4.2.1. Knochenmark-Rezidiv	68
3.4.2.2. ZNS-Rezidiv	68
3.4.2.3. Hoden-Rezidiv	68
3.4.3. Wie erfolgt die Diagnose eines AML-Rezidivs und welche Rezidiv- formen gibt es?	68
3.4.3.1. Isoliertes Knochenmark-Rezidiv	68
3.4.3.2. (Isoliertes) ZNS-Rezidiv	69
3.4.3.3. (Isoliertes) Rezidiv der Haut	69
3.4.3.4. Isoliertes Hodenrezidiv	69
3.4.3.5. Isolierte Rezidive anderer Organe	69
3.4.3.6. Kombinierte Rezidive	69
3.4.4. Wie erfolgen Therapieplanung und Behandlung von Patienten mit AML-Rezidiv?	69
3.4.4.1. Europaweites Therapiekonzept	70
3.4.4.2. Behandlung bei Patienten mit Rezidiv einer akuten Promyel- ozytenleukämie (APL)	71
3.4.5. Internationale Rezidiv-Therapiestudien	71
4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung?	72
4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich?	72
4.1.1. Nachsorgepläne	73
4.2. Psychosoziale Nachbetreuung	73
4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung?	74
4.3.1. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung)	75
4.3.1.1. Erhöhtes Risiko für Zweitkrebserkrankungen	75
4.3.1.2. Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit	76
4.3.1.3. Weitere mögliche Spätfolgen	77
4.3.2. Spätfolgen der Stammzelltransplantation	78
4.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung von Spätfolgen	79
4.3.3.1. Therapiestudien	79
4.3.3.2. Rückwirkende Analysen	80
4.3.3.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie	80
4.3.3.4. Nachsorge	80
5. Prognose: Wie sind die Heilungsaussichten bei Patienten mit akuter myel- oischer Leukämie?	81
5.1. Heilungsaussichten bei Patienten mit AML-Ersterkrankung	81
5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit AML-Rezidiv	81
Literaturverzeichnis	83
Glossary	95

Akute myeloische Leukämie (AML)

Leukämien sind bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems. Mit etwa 30 % aller bösartigen Neubildungen sind sie die häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die akute myeloische Leukämie (AML) ist nach der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) die zweithäufigste Leukämie bei Kindern und Jugendlichen.

Die Erkrankung nimmt einen raschen Verlauf. Erfolgt keine Behandlung, breiten sich die Leukämiezellen in kürzester Zeit im ganzen Körper aus. Sie stören die normale Blutbildung im *Knochenmark*, schädigen Körperorgane und führen dadurch zu schweren Erkrankungen, die unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod führen.

Die *Prognose* der AML ist weniger günstig als die der ALL. In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Behandlung dieser Erkrankung jedoch deutlich verbessert. Während eine AML noch in den 60/70er Jahren in ihrem Verlauf kaum zu beeinflussen war, können heute mit modernen Untersuchungsmethoden, standardisierten Behandlungsformen (Kombinations-Chemotherapien mit oder ohne Blutstammzelltransplantation) und verbesserten unterstützenden Behandlungsmaßnahmen (Supportivtherapie) über 75 % der Kinder von dieser Krankheit geheilt werden ^{[[1]]} ^{[[2]]} ^{[[3]]} ^{[[4]]}. Durch weitere Therapieverbesserungen erhoffen sich Ärzte und Wissenschaftler zunehmend bessere Heilungschancen.

Anmerkungen zum Text

Der folgende Informationstext zur akuten myeloischen Leukämie richtet sich an Patienten und deren Angehörige. Er soll dazu beitragen, diese Erkrankung und die Möglichkeiten ihrer Behandlung zu erklären. Die Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Die Informationen sind vor allem auf der Grundlage der unten angegebenen Literatur (Basisliteratur) sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien und Therapiepläne zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit AML erstellt worden. Weitere Literaturquellen werden im Text genannt. Der Text wurde durch die oben angegebenen Editoren im August 2026 aktualisiert und zur Einstellung ins Internet für die Dauer von zwei Jahren freigegeben. Er soll spätestens nach Ablauf dieser Frist erneut überprüft und aktualisiert werden.

Bitte beachten Sie, dass es sich im Folgenden um allgemeine Informationen und Empfehlungen handelt, die – aus der komplexen Situation heraus – nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit bei jedem Patienten zutreffen. Viele Therapieempfehlungen müssen im Einzelfall und interdisziplinär entschieden werden. Ihr Behandlungsteam wird Sie über die für Sie zutreffenden Maßnahmen informieren.

Psychosoziale Versorgung



Die Krebserkrankung eines Kindes ist für die ganze Familie eine belastende Situation. Das Psychosoziale Team der Klinik oder später der Nachsorgeeinrichtung steht Patienten und ihren Angehörigen von der Diagnose bis zum Abschluss der Behandlung sowie während der Nachsorge beratend und unterstützend zur Seite. Zögern Sie nicht, dieses Angebot in Anspruch zu nehmen. Es ist fester Bestandteil des Behandlungskonzepts aller kideronkologischen Zentren im deutschsprachigen Raum. Hier finden Sie umfassende Informationen zum Thema.

Basisliteratur

Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D , Akute myeloische Leukämie (AML) im Kindes- und Jugendalter Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF, https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-031I_S1_Akute-myeloische-Leukae-mie%E2%80%93AML%E2%80%93Kinder-Jugendliche_2019-09-abgelaufen.pdf [uri]

Creutzig U, Reinhardt D , Akute myeloische Leukämien, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018, 3540037020 [isbn]

Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehmbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D, AML Committee of the International BFM Study Group , Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel *Blood* 2012;120(16):3187-205, 22879540 [pubmed]

Reinhardt D, Antoniou E, Waack K , Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future. *Journal of clinical medicine* 2022;11(3), 35159956 [pubmed]

Shimony S, Stahl M, Stone RM , Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American journal of hematology* 2025 May;100(5):860-891, 39936576 [pubmed]

1. Allgemeine Informationen zur akuten myeloischen Leukämie (AML)

In diesem Kapitel erhalten Sie allgemeine Informationen zur akuten myeloischen Leukämie (AML). Thematisiert werden Krankheitsbild, Häufigkeit und Symptome der AML sowie mögliche Ursachen der Krankheitsentwicklung.

Die *akute myeloische Leukämie* (AML) entsteht durch eine Veränderung von *Zellen* des blutbildenden Systems. Die folgenden Kapitel bieten Informationen über die Art der Erkrankung sowie über Krankheitsentstehung und Krankheitszeichen.

Das Kapitel „Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut“ enthält ausführliche Informationen zur normalen Funktionsweise des blutbildenden Systems im Knochenmark und dient dem besseren Verständnis der Erkrankung und ihrer Behandlung.

1.1. Beschreibung: Was ist eine akute myeloische Leukämie?

Die akute myeloische Leukämie (AML) – auch akute nicht-lymphoblastische Leukämie genannt – ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems. Sie entsteht im *Knochenmark*, dem Ort der Blutbildung, und geht im Allgemeinen mit einer Überproduktion unreifer weißer Blutkörperchen einher.

Normalerweise vermehren und erneuern sich alle Blutzellen in einem harmonischen Gleichgewicht. Sie durchlaufen dabei einen komplizierten Reifungsprozess (*siehe auch Kapitel "Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut"*).

Bei der AML ist dieser Prozess außer Kontrolle geraten: Die weißen Blutkörperchen (weiße Blutzellen, *Leukozyten*) reifen nicht mehr zu funktionstüchtigen Zellen heran, sondern vermehren sich rasch und unkontrolliert. Sie verdrängen dadurch zunehmend die normale Blutbildung, so dass gesunde weiße Blutkörperchen sowie rote Blutkörperchen (rote Blutzellen, *Erythrozyten*) und Blutplättchen (*Thrombozyten*) nicht mehr im notwendigen Umfang gebildet werden. Blutarmut (*Anämie*), *Infektionen* und erhöhte Blutungsneigung können die Folge und zugleich auch das erste Anzeichen einer akuten Leukämie sein.

Da die AML von Anfang an nicht auf eine bestimmte Stelle im Körper begrenzt ist, sondern vom Knochenmark ausgehend das Blut, die lymphatischen Gewebe [*lymphatisches System*] und alle anderen Organe und somit ganze Organsysteme befallen kann, wird sie – wie alle Leukämien – auch als bösartige Systemerkrankung bezeichnet.

1.1.1. Von welchen Zellen geht die AML aus?

Die AML entsteht durch die bösartige Veränderung (Entartung) unreifer myeloischer *Zellen*. Es handelt sich dabei um *Stammzellen* der Blutbildung im *Knochenmark*, aus denen im weiteren Entwicklungsverlauf – je nach Art der Stammzelle – bestimmte weiße Blutzellen (*Granulozyten*, *Monozyten*), rote Blutzellen (*Erythrozyten*) oder Blutplättchen (*Thrombozyten*) hervorgehen (*siehe Kapitel „Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut“*).

Bei der AML findet in der Regel eine Entartung in einer unreifen Vorläuferzelle der weißen Blutzellen, den so genannten *Myeloblasten*, statt. Prinzipiell können aber Vorläufer aller myeloischen Zellen entarten, so auch die der roten Zellreihe und der Blutplättchen oder auch gemeinsame Vorläuferzellen.

Anders als gesunde Vorläuferzellen, die am Ende ihrer mehrstufigen Entwicklungsphase zu funktionstüchtigen Blutzellen ausreifen, entwickeln sich entartete Vorläuferzellen nicht richtig und können entsprechend auch ihre jeweiligen Aufgaben im Blut oder in den Körpergeweben nicht erfüllen.

1.1.2. Welche Formen (Subtypen) der AML gibt es?

Da die bösartige Veränderung nicht nur verschiedene Arten myeloischer Vorläuferzellen betreffen kann (siehe Abschnitt „Ursprung der AML“), sondern darüber hinaus auch auf unterschiedlichen Reifungsstufen erfolgt, gibt es verschiedene *morphologische* Formen (Subtypen) der AML:

- **Myeloblastenleukämie und Promyelozytenleukämie:** Beide Leukämieformen gehen von Vorläuferzellen der *Granulozyten* aus. Die Zellen, aus denen die Promyelozytenleukämie entsteht, sind allerdings im Unterschied zur Myeloblastenleukämie weiter ausgereift. Während Myeloblastenleukämien den bei weitem größten Teil der akuten myeloischen Leukämien ausmachen, ist die Promyelozytenleukämie selten.
- **Monoblastenleukämie:** Diese Leukämieform ist seltener als die Myeloblastenleukämie und geht überwiegend von Vorläuferzellen der *Monozyten* aus.
- **Akute myelomonozytäre Leukämien:** Hierbei handelt es sich um Mischformen der Myeloblasten- und Monoblastenleukämie.
- **Erythroblastenleukämien:** Sie entstehen überwiegend aus Vorläuferzellen der *Erythrozyten*.
- **Megakaryozytenleukämien:** Diese gehen aus Vorläuferzellen der *Thrombozyten* hervor.

Anhand der unter dem *Mikroskop* sichtbaren (*zytomorphologischen*) Form der Leukämiezellen werden (nach der French-American-British- (FAB-)Klassifikation) acht verschiedene Hauptformen der AML unterschieden; diese waren in der Vergangenheit für die Einteilung der AML wichtig.

Heutzutage erfolgt die *Klassifikation* der AML nach genetischen Kriterien. Die *WHO-Klassifikation* (2022) berücksichtigt *zytogenetische* und *molekulargenetische* Merkmale der entarteten Zellen. Die zytomorphologischen Merkmale sind nach wie vor bei der raschen Diagnosestellung wichtig; anhand dieser lässt sich auch die seltene akute Promyelozytenleukämie meist gut erkennen (siehe auch Kapitel „Therapieplanung“). [[5]] [[1]] [[6]]

Wichtig zu wissen: Es gibt verschiedene Formen der AML, die sich, was Krankheitsverlauf und Heilungsaussichten (Prognose) betrifft, zum Teil deutlich voneinander unterscheiden. Bei der Wahl der Behandlungsstrategie werden diese Unterschiede berücksichtigt.

1.1.3. Sonderform therapieinduzierte akute myeloische Leukämie (t-AML)

Eine Sonderform der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist die so genannte therapieinduzierte sekundäre AML (t-AML); sie kann nach einer Chemo- oder Strahlentherapie auftreten, die im Rahmen einer anderen Krebserkrankung durchgeführt wurde [[7]]. Je nach den auslösenden Faktoren der Erkrankung, den *molekularen* Veränderungen in den Leukämiezellen und dem Zeitpunkt der Krebsentstehung lassen sich therapieinduzierte t-AML in zwei verschiedene Gruppen einteilen:

- Leukämien, die nach einer Behandlung mit alkylierenden Substanzen (*Alkylantien*) vorkommen: Sie entstehen innerhalb von vier bis zehn Jahren nach der Therapie und weisen häufig *Deletionen* an den Chromosomen 7 oder 5 auf. Diese t-AML werden vor allem bei Erwachsenen im höheren Lebensalter gefunden, treten aber auch bei Kindern und Jugendlichen auf.
- Leukämien, die nach einer Behandlung mit so genannten Topoisomerase-II-Inhibitoren [siehe *Topoisomerasehemmer*], insbesondere den Epipodophyllotoxinen und den *Anthrazyklinen*, entstehen: Sie treten nach einer Latenzzeit von zwei bis vier Jahren nach einer Erstkrebsbehandlung auf. Hierbei werden vor allem monoblastäre AML-Subtypen, AML-FAB-Typ M4 oder M5, aber auch akute Promyelozytenleukämien (FAB M3) beobachtet. [[8]]

Die Behandlung einer therapieinduzierten AML ist schwierig und mit einer ungünstigen *Prognose* verbunden [[9]]. Eine Ausnahme stellt die sekundäre Promyelozytenleukämie dar, für die ähnliche Behandlungserfolge erzielt werden wie für eine primäre Promyelozytenleukämie [[10]].

Weitere Informationen zu den auslösenden Substanzen erhalten Sie im Kapitel „Ursachen“.

Informationen zu verschiedenen Zytostatikasubstanzgruppen finden Sie in unserem [Patiententext zu Chemotherapie/Zytostatika](#).

1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt eine akute myeloische Leukämie vor?

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist, nach der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL), mit knapp 20 % die zweithäufigste Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Ihr Anteil an der Gesamtheit aller bösartigen Erkrankungen beträgt etwa 4 %. In Deutschland erkranken nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters (Mainz) pro Jahr circa 90 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren neu an einer akuten myeloischen Leukämie.

Die AML kann in jedem Alter auftreten, am häufigsten ist sie im höheren Erwachsenenalter. Im Kindes- und Jugendalter sind Säuglinge und Kleinkinder in den ersten beiden Lebensjahren am

häufigsten betroffen. Ein erneuter leichter Anstieg der Erkrankungshäufigkeit ist bei Kindern ab dem 13. Lebensjahr feststellbar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter (Altersgruppe 0–17 Jahre) liegt bei 7 Jahren. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen (Geschlechterverhältnis 1,1:1) [[3]].

1.3. Ursachen: Wie entsteht eine akute myeloische Leukämie?

Die Ursachen der akuten myeloischen Leukämie (AML) sind weitgehend unbekannt. Zwar weiß man, dass die Krankheit durch die bösartige Veränderung einer unreifen myeloischen Zelle, in der Regel einer Vorläuferzelle der *Granulozyten* oder der *Monozyten*, entsteht und dass die Entartung mit Veränderungen im Erbgut der Zelle einhergeht. In den meisten Fällen bleibt jedoch unklar, warum *genetische* Veränderungen auftreten und warum sie bei manchen Kindern zur Erkrankung führen, bei anderen nicht. Nach heutigem Wissen müssen mehrere genetische Veränderungen zusammenkommen, bevor eine Leukämie entsteht.

Bekannt ist, dass Kinder und Jugendliche mit bestimmten erbten oder erworbenen *Immundefekten* und/oder mit bestimmten *Chromosomenveränderungen* (zum Beispiel *Down-Syndrom*, *Fanconi-Anämie*) ein erhöhtes Risiko haben, an einer AML zu erkranken. Auch *radioaktive Strahlen* und *Röntgenstrahlung*, bestimmte chemische Substanzen und Medikamente, Zigaretten- oder Alkoholkonsum der Eltern und möglicherweise auch *Viren*, können bei der Entstehung einer Leukämie eine Rolle spielen.

Ausführlichere Informationen zu den bekannten oder vermuteten Risikofaktoren finden Sie im Anschluss. Festzuhalten bleibt jedoch, dass bei den meisten Patienten keine krankheitsbegünstigenden Faktoren bekannt sind.

Basisliteratur

Belson M, Kingsley B, Holmes A, Risk factors for acute leukemia in children: a review *Environmental health perspectives* 2007 Jan;115(1):138-45, 17366834 [pubmed]

Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY, Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence *Cancer Invest* 2005;23:60-75, 15779869 [pubmed]

Greaves M, Childhood leukaemia *BMJ* 2002;324:283-7, 11823363 [pubmed]

Kaatsch P, Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindesalter, in: Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* 2018, 2. Aufl.: 163-168, 3540037020 [isbn]

Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, Debatin KM, Deubzer H, Dirksen U, Eckert C, Eggert A, Erlacher M, Fleischhack G, Frühwald MC, Gnekow A, Goehring G, Graf N, Hanenberg H, Hauer J, Hero B, Hettmer S, von Hoff K, Horstmann M, Hoyer J, Illig T, Kaatsch P, Kappler R, Kerl K, Klingebiel T, Kontny U, Kordes U, Körholz D, Koscielniak E, Kramm CM, Kuhlen M, Kulozik AE, Lamottke B, Leuschner I, Lohmann DR, Meinhardt A, Metzler M, Meyer LH, Moser O, Nathrath M, Niemeyer CM, Nustede R, Pajtler KW, Paret C, Rasche M, Reinhardt D, Rieß O, Russo A, Rutkowski S, Schlegelberger B, Schneider D, Schneppenheim R, Schrappe M, Schroeder C, von Schweinitz D, Simon T, Sparber-Sauer M, Spix C, Stanulla M, Stei-

nemann D, Strahm B, Temming P, Thomay K, von Bueren AO, Vorwerk P, Witt O, Wlodarski M, Wössmann W, Zenker M, Zimmermann S, Pfister SM, Kratz CP, Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *American journal of medical genetics. Part A* 2017;173(4):1017-1037, 28168833 [pubmed]

Stanulla M, Kratz C, Genetische Prädispositionen für Krebserkrankungen, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* 2018, 2. Aufl.: 169-174, 3540037020 [isbn]

1.3.1. Erbliche Veranlagung / genetische Faktoren

1.3.1.1. Erbliche Veranlagung

Die AML ist nicht im eigentlichen Sinne erblich. Allerdings hat man festgestellt, dass das Risiko für die Entstehung dieser Krebsart erhöht ist, wenn in der Familie schon häufiger bösartige Erkrankungen aufgetreten sind:

Geschwister eines leukämiekranken Kindes beispielsweise haben ein geringfügig erhöhtes Risiko (etwa 1,1-fach), ebenfalls an einer Leukämie zu erkranken. Bei eineiigen Zwillingen ist das Risiko einer Leukämieerkrankung auch des anderen Zwillings so hoch (circa 15 %), dass in jedem Fall eine Blutuntersuchung, im Zweifel auch eine Knochenmarkuntersuchung beim nicht erkrankten Geschwister erfolgen sollte. Man nimmt allerdings an, dass das erhöhte Krebsrisiko beim Zwillings nicht unbedingt genetisch bedingt ist, sondern darin liegt, dass einzelne Leukämiezellen des erkrankten Kindes in die Plazenta des gesunden Geschwisterkindes gelangen [[10]] [[11]].

1.3.1.2. Angeborene Vorerkrankungen

Kinder, die an bestimmten genetisch bedingten, angeborenen Erkrankungen leiden (zum Beispiel *Down-Syndrom* (Trisomie 21), *Fanconi-Anämie*, *Bloom-Syndrom*, *Neurofibromatose*, familiäre *Monosomie 7*), haben ein zum Teil deutlich erhöhtes Risiko, an einer AML zu erkranken [[12]]. Da diese Krankheitsbilder (Syndrome) mit einer Veranlagung für die Entwicklung von Krebserkrankungen einhergehen, werden sie auch als *Krebsprädispositionssyndrome* bezeichnet [[13]].

1.3.1.2.1. Down-Syndrom

Beim Down-Syndrom ist das *Chromosom 21* dreimal statt zweimal vorhanden (daher auch die Bezeichnung Trisomie 21). Es tritt bei einem von 700 Neugeborenen auf und führt 14- bis 20-mal häufiger zu einer akuten Leukämie als dies bei gesunden Kindern der Fall ist. Kinder mit Down-Syndrom, die unter vier bis fünf Jahre alt sind, haben ein etwa 100- bis 150-fach höheres Risiko an einer AML zu erkranken als Kinder ohne Down-Syndrom. Zudem kommt es im Neugeborenenalter bei Down-Syndrom-Patienten häufig zu einer vorübergehenden AML (der so genannten transienten myeloproliferativen Erkrankung), die sich normalerweise von selbst wieder zurückbildet [[14]] [[15]] [[16]] [[17]] [[18]].

Inzwischen weiß man, dass bei Kindern mit Down-Syndrom die so genannte *GATA1-Mutation* eine wesentliche Rolle bei der Leukämieentstehung spielt [[19]] [[20]].

1.3.1.2.2. Andere angeborene oder erworbene Krankheiten

Bei Kindern mit Neurofibromatose ist das Risiko für bösartige Erkrankungen, insbesondere für eine AML und ein *myelodysplastisches Syndrom* (MDS), ebenfalls erhöht. Auch andere genetische Defekte (zum Beispiel *Kostmann-Syndrom*, *Blackfan-Diamond-Anämie*, *Shwachman-Diamond-Syndrom*, *Li-Fraumeni-Syndrom*) können mit einem erhöhten Leukämierisiko einhergehen. Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer AML liegt außerdem bei Kindern vor, die an einer schweren aplastischen Anämie (SAA) [*aplastische Anämie*] erkrankt sind [[21]] [[13]] [[22]].

1.3.1.3. Veränderte Chromosomen in den Leukämiezellen

Es hat sich gezeigt, dass Leukämiezellen, neben einer verminderten oder erhöhten *Chromosomenzahl*, häufig Veränderungen der Chromosomenstruktur (zum Beispiel fehlende oder falsch positionierte Chromosomenteile) aufweisen [[23]] [[24]]. Chromosomen sind die Träger des menschlichen Erbmateri- als, die in einer ganz bestimmten Zahl in jeder Zelle vorliegen.

Chromosomenveränderungen entstehen bei der AML häufig durch einen Austausch von *Genabschnitten* zwischen zwei verschiedenen Chromosomen (*Translokation*), aber auch ein Austausch von Genabschnitten auf ein und demselben Chromosom (*Inversion*) kann vorkommen. Die daraus resultierenden Gendefekte sind maßgeblich dafür verantwortlich, dass aus einer gesunden Zelle eine Leukämiezelle wird.

Solche Genveränderungen (*Mutationen*) sind jedoch nicht ererbt. Sie entstehen durch spontane Erbgutveränderungen während der Schwangerschaft oder im Laufe der weiteren Entwicklung des Kindes, auf die die Eltern jedoch keinen Einfluss haben. *Weitere Informationen zu Translokationen und anderen Mutationen finden Sie im Kapitel „Therapieplanung – Subtyp der AML“.*

1.3.2. Andere Faktoren

Weitere Faktoren, die bei der Entstehung akuter Leukämien eine Rolle spielen können oder als mögliche Risikofaktoren diskutiert werden, sind aus *epidemiologischen* Studien bekannt. Epidemiologische Untersuchungen sind immer bevölkerungsbezogen, Aussagen für den einzelnen Patienten lassen sich daraus nicht ableiten. Die im Zusammenhang mit akuten (myeloischen) Leukämien diskutierten Faktoren werden im Folgenden zusammengefasst.

1.3.2.1. Radioaktive Strahlen

Atombombenkatastrophen (Hiroshima, Nagasaki) und Reaktorunfälle (Tschernobyl) haben gezeigt, dass *radioaktive Strahlen* das Auftreten insbesondere von akuten Leukämien fördern können [[25]]. Die energiereiche Strahlung verursacht Schäden im Erbgut besonders jener Körperzellen, die sich häufig teilen. Dazu gehören auch die *Zellen des Knochenmarks*, die für die Blutbildung zuständig sind.

1.3.2.2. Röntgenstrahlen und Strahlentherapie

Wissenschaftliche Studien weisen darauf hin, dass auch durch geringere *Strahlenbelastungen*, wie sie etwa bei einer *Röntgenuntersuchung* auftreten, das Leukämierisiko erhöht sein kann. Eine the-

therapeutische Strahlenbehandlung oder eine diagnostische Röntgenstrahlenbelastung bei Schwangeren führt zu einem erhöhten Leukämierisiko der Kinder.

Da heute kaum noch *Röntgenstrahlung* in der gynäkologischen *Diagnostik* eingesetzt werden, spielen diese als Risikofaktoren für die Leukämieentstehung allerdings nur noch eine sehr untergeordnete Rolle.

Bekannt ist, dass eine *Strahlentherapie* (ebenso wie eine *Chemotherapie*, siehe unten) im Kindesalter ein gewisses Risiko birgt, zu einem späteren Zeitpunkt eine neue bösartige Erkrankung zu bekommen [[26]] [[27]] [[7]]. So kann eine AML als Zweitkrebserkrankung nach strahlen- und/oder chemotherapeutischer Behandlung einer anderen Krebserkrankung (zum Beispiel einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) oder einem *Hodgkin-Lymphom*) entstehen. Man spricht in diesem Fall auch von einer therapieassoziierten oder therapieinduzierten AML (t-AML).

Eine Gefährdung durch das Leben in der Umgebung von Kernkraftwerken wurde in der Vergangenheit immer wieder diskutiert, ließ sich aber bisher nicht beweisen [[28]]. Die Ergebnisse einer vor wenigen Jahren abgeschlossenen Studie des Kinderkrebsregisters in Mainz (DKKR), die so genannte KiKK-Studie, zeigen, dass in Deutschland ein Zusammenhang besteht zwischen der Nähe der Wohnung zu einem Kernkraftwerk und dem Risiko eines Kindes, vor seinem fünften Geburtstag an Krebs (vor allem an Leukämie) zu erkranken. Warum das so ist, lässt sich nach Einschätzung des Kinderkrebsregisters allerdings mit den gewonnenen Daten nicht erklären [[29]] [[30]]. Pressemitteilungen zur Studie finden Sie [hier](#). Einen Überblick über die KiKK-Studie und Folgestudien in anderen Ländern finden Sie auch auf den [Seiten des Bundesamtes für Strahlenschutz \(BfS\)](#).

1.3.2.3. Elektromagnetische Felder

Als mögliche Ursache einer Leukämie werden auch nicht-ionisierende *elektromagnetische* Strahlen diskutiert und im Rahmen von Studien untersucht. Dabei wird zwischen hochfrequenten und niederfrequenten elektromagnetischen Feldern unterschieden. Hochfrequente elektromagnetische Strahlung wird zum Beispiel durch Radio- und Fernsehübertragung, Kommunikation über Mobilfunk (Sendemasten), schnurlose Telefone, WLAN und Radarüberwachung, Ganzkörperscannern, Babyüberwachungs- oder Mikrowellengeräte erzeugt. Niederfrequente elektrische und magnetische Felder entstehen unter anderem durch Hochspannungsleitungen, im Stromnetz der Bahn, bei der Verwendung von Elektrogeräten (Haushaltsgeräte und Elektroinstallationen im Haus) sowie Bildschirmgeräten (Fernsehen, Computer).

Hochfrequente elektromagnetische Strahlung: Laut einer Studie der Universität Mainz, die über drei Jahre unter Einschluss von fast 2.000 ehemaligen Leukämiepatienten durchgeführt wurde, haben hochfrequente elektromagnetische Felder, wie sie in der Umgebung von leistungsstarken Radio- und Fernsehsendern auftreten, keinen Einfluss auf das Leukämierisiko eines Kindes [[31]]. Weitere Informationen sowie die Pressemitteilung zur Studie finden Sie [hier](#).

Niederfrequente elektromagnetische Strahlung: Die Auswirkung niederfrequenter Magnetfelder auf die Leukämieentstehung wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Während epidemiologische Beobachtungen auf einen möglichen Zusammenhang hinweisen (niederfrequente Felder werden aus diesem Grund von der International Agency for Research on Cancer (IARC) seit 2002 als

möglicherweise kanzerogen eingestuft), konnte eine Ursache-Wirkungs-Beziehung bislang nicht nachgewiesen werden. Auch ein biologischer Wirkungsmechanismus, der die Krankheitsentstehung oder deren Verlauf erklären wurde, ist bislang nicht gefunden worden. Zum gegenwärtigen Stand kann ein geringfügiger Einfluss niederfrequenter Felder auf die Krankheitsentstehung nicht völlig ausgeschlossen werden [[32]] [[31]]. Eine große, multinationale Studie mit über 3.000 ehemaligen ALL-Patienten hat allerdings ergeben, dass niederfrequente Felder keine Auswirkung auf den Krankheitsverlauf (Rezidivaufreten, Zweitkrebserkrankung, Überleben) einer bestehenden Leukämieerkrankung haben [[33]].

Informationen über die Ursachenforschung zur Leukämie bei Kindern erhalten Sie auch auf den Seiten des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) [hier](#).

1.3.2.4. Chemische Substanzen und Medikamente

Bestimmte chemische Substanzen wie Benzol und verwandte Stoffe können nachgewiesenermaßen eine Leukämie sowie andere Krebsarten auslösen. Benzole sind unter anderem in Fahrzeug- und Industrieabgasen enthalten. Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Risiko einer Leukämie bei Kindern erhöht ist, wenn die Eltern berufsbedingt (zum Beispiel im Umgang mit Fahrzeugmotoren) Benzol und anderen Substanzen ausgesetzt sind oder sie in einem Industriegebiet leben [[34]]. Geforscht wird auch an einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Leukämie bei Kindern und der (beruflichen) Exposition der Eltern gegenüber Pestiziden, Lösungsmitteln, Textilstaub oder Holzarbeiten [[35]] [[36]] [[10]] [[37]] [[38]] [[39]].

Inzwischen ist auch bekannt, dass einige Medikamente, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden (*Zytostatika / Immunsuppressiva*) die Funktion des *Knochenmarks* beeinträchtigen und daher langfristig die Entwicklung einer Leukämie begünstigen (*siehe oben*). Die therapieinduzierte sekundäre AML (t-AML) gehört zu den häufigsten Zweitkrebserkrankungen, die im Anschluss an eine Chemotherapie (und in geringerem Maße Strahlentherapie) für eine bösartige Ersterkrankung vorkommen [[10]] [[26]] [[7]]. Angesichts dieses Risikos sollte jedoch nicht vergessen werden, dass eine Zytostatika-Behandlung oft die einzige Möglichkeit ist, das Überleben des Patienten zu sichern; der unmittelbare Vorteil dieser Medikamente ist somit ungleich größer als das Risiko, durch ihre Anwendung möglicherweise eine spätere Krebserkrankung auszulösen.

Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Rauchen der Mütter während der Schwangerschaft ebenso wie das Rauchen der Väter vor der Geburt (wahrscheinlich durch eine *genetische* Schädigung von Spermazellen) das Risiko insbesondere *akuter* Leukämien und *Lymphome* bei Kindern erhöht [[40]]. Einige Studien belegen auch den Einfluss, den ein Alkohol- und Drogenkonsum der Mutter während der Schwangerschaft auf die Entstehung von Leukämien (vor allem der AML) bei Säuglingen und Kleinkindern hat [[36]] [[41]] [[42]].

1.3.2.5. Therapieinduzierte sekundäre AML (t-AML)

Eine therapieinduzierte sekundäre AML (t-AML) kann, wie bereits oben erwähnt, vor allem nach einer Chemotherapie auftreten, die im Rahmen einer anderen Krebserkrankung durchgeführt wurde. In geringerem Maße kann auch der Einsatz einer Strahlentherapie das Risiko für eine sekundäre AML erhöhen [[7]]. Die t-AML kann durch verschiedene chemotherapeutische Substanzen ausge-

löst werden, die auch mit unterschiedlichen *molekularen* Zellveränderungen und Unterschieden hinsichtlich des Zeitpunkts der Krebsentstehung einhergehen.

Zwei Gruppen der t-AML lassen sich unter Berücksichtigung dieser Faktoren unterscheiden:

- Leukämien, die nach einer Behandlung mit alkylierenden Substanzen (*Alkylantien*) vorkommen (zum Beispiel Busulfan, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Ifosfamid, Lomustin, Melphalan, Procarbazin oder Temozolomid).
- Leukämien, die nach einer Behandlung mit so genannten Topoisomerase-II-Inhibitoren [siehe *Topoisomerasehemmer*], insbesondere den Epipodophyllotoxinen (wie Etoposid, Teniposid) und den *Anthrazyklinen* (zum Beispiel Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin und Mitoxantron), entstehen. [[8]]

Informationen zu den durch verschiedene Substanzen ausgelösten molekularen AML-Subtypen und ihrem Auftreten, finden Sie im Kapitel „Was ist eine AML?“.

Hier erhalten Sie weitere, allgemeine Informationen zu verschiedenen [Zytostatika](#) und [Zytostatika-substanzgruppen](#).

1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei akuter myeloischer Leukämie auf?

Die Krankheitszeichen (*Symptome*), die mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) einhergehen, entwickeln sich meist innerhalb weniger Wochen. Sie sind auf die Ausbreitung der bösartigen Zellen im *Knochenmark* und in anderen Körperorganen und -geweben zurückzuführen.

Die ungehemmte Teilung der Leukämiezellen im Knochenmark beeinträchtigt zunehmend die Produktion der normalen Blutzellen. Kinder und Jugendliche, die an einer AML erkrankt sind, fallen deshalb meist zunächst durch allgemeine Krankheitszeichen wie Mattigkeit, Spielunlust und Blässe (*Anämie*) auf. Diese sind bedingt durch den Mangel an roten Blutkörperchen, die normalerweise den Sauerstoff in die Körperzellen transportieren. Durch den Mangel an funktionstüchtigen weißen Blutkörperchen (zum Beispiel *Lymphozyten* und *Granulozyten*) können Krankheitserreger nicht mehr ausreichend bekämpft werden; es stellen sich *Infektionen* ein, die sich durch Fieber bemerkbar machen. Das Fehlen von Blutplättchen, die normalerweise für eine rasche *Blutgerinnung* sorgen, kann zu Haut- und Schleimhautblutungen führen (*siehe auch Kapitel „Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut“*).

Die Überhandnahme der Leukämiezellen im Körper führt, abgesehen von Veränderungen im *Blutbild*, zu Organbeschwerden: Das Wachstum der Leukämiezellen in den Hohlräumen der Knochen, im Knochenmark, kann Knochenschmerzen hervorrufen, vor allem in Armen und Beinen. Sie können so ausgeprägt sein, dass kleinere Kinder nicht mehr laufen mögen und getragen werden wollen. Die bösartigen Zellen können sich außerdem in Leber, Milz und *Lymphknoten* anreichern, so dass diese Organe anschwellen und zu entsprechenden Beschwerden, zum Beispiel Bauchschmerzen, führen. Kein Organ ist grundsätzlich verschont. Bei Patienten mit einer AML kann es auch zu ei-

nem Befall der *Hirnhäute* kommen. Kopfschmerzen, Gesichtslähmungen, Sehstörungen und/oder Erbrechen können die Folge sein. Auch tumorartige Haut- oder Schleimhautveränderungen kommen vor.

1.4.1. Liste möglicher Symptome

Die wichtigsten Symptome sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst:

Sehr häufig (bei über 60 % der Patienten):

- Müdigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit und Lustlosigkeit, Krankheitsgefühl, Hautblässe (durch Mangel an roten Blutzellen, *Anämie*)
- Fieber und/oder erhöhte Infektneigung (durch Mangel an weißen Blutzellen, *Neutropenie*)
- Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit (durch Vergrößerung von Milz und/oder Leber)

Häufig bis relativ häufig (bei 20 bis 60 % der Patienten)

- Blutungsneigung ohne jedwede oder bei nur geringer Einwirkung von außen, zum Beispiel schwer zu stillendes Nasen- und/oder Zahnfleischbluten, blaue Flecken oder kleine punktförmige Hautblutungen (*Petechien*), selten Hirnblutungen (durch Mangel an Blutplättchen)
- Geschwollene *Lymphknoten*, etwa am Hals, in den Achselhöhlen oder in der Leiste
- Knochen- und Gelenkschmerzen

Selten (bei unter 20 % der Patienten)

- Kopfschmerzen, Sehstörungen, Erbrechen, Hirnnervenlähmungen (durch Befall des *Zentralnervensystems*)
- Atemnot (bei *Hyperleukozytose*)
- Hautveränderungen und Chlorome (Myeloblastome oder Myelosarkome): tumorförmige Ansammlungen von Leukämiezellen in der Haut, den Lymphknoten oder im Knochen, manchmal um die Augen herum, zum Teil blau-grün gefärbt
- Zahnfleischwucherungen (so genannte Gingivahyperplasie)
- Vergrößerung der/eines Hoden

Die Krankheitszeichen einer AML können individuell sehr verschieden beziehungsweise unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Manche Patienten haben kaum *Symptome*, und die Leukämie wird zufällig während einer routinemäßigen Blutuntersuchung entdeckt. In anderen Fällen sind Blut und Knochenmark unauffällig und die Leukämie äußert sich durch einen Hauttumor oder durch einen isolierten Leukämiebefall in anderen Organen.

Gut zu wissen: Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Krankheitszeichen muss nicht bedeuten, dass eine Leukämie vorliegt. Viele dieser Symptome treten bei vergleichsweise harmlosen Erkrankungen auf, die mit Leukämie nichts zu tun haben. Bei Beschwerden ist es jedoch ratsam, so bald wie möglich einen Arzt zu konsultieren, um deren Ursache zu klären. Liegt tatsächlich eine akute Leukämie vor, muss schnellstmöglich mit der Therapie begonnen werden.

1.5. Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist, wie alle Leukämien, eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems im *Knochenmark*. Zum besseren Verständnis dieser Erkrankung und ihrer Entstehungsweise werden in diesem Kapitel Aufbau und Funktionsweise von Knochenmark und Blut ausführlich erklärt.

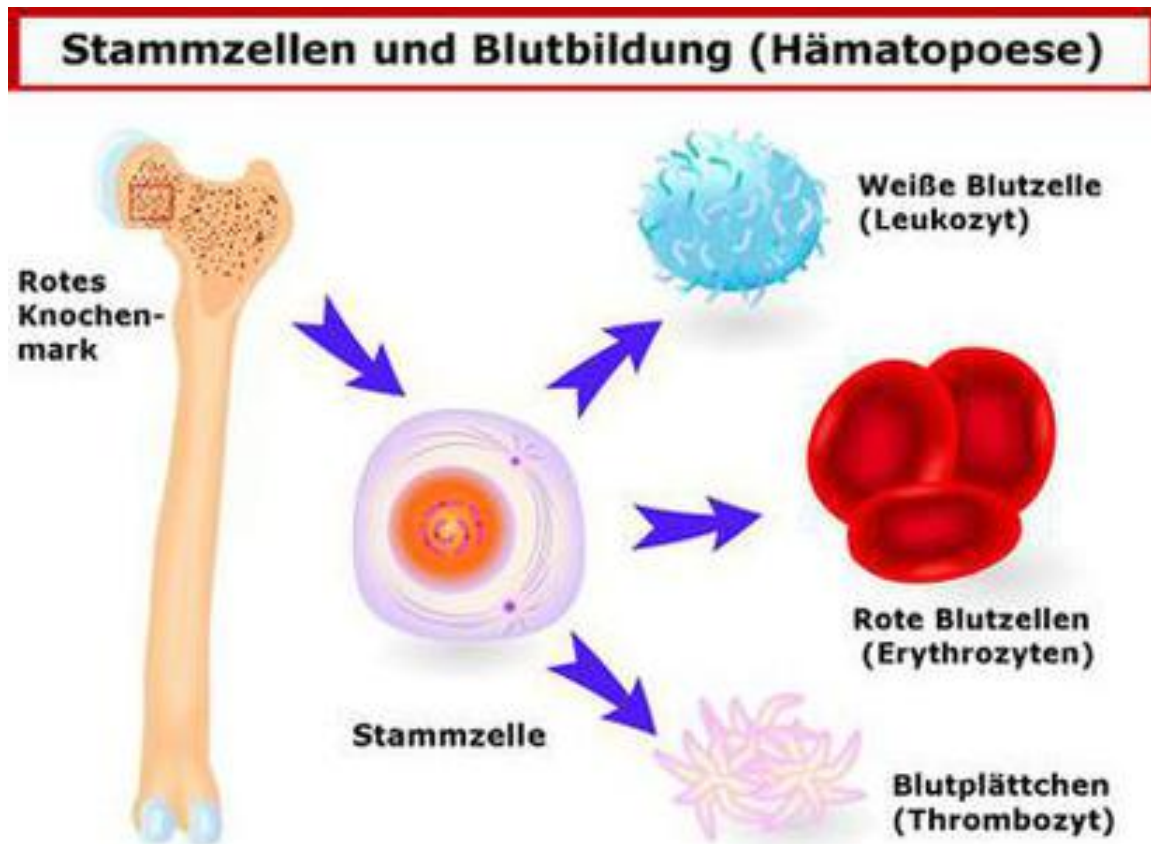
1.5.1. Das Knochenmark - der Ort der Blutbildung

Im *Knochenmark* werden die Blutzellen gebildet.

Das Knochenmark (nicht zu verwechseln mit dem *Rückenmark*, welches ein Teil des *Zentralnervensystems* ist), ist ein schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (zum Beispiel Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt.

Die Blutzellen, das heißt, die roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen, entwickeln sich dort aus gemeinsamen Vorläuferzellen, den sogenannten *Stammzellen* der Blutbildung oder, kurz, *Blutstammzellen*. Dabei kommt es schon früh in der Blutzellentwicklung zu einer Aufspaltung in eine myeloische und eine lymphatische Blutzellreihe:

- Aus **Stammzellen der myeloischen Zellreihe** entwickeln sich über mehrere Zwischenstufen die roten Blutkörperchen, die Blutplättchen sowie ein Teil der weißen Blutzellen (*Granulozyten*, *Monozyten*).
- Aus den **Stammzellen der lymphatischen Blutzellreihe** gehen die *Lymphozyten* hervor, eine weitere Untergruppe der weißen Blutkörperchen.



Jede Stammzelle kann viele Millionen von Nachkommen bilden. Die verschiedenen Blutzellen reifen im Knochenmark heran und werden, sobald sie funktionsfähig sind, in die Blutbahn entlassen. Eine Ausnahme bilden die Lymphozyten. Sie reifen zum Teil erst im lymphatischen Gewebe des Körpers (*Lymphknoten*, Milz, Mandeln, *Thymusdrüse* und Darmschleimhaut) zu voller Funktionsfähigkeit heran.

Die reifen Blutzellen haben eine relativ kurze Lebensdauer. Bei Blutplättchen und weißen Blutkörperchen beträgt sie lediglich acht bis zwölf Tage, bei roten Blutkörperchen immerhin 120 Tage. Der Verbrauch an Blutzellen ist daher immens: Jede Sekunde gehen über zwei Millionen Blutzellen zugrunde, pro Tag sind das mehrere Milliarden. Das Knochenmark muss also ständig Nachschub produzieren, damit das Blut seine lebenswichtigen Funktionen erfüllen kann. Dieses System funktioniert bei gesunden Menschen so perfekt, dass genauso viele neue Zellen gebildet werden, wie zugrunde gegangen sind. Eine „Überproduktion“ wird durch bestimmte Hemmfaktoren verhindert.

Eine Störung der Blutbildung – wie sie zum Beispiel im Falle einer *Leukämie* vorliegt – lässt sich durch eine Knochenmarkuntersuchung feststellen.

1.5.2. Welche Funktionen erfüllt das Blut?

Blut erfüllt vielfältige Aufgaben:

- Über den Blutkreislauf versorgt es Organe und Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen
- Es „entsorgt“ Kohlendioxid und andere „Abfallprodukte“ der Körperzellen
- Es dient der Wärmeregulation
- Es dient der Verteilung von *Hormonen* und vielen anderen Substanzen
- Spezialisierte *Zellen* und Eiweiße des Blutes dienen der Abwehr von Krankheitserregern und schützen nach einer Verletzung vor Blutverlust.

Die richtige Zusammensetzung des Blutes ist eine wichtige Voraussetzung für das Wohlbefinden und die Gesundheit eines Menschen.

1.5.3. Die Bestandteile des Blutes

Blut besteht zu etwa 60 % aus Blutplasma, einer gelblich-weißen Flüssigkeit, die sich vor allem aus Wasser sowie verschiedenen Eiweißen, Salzen, Spurenelementen und *Vitaminen* zusammensetzt. Etwa 40 % des Blutes sind *Zellen*, sogenannte Blutkörperchen oder Blutzellen. Es gibt drei Arten von Blutzellen, die in unterschiedlichen Mengen im Blut vorkommen und verschiedene Aufgaben erfüllen:

- die roten Blutkörperchen (Erythrozyten)
- die weißen Blutkörperchen (Leukozyten)
- die Blutplättchen (Thrombozyten)

1.5.3.1. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)

Die roten Blutkörperchen, auch rote Blutzellen oder *Erythrozyten* genannt, sind im Blut am zahlreichsten vorhanden. Sie machen 99 % aller Blutzellen aus. In einem Mikroliter (1 Millionstel Liter) Blut befinden sich vier bis sechs Millionen Erythrozyten. Die wichtigste Aufgabe der roten Blutkörperchen ist es, den lebensnotwendigen Sauerstoff, der in den Lungen aufgenommen wird, durch die Blutgefäße in die Organe und Gewebe des Körpers zu transportieren. Sie erfüllen ihre Aufgabe durch den in ihnen enthaltenen roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin.

Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder – aus Mangel an *Hämoglobin* – nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut. „Blutarme“ Menschen haben oft eine auffallend blasse Haut. Da der Körper nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird, leiden sie außerdem unter Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche, Luftnot, Leistungsminderung, Rücken- oder Kopfschmerzen.

Entscheidend für die Kontrolle der Erythrozytenfunktion ist nicht in erster Linie die Anzahl der Zellen im Blut, sondern ihr Volumen, der sogenannte *Hämatokrit* (abgekürzt: "Hk-Wert") und die Menge

des Hämoglobins, das sie enthalten (abgekürzt: "Hb-Wert"). Normalerweise liegen bei Kindern jenseits des Säuglingsalters der Hb-Wert zwischen 10 und 16g/dl und der Hk-Wert zwischen 30 und 49 % (*siehe auch Tabelle*). Sind diese Werte deutlich geringer und treten gleichzeitig Zeichen einer *Anämie* auf, zum Beispiel infolge einer Leukämieerkrankung oder auch durch eine *Chemotherapie*, ist eine Übertragung (Transfusion) von Erythrozytenkonzentraten (abgekürzt: "Ek") notwendig.

Altersentsprechende Normwerte für Hämoglobin und Hämatokrit

Alter	Hämoglobin (Hb) g/dl	Hämatokrit (Hk) in %
1 Jahr	10,7 – 13,1	33 – 40
2 – 6 Jahre	10,8 – 14,3	34 – 41
7 – 12 Jahre	11,3 – 14,9	37 – 43
13 – 17 Jahre weiblich	12,0 – 16,0	36 – 44
13 – 17 Jahre männlich	14,0 – 18,0	39 – 47
2 – 6 Jahre	10,8 – 14,3	34 – 41
7 – 12 Jahre	11,3 – 14,9	37 – 43
13 – 17 Jahre weiblich	12,0 – 16,0	36 – 44
13 – 17 Jahre männlich	14,0 – 18,0	39 – 47
7 – 12 Jahre	11,3 – 14,9	37 – 43
13 – 17 Jahre weiblich	12,0 – 16,0	36 – 44
13 – 17 Jahre männlich	14,0 – 18,0	39 – 47
13 – 17 Jahre weiblich	12,0 – 16,0	36 – 44
13 – 17 Jahre männlich	14,0 – 18,0	39 – 47
13 – 17 Jahre männlich	14,0 – 18,0	39 – 47

(Quelle: Labormedizin DocCheck - Flexikon)

Bitte beachten Sie, dass die Normwerte für Hämoglobin und Hämatokrit je nach Quelle der Daten leicht variieren können.

1.5.3.2. Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)

Die weißen Blutkörperchen, auch weiße Blutzellen oder *Leukozyten* genannt, machen bei gesunden Menschen gemeinsam mit den Blutplättchen lediglich 1 % aller Blutzellen aus. Normalerweise enthält ein Mikroliter Blut 5.000 bis 8.000 Leukozyten. Die weißen Blutkörperchen sind für die körpereigene *Immunabwehr* verantwortlich. Sie erkennen Eindringlinge wie *Bakterien*, *Viren* oder Pilze und machen diese unschädlich. Im Falle einer *Infektion* kann sich die Zahl der weißen Blutkörperchen innerhalb kürzester Zeit stark verändern. Dadurch ist eine rasche Bekämpfung von Krankheitserregern gewährleistet.

Die Leukozyten werden – nach Aussehen, Bildungsort und Funktion – in weitere Gruppen unterteilt: Mit einem Anteil von 60 bis 70 % am stärksten vertreten sind die sogenannten *Granulozyten*; 20 bis 30 % sind *Lymphozyten* und 2 bis 6 % *Monozyten* („Fresszellen“). Die drei Zellarten haben unterschiedliche Methoden, gegen Krankheitserreger vorzugehen, sie ergänzen sich dabei gegenseitig. Nur durch ihr Zusammenwirken ist eine optimale Infektionsabwehr gewährleistet. Wenn die

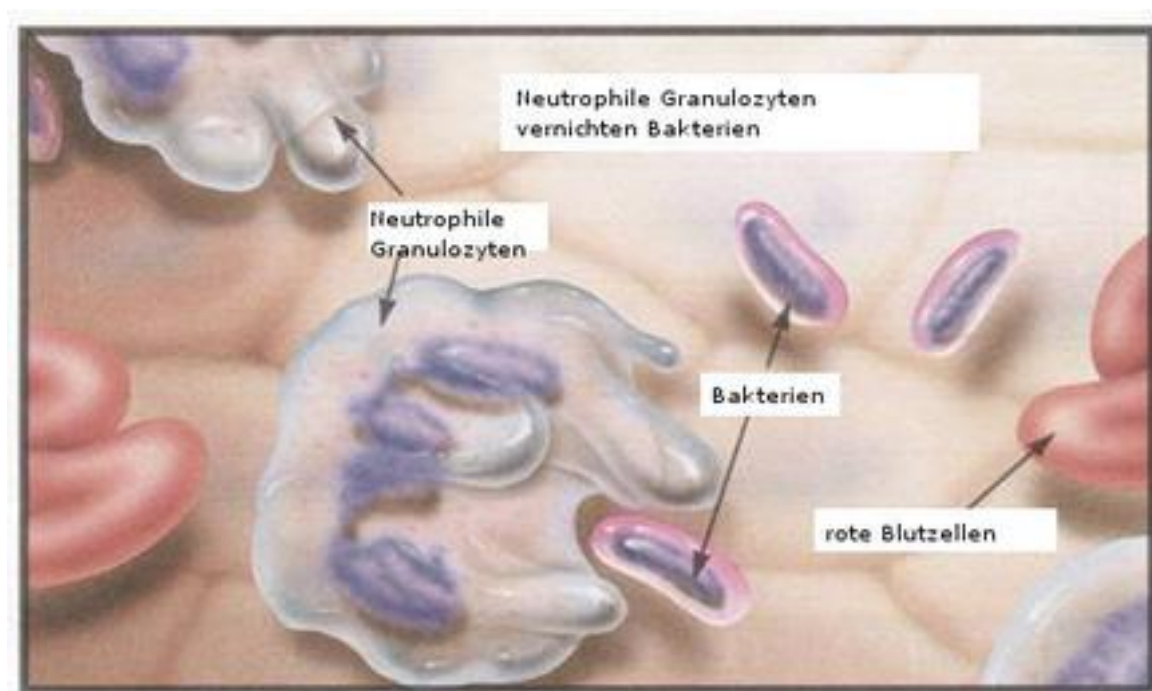
Zahl der weißen Blutkörperchen im Blut verringert ist oder sie nicht funktionstüchtig sind, wie dies bei einer Leukämie der Fall sein kann, können Eindringlinge (Bakterien, Viren, Pilze) nicht mehr wirkungsvoll abgewehrt werden. Der Organismus ist dann anfällig für Infektionen.

Die Gesamtzahl der Leukozyten wird im *Blutbild* gemessen. Die prozentuale Verteilung und das Aussehen der verschiedenen weißen Blutzellen können anhand eines sogenannten *Differentialblutbildes* überprüft werden (siehe auch Kapitel "Erstdiagnose").

1.5.3.2.1. Granulozyten

Die *Granulozyten* – so genannt wegen der in ihrer Zellflüssigkeit vorhandenen Körnchen (Granula) – sind vor allem für die Abwehr von *Bakterien*, aber auch von *Viren*, Pilzen und Parasiten (zum Beispiel Würmer) zuständig. Am *Infektionsort* stehen sie rasch und in großer Zahl zur Verfügung und wehren in einer ersten „Angriffswelle“ eindringende Erreger ab.

Granulozyten sind sogenannte Fresszellen. Sie umschließen die Eindringlinge und verdauen sie (Phagozytose). Auch abgestorbene Körperzellen werden auf diese Weise beseitigt. Granulozyten sind ferner an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt.



Die Zahl der Granulozyten im Blut spielt bei der Krebsbehandlung allgemein eine wesentliche Rolle. Fällt ihre Zahl während der Therapie auf unter 500 bis 1.000 pro Mikroliter ab, besteht in der Regel eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr, selbst durch Erreger, die für einen gesunden Menschen normalerweise ohne Bedeutung sind.

1.5.3.2.2. Lymphozyten

Die *Lymphozyten* sind kleine weiße Blutkörperchen, die sich zu 70 % in den lymphatischen Geweben befinden. Zu den lymphatischen Geweben gehören unter anderem die *Lymphknoten*, die Milz, die Rachenmandeln und die *Thymusdrüse*.

Anhäufungen von Lymphknoten befinden sich unter anderem im Kieferwinkel, in der Achselhöhe, im Nacken, im Leistenbereich und im Unterleib. Die Milz ist ein Organ im linken oberen Bauchraum unterhalb des Rippenbogens, die Thymusdrüse ein kleines Organ hinter dem Brustbein. Lymphozyten finden sich außerdem in der Lymphe. Das ist eine farblose wässrige Flüssigkeit in den Lymphgefäßen, die ähnlich dem Blutgefäßsystem ein weit verzweigtes Netzwerk im ganzen Körper bildet.

Die Lymphozyten haben eine zentrale Bedeutung im Abwehrsystem, denn sie können ganz gezielt Krankheitserreger erkennen und beseitigen. Eine wesentliche Rolle spielen sie zum Beispiel bei einer *Infektion* mit *Viren*. Die Lymphozyten „organisieren“ den Einsatz der *Granulozyten* und produzieren *Antikörper*. Das sind kleine Eiweißmoleküle, die sich an die Krankheitserreger anhängen und diese damit als „Feinde“ für die Fresszellen erkennbar machen. Lymphozyten erkennen und zerstören auch von Viren befallene Körperzellen sowie Tumorzellen und sorgen dafür, dass sich der Körper an Krankheitserreger, mit denen er bereits in Kontakt war, „erinnert“.

Innerhalb der Lymphozyten lassen sich anhand bestimmter (*immunologischer*) Labormethoden *T-Lymphozyten* und *B-Lymphozyten* sowie einige weitere, seltenere Untergruppen unterscheiden.

1.5.3.2.3. Monozyten

Monozyten sind Blutzellen, die in die Gewebe wandern und dort als „große Fresszellen“ (Makrophagen) Krankheitserreger, Fremdkörper und abgestorbene Zellen aufnehmen und beseitigen. Außerdem präsentieren sie Teile der aufgefressenen und verdauten Organismen auf ihrer Oberfläche und regen auf diese Weise die *Lymphozyten* zur *Immunabwehr* an.

1.5.3.3. Die Blutplättchen (Thrombozyten)

Die Blutplättchen, auch *Thrombozyten* genannt, sind hauptsächlich für die Blutstillung verantwortlich. Sie sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt. Eine zu niedrige Thrombozytenzahl, wie sie zum Beispiel bei einer *Leukämie* auftreten kann, äußert sich beispielsweise durch Nasen- oder Zahnfleischbluten sowie kleineren Hautblutungen. Bereits leichte Stöße können zu blauen Flecken führen, und auch Blutungen in inneren Organen können die Folge sein.

Auch durch eine *Chemotherapie* kann die Zahl der Thrombozyten im Blut zurückgehen. Durch eine *Transfusion* von Blutplättchen (Thrombozytenkonzentraten, abgekürzt: „Tk“) kann jedoch in den meisten Fällen ein ausreichender Thrombozytenwert aufrechterhalten werden.

2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen zur Erst- und Verlaufsd Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML), zu Krankheitsverläufen und zur Therapieplanung. Die Therapieplanung basiert u.a. auf dem Subtyp der AML (Klassifikation) sowie auf weiteren Prognosefaktoren, die hier thematisiert werden.

Bei Verdacht auf eine *Leukämie*erkrankung sind umfangreiche Untersuchungen erforderlich, um die Diagnose zu sichern und das Ausmaß der Erkrankung zu bestimmen (Erstdiagnose). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind für die Planung der Behandlung entscheidend. Auch während der Behandlung sind immer wieder Untersuchungen notwendig, um den Krankheitsverlauf zu überprüfen und gegebenenfalls Änderungen in der Therapieplanung vorzunehmen (Verlaufsdagnostik).

2.1. Erstdiagnose: Wie wird eine akute myeloische Leukämie festgestellt?

Findet der (Kinder-)Arzt durch Krankheitsgeschichte (*Anamnese*) und *körperliche Untersuchung* des Patienten Hinweise auf eine akute Leukämie, wird er zunächst eine umfassende Blutuntersuchung vornehmen. Wenn sich, durch bestimmte Veränderungen im *Blutbild*, der Verdacht auf eine Leukämie erhärtet, ist eine Entnahme von Knochenmark (*Knochenmarkpunktion*) zur Sicherung der Diagnose notwendig. Zu diesem Zweck und für eventuell sich anschließende Untersuchungen wird der Arzt den Patienten in ein Krankenhaus überweisen, das auf Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist (Klinik für pädiatrische Onkologie/Hämatologie).

Blut- und Knochenmarkuntersuchung

Blut- und Knochenmarkuntersuchung erlauben eine genaue Aussage darüber, ob und an welcher Art von Leukämie der Patient erkrankt ist. Die Untersuchungen beinhalten mikroskopische (*zytomorphologische*), *immunologische* und *genetische* Laborverfahren, die es nicht nur ermöglichen, eine AML von anderen Leukämiearten (zum Beispiel einer ALL) abzugrenzen. Es lassen sich auch innerhalb des Krankheitsbildes AML verschiedene Unterformen unterscheiden. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine gezielte Therapieplanung, denn es hat sich gezeigt, dass sich die verschiedenen AML-Formen nicht nur auf zellulärer und *molekularer* Ebene voneinander unterscheiden, sondern auch deutliche Unterschiede in ihrem Krankheitsverlauf, ihren Heilungsaussichten (Prognose) und der Therapierbarkeit zeigen.

Untersuchungen zur Ausbreitung der Erkrankung

Liegt eine AML vor, so ist es für die Behandlungsplanung auch wichtig zu wissen, ob außerhalb des Knochenmarks noch weitere Organe des Körpers – zum Beispiel Gehirn, Leber, Milz, *Lymphknoten*, Haut oder Knochen – von Leukämiezellen befallen sind. Auskunft darüber geben verschiedene bildgebende Verfahren wie *Ultraschall*- und *Röntgenuntersuchung*, im Bedarfsfall auch *Magnetresonanztomographie* (MRT) und/oder *Computertomographie* (CT). Um herauszufinden, ob auch das

Zentralnervensystem (Gehirn und Rückenmark) von der Erkrankung betroffen ist, wird außerdem aus dem Nervenwasserkanal eine Probe entnommen und auf Leukämiezellen untersucht (*Lumbalpunktion*).

Untersuchungen vor Therapiebeginn

Behandlungsvorbereitend erfolgt ferner eine Überprüfung der Herzfunktion (*Elektrokardiographie* [EKG] und *Echokardiographie*) und der Gehirnfunktion (*Elektroenzephalographie*, EEG). Umfangreiche Laboruntersuchungen dienen dazu, den Allgemeinzustand des Patienten zu überprüfen und festzustellen, ob durch die Leukämie die Funktionen einzelner Organe (zum Beispiel Nieren und Leber) beeinträchtigt sind oder Stoffwechselstörungen vorliegen, die vor oder während der Behandlung besonders berücksichtigt werden müssen. Veränderungen, die möglicherweise im Laufe der Therapie auftreten, können aufgrund solcher Ausgangsbefunde besser beurteilt werden. Im Hinblick auf eventuell notwendig werdende *Bluttransfusionen* muss eine Bestimmung der *Blutgruppe* erfolgen.

Gut zu wissen: Nicht alle Untersuchungen sind bei jedem Patienten notwendig. Ihr Behandlungsteam wird Sie darüber informieren, welche diagnostischen Verfahren bei Ihnen oder Ihrem Kind zur Therapieplanung erforderlich sind.

Wie die Untersuchungen im Einzelnen ablaufen und welche Bedeutung ihnen bei der Diagnose einer AML zukommt, erfahren Sie im Anschluss.

2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst wird sich der Arzt ausführlich nach den Beschwerden und eventuellen Risikofaktoren erkundigen (*Anamnese*) und eine gründliche körperliche Untersuchung vornehmen.

Dazu gehört unter anderem das Abtasten von *Lymphknoten*, Milz und Leber, bei Jungen auch der Hoden, denn diese Organe können bei einer Leukämieerkrankung vergrößert sein. Darüber hinaus werden Haut und Schleimhäute auf Veränderungen oder Blutungszeichen (wie blaue Flecken, *Petechien*), Knochen und Gelenke auf Schwellungen und Bewegungseinschränkungen untersucht. Eine *neurologische* Untersuchung dient der Feststellung, ob das *Zentralnervensystem* betroffen ist.

Die körperliche Untersuchung kann dem Arzt bereits wichtige Hinweise auf die Art der Erkrankung und deren Ausbreitung im Körper geben und ermöglicht ihm, die akute Gefährdung des Patienten einzuschätzen. [[1]]

Hier finden Sie allgemeine Informationen zu [Anamnese](#) und [körperlicher Untersuchung](#).

2.1.2. Blutuntersuchungen

Eine umfassende Blutuntersuchung ist der erste entscheidende Schritt, um eine Leukämie zu diagnostizieren. Wichtig ist dabei festzustellen, ob bösartig veränderte weiße Blutzellen erkennbar sind und wenn ja, welche Untergruppe der weißen Blutzellen (*Lymphozyten* oder *Granulozyten*) von der Veränderung betroffen ist. Der Arzt wird daher zunächst ein so genanntes *Blutbild* anfer-

tigen: Er entnimmt dazu etwas Blut und untersucht es auf seinen Anteil an roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen. Auch der *Hämoglobingehalt* (Hb-Wert) des Blutes wird gemessen.

Außerdem überprüft der Arzt (oder auch das Labor) im so genannten *Differentialblutbild* die prozentuale Verteilung und das Aussehen der verschiedenen weißen Blutzellen (Granulozyten, Lymphozyten und *Monozyten*): Er streicht dazu einen Tropfen Blut auf einem Objektträger aus und zählt und begutachtet die Zellen unter dem *Mikroskop*. Ist die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen normal, so schließt dies eine Leukämie mit 95-prozentiger Sicherheit aus.

Abgesehen von Blutbild und Differentialblutbild dient eine Blutuntersuchung unter anderem auch der Überprüfung der Organfunktionen (zum Beispiel der Nieren und der Leber), der Gerinnungsfunktion des Blutes, dem Nachweis von *Infektionen* und der Feststellung der *Blutgruppe*. Diese Untersuchungen spielen, wenn die Diagnose AML sich bestätigt, eine wichtige Rolle insbesondere für die Therapieüberwachung und somit im weiteren Krankheitsverlauf. [[1]]

2.1.2.1. Blutbefund bei AML

Liegt eine AML vor, ist meist die Zahl der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen vermindert (Anämie und Thrombozytopenie), da ihre Bildung durch das unkontrollierte Wachstum der Leukämiezellen im *Knochenmark* gestört wird.

Der Mangel an roten Blutkörperchen äußert sich unter anderem durch einen verringerten *Hämoglobingehalt* (Hb-Wert): Bei etwa 80 % der Patienten liegen die Hb-Werte unter 10 g/dl [[43]]; normal bei Kindern jenseits des Säuglingsalters sind Werte zwischen 10 und 16 g/dl (*siehe auch Kapitel "Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut"*).

Die weißen Blutzellen (Leukozyten) verhalten sich unterschiedlich: Sie können bei manchen Patienten erhöht sein (Leukozytose), bei anderen erniedrigt (Leukozytopenie).

Eine *Leukozytose* ist dabei in der Regel auf eine erhöhte Zahl entarteter unreifer *Myelozyten* (Myeloblasten) im Blut zurückzuführen, bei der *Leukozytopenie* steht der Rückgang der gesunden *Granulozyten* unter dem Einfluss der leukämischen Zellen im Vordergrund. Neben normalen, reifen Zellen sind unreife Vorstufen weißer Blutkörperchen zu sehen, die normalerweise nur im Knochenmark vorkommen.

Eine ausgeprägte Leukozytose (*Leukozytenzahlen*: über 100.000 pro Mikroliter Blut) wird als Hyperleukozytose bezeichnet und kommt bei ungefähr 20 % der AML-Patienten vor [[44]] [[43]]. Zum Vergleich: Ein Mikroliter (µl) Blut enthält normalerweise 5.000 bis 8.000 Leukozyten. Die Zahl der Leukozyten zum Zeitpunkt der Diagnose spielt auch eine Rolle bei der Risikoeinschätzung und somit bei der Therapieplanung.

Gut zu wissen: Mit Hilfe des *Blutbildes* lässt sich nur der Verdacht auf eine Leukämie stellen. Zur exakten Diagnose und Bestimmung der Leukämieform – also zur Abgrenzung einer AML von anderen Leukämiearten (ALL, CML und weiteren, selteneren Formen) und zur genauen Bestimmung der AML-Unterform – muss die Blutuntersuchung in jedem Fall durch eine Knochenmarkuntersuchung ergänzt werden (*siehe Kapitel "Knochenmarkuntersuchung"*).

[Weitere, allgemeine Informationen zur Blutuntersuchung erhalten Sie hier.](#)

2.1.3. Knochenmarkuntersuchung

Da eine Leukämieerkrankung vom *Knochenmark* – dem Ort der Blutbildung – ausgeht, muss der Arzt bei Verdacht auf Leukämie zur Sicherung der Diagnose immer auch das Knochenmark untersuchen. Die Knochenmarkuntersuchung trägt entscheidend dazu bei, eine Leukämie von leukämieähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen, beispielsweise von *Viruserkrankungen* wie dem *Pfeiffer-Drüsenfieber* oder von anderen Blutkrankheiten, die nichts mit Leukämien zu tun haben (wie die *aplastische Anämie*).

Zur Durchführung der Untersuchung entnimmt der Arzt Knochenmark aus dem Beckenkammknochen. Dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann. Mit Hilfe einer dünnen Hohl-nadel saugt der Arzt wenige Milliliter Knochenmark in eine Spritze (*Knochenmarkpunktion*). Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (*Sedierung*). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze *Narkose* (auch Allgemeinnarkose, Vollnarkose) zweckmäßig sein. Damit sollen die Schmerzen, die beim Ansaugen des Knochenmarkblutes entstehen, so gering wie möglich gehalten werden. Die Untersuchung kann *ambulant* durchgeführt werden und dauert meist nicht länger als 15 Minuten.

In seltenen Fällen, zum Beispiel, wenn sich durch die Punktion nicht genügend Knochenmark gewinnen lässt oder bei Patienten mit Verdacht auf eine *Myelofibrose* oder ein *myelodysplastisches Syndrom* (MDS), kann der Arzt auch mit einer speziellen, etwas dickeren Hohl-nadel einen etwa 2 cm langen Gewebezylinder aus dem Knochen stanzen (*Knochenmarkstanzbiopsie*). Diese Untersuchung erfolgt immer in Allgemeinnarkose. [[10]] [[44]]

Das gewonnene Knochenmark wird im Labor auf seine zellulären und feingeweblichen Eigenschaften überprüft und für weitere, spezielle Untersuchungsmethoden (*Immunphänotypisierung*, *Zyto-genetik*, *Molekulargenetik*) aufbereitet, die der genaueren Bestimmung der Leukämieform beziehungsweise -unterform dienen. Da sich verschiedene AML-Unterformen zum Teil deutlich in ihrem Krankheitsverlauf sowie in ihrer *Prognose* und Therapierbarkeit unterscheiden, ist die genaue Kenntnis des AML-Typs von entscheidender Bedeutung für die Behandlungsplanung.

Anmerkung: Bei Patienten mit einer erhöhten Zahl weißer Blutzellen (Hyperleukozytose) wird in der Regel so lange mit der Durchführung einer Knochenmarkpunktion gewartet, bis die Leukozytenzahlen zurückgegangen sind. Dadurch sollen Blutungskomplikationen vermieden werden.

2.1.3.1. Knochenmarkbefund bei einer AML (Zytomorphologie und Zytochemie)

Die Diagnose AML wird zunächst durch die *zytomorphologische* und *zytochemische* Untersuchung des *Knochenmarks* (und des Blutes) gestellt. (Der Wortteil „zyt“- kommt aus dem Griechischen und bedeutet *Zelle*). Bei der Untersuchung wird Knochenmark auf einem Objektträger ausgestrichen, mit Spezialfarbstoffen angefärbt und anschließend unter dem *Mikroskop* betrachtet.

Die Zellen werden im Hinblick auf ihr Aussehen und ihre Anzahl beurteilt. Dabei kann festgestellt werden, ob tatsächlich eine Leukämie vorliegt und wenn ja, ob es sich um eine myeloische oder eine

lymphoblastische Leukämie handelt. Die Diagnose AML gilt grundsätzlich als gesichert, wenn 20 % oder mehr der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks unreife Zellen (sogenannte Blasten) sind und darüber hinaus das Vorliegen eines fortgeschrittenen myelodysplastischen Syndroms (MDS) (mit einem Blastenanteil von 20–30 %) ausgeschlossen werden kann [siehe *myelodysplastisches Syndrom*]. Für die Unterscheidung zwischen einer AML und einer ALL genügt im Einzelfall auch der Nachweis von *Myeloblasten* beziehungsweise *Lymphoblasten* im Blut. Das Vorkommen bestimmter stäbchenförmiger Strukturen in den in den *Blasten* (sogenannte Auerstäbchen) spricht ebenfalls für eine AML.

Zytomorphologie und *Zytochemie* erlauben aber nicht nur eine Unterscheidung zwischen AML und ALL beziehungsweise anderen Bluterkrankungen, es lässt sich auch feststellen, um welche Form der AML es sich handelt. Bei zusätzlicher Berücksichtigung *immunologischer* Zellmerkmale lassen sich nach der sogenannten *French-American-British-Klassifikation* (FAB-Klassifikation) die akuten myeloischen Leukämien in acht Hauptgruppen (FAB M0-M7) einteilen [[45]]. *Informationen zur FAB-Klassifikation erhalten Sie im Kapitel „Risikogruppen“*. Heute spielen bei der Einordnung der Erkrankung überwiegend *zytogenetische* und *molekulargenetische* Zellmerkmale eine Rolle, weil sich gezeigt hat, dass sie für die *Prognose* und Therapie des Patienten von größerer Bedeutung sind. *Mehr zu den immunologischen und genetischen Verfahren finden Sie im Anschluss.*

2.1.3.2. Immunologische und genetische Untersuchungen zur Bestimmung der AML-Unterform

Immunologische und genetische Untersuchungsmethoden erlauben zum einen eine Sicherung der Diagnose AML, zum anderen ermöglichen sie es, die Form der AML anhand bestimmter Zellmerkmale noch genauer zu bestimmen.

Ein wichtiges Verfahren bei der Bestimmung des AML-Typs (sowie zur Klassifizierung der Leukämien allgemein) ist die *Immunphänotypisierung* (siehe unten). Die Ergebnisse der Untersuchung stehen rasch zur Verfügung und können zur sofortigen Behandlungsplanung herangezogen werden. Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen (siehe unten) sind technisch aufwändiger und daher in der Regel nicht für die schnelle Diagnose des AML-Typs verfügbar. Sie spielen jedoch eine wichtige Rolle bei der weiteren Therapieplanung und der Bewertung der Prognose. Vor allem die *Molekulargenetik* gewinnt zunehmend an Bedeutung und ersetzt heute teilweise die *Zytogenetik*. Die verschiedenen Verfahren werden im Anschluss kurz erläutert.

2.1.3.2.1. Immunphänotypisierung

Bei der Immunphänotypisierung wird mit Hilfe verschiedener Spezialverfahren und unter Verwendung monoklonaler Antikörper [siehe *monoklonale Antikörper*] nach bestimmten Eiweißen, sogenannten *Antigenen*, auf der Oberfläche der Leukämiezellen gesucht. Dadurch ist es möglich, die Art der bösartigen Zellen und ihr Reifungsstadium (Differenzierungsstufe) zu bestimmen.

2.1.3.2.2. Zytogenetik und Molekulargenetik

Die *Zytogenetik* umfasst Untersuchungen zum Nachweis von Veränderungen im menschlichen Erbmaterial (*Genom*). Leukämiezellen weisen nämlich bei 80–85 % der AML-Patienten Veränderungen der *Chromosomen* auf, die mit Hilfe der Zytogenetik, das heißt der mikroskopischen Untersuchung des *Zellkerns*, festgestellt werden können. Um das Erbgut für die mikroskopische Un-

tersuchung sichtbar zu machen, wird die *Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung* (FISH-Untersuchung) eingesetzt, eine *molekularbiologische* Methode, die auf einer speziellen Anfärbung der *DNA* beruht.

Häufig lässt sich in den Leukämiezellen ein Austausch von *Genabschnitten* zwischen zwei Chromosomen feststellen, eine sogenannte *Translokation*, die in der Regel mit der Entstehung eines neuen Gens (auch *Fusionsgen* genannt) verbunden ist. Chromosomen können aber auch in zu großer oder zu kleiner Zahl vorhanden sein (wie zum Beispiel bei einer *Monosomie 7*). Die verschiedenen Chromosomenveränderungen wirken sich unterschiedlich auf die *Prognose* aus und werden bei der Therapieplanung entsprechend berücksichtigt [[1]] [[10]] [[46]] [[24]].

Neben der Zytogenetik haben *molekulargenetische* Methoden einen bedeutenden Stellenwert in der schnellen Untersuchung der Gene, die in den Leukämiezellen häufig verändert sind (*Fusionsgene, siehe oben*).

Informationen zu verschiedenen morphologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen in Leukämiezellen, die damit einhergehende Einteilung der AML in verschiedene Unterformen und deren Bedeutung für die Prognose des Patienten finden Sie im Kapitel „Therapieplanung“.

2.1.4. Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion)

Da Leukämien Systemerkrankungen sind, ist immer damit zu rechnen, dass auch das Gehirn von Leukämiezellen befallen ist. Daher muss, zusätzlich zur Blut- und Knochenmarkuntersuchung, der Nervenwasserkanal im Bereich der Lendenwirbelsäule punktiert werden.

Der Nervenwasserkanal enthält die *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor), die das Gehirn gegen Stöße und Druck von außen schützt. Sind die *Hirnhäute* von der Erkrankung betroffen, so lassen sich im Liquor ebenfalls leukämische Zellen nachweisen. Das ist bei etwa 5–10 % der Patienten mit AML der Fall und wird als Zeichen eines ausgedehnten Befalls des *Zentralnervensystems* (ZNS) gewertet [[10]].

Zur Gewinnung der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit sticht der Arzt, meist unter örtlicher Betäubung, mit einer sehr feinen und langen Hohlneedle zwischen zwei Wirbeln der Lendenwirbelsäule in den Nervenwasserkanal ein. Dort ist der Liquorraum am besten zu erreichen. Auch Medikamente können hier eingespritzt werden (*siehe Kapitel "Therapie"*). Nach der *Punktion* muss der Patient für einige Zeit (mindestens zwei Stunden) in Kopftieflage liegen, damit keine Kopfschmerzen auftreten. Falls ein Medikament gespritzt wird, dient das Liegen auch der besseren Verteilung des Medikaments im Liquorraum.

Die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit wird anschließend auf Leukämiezellen untersucht. Der Befund entscheidet darüber, ob im Rahmen der Therapie eine *Bestrahlung* des Zentralnervensystems oder eine andere Form der intensivierten Behandlung notwendig wird und wie hoch die jeweilige Be-

handlung dosiert sein muss. Eine Intensivierung der Therapie ist definitionsgemäß dann angezeigt, wenn mehr als fünf Blasten pro Mikroliter (μl) Liquor festgestellt werden.

2.1.5. Bildgebende Verfahren

Bei Verdacht auf eine Leukämie kommen auch verschiedene *bildgebende Verfahren* zum Einsatz. Ultraschall- und Röntgenuntersuchung werden standardmäßig bei allen Patienten durchgeführt. Ob und welche weiteren Untersuchungen in Frage kommen, entscheidet der Arzt bei jedem Patienten individuell.

2.1.5.1. Ultraschalluntersuchungen (Brust- und Bauchraum, Hoden)

Zu den diagnostischen Untersuchungen gehört immer eine *Ultraschalluntersuchung* (Sonographie). Mit ihrer Hilfe kann der Arzt feststellen, ob innere Organe wie Leber, Nieren, Milz oder Darm oder Körperhöhlen wie das *Mediastinum* von der Erkrankung betroffen sind. Auch *Lymphknoten*, die wegen der Einwanderung von Leukämiezellen oder aufgrund einer Entzündung vergrößert sind, können mit dem Ultraschall gut erfasst werden. Bei Verdacht auf Befall der Hoden wird auch eine Hoden-Sonographie vorgenommen. In unklaren Fällen muss sie durch eine Gewebeentnahme (Hodenbiopsie) ergänzt werden; dies ist selten der Fall.

Die Ultraschalluntersuchung ist schmerzfrei. Sie kann beliebig oft wiederholt werden, da sie die Patienten keiner schädlichen *Strahlenbelastung* aussetzt. Allgemeine Informationen zur Ultraschalluntersuchung erhalten Sie [hier](#).

2.1.5.2. Röntgenuntersuchung (Brustkorb, Skelett)

Die *Röntgenuntersuchung* des Brustkorbs (Thorax) dient vor allem der Feststellung, ob ein Tumor im *Mediastinum* (Mediastinaltumor) vorliegt oder ob die Lymphknoten im Brustraum vergrößert sind. Auch eine *Infektion* der Lunge kann anhand der Röntgenaufnahme festgestellt werden.

Mit einer Röntgenaufnahme der linken Hand und häufig auch der Lendenwirbelsäule wird bei Verdacht auf einen Knochenbefall überprüft, ob die Knochen verändert sind. Knochenveränderungen können in besonders ausgeprägten Fällen mit starken Knochenschmerzen, besonders im Bereich der Wirbelsäule, einhergehen. Zeigt die Röntgenaufnahme eine Veränderung des Knochens, kann zur gesamtkörperlichen Untersuchung eine *Magnetresonanztomographie* (MRT) des Skeletts erfolgen. Allgemeine Informationen zur Röntgenuntersuchung erhalten Sie [hier](#).

2.1.5.3. Magnetresonanztomographie und Computertomographie (Brust- und Bauchraum, Gehirn, Skelett)

Die *Magnetresonanztomographie* (MRT; auch Kernspintomographie genannt) und/oder die *Computertomographie* (CT) werden bei Patienten mit AML im Bedarfsfall ergänzend zur *Ultraschall-* und *Röntgenuntersuchung* eingesetzt. Die beiden Verfahren können hilfreich sein, um zusätzliche Informationen über die Ausbreitung der Krebserkrankung zu erhalten. Bevorzugt wird die MRT eingesetzt, bei bestimmten Fragestellungen oder in bestimmten Situationen kann jedoch auch eine CT erforderlich sein.

- Durch eine MRT / CT von Brust- und Bauchraum (Thorax / Abdomen) können zum Beispiel vergrößerte *Lymphknoten*, ein Tumor im *Mediastinum* und der Befall von Leber oder Milz sichtbar gemacht werden. MRT / CT kommen in der Regel dann zum Einsatz, wenn Ultraschall- und Röntgenuntersuchung keine umfassende Aussage erlauben.
- Eine sogenannte craniale und spinale MRT (oder CT, falls eine MRT nicht verfügbar ist) erfolgt bei Verdacht auf eine Blutung im Gehirn oder einen Befall des *Zentralnervensystems* zur Untersuchung von Gehirn und *Rückenmark*.
- Veränderungen im Knochen sind durch eine MRT oder CT des betroffenen Knochens gut erkennbar.

Die **Magnetresonanztomographie** arbeitet mit Magnetfeldern. Sie verursacht keine *Strahlenbelastung*, dauert jedoch relativ lange und ist mit langem Stillliegen in einem relativ engen Untersuchungsgerät verbunden, das zudem Geräusche macht. Entsprechend mögen die meisten Kinder die MRT nicht. Daher ist oft eine Ruhigstellung durch *Sedierung* oder *Narkose* notwendig oder zweckmäßig. In den meisten großen Behandlungszentren sind mittlerweile jedoch kindgerechte Untersuchungsräume und -geräte etabliert, so dass eine MRT-Untersuchung heutzutage für Kinder weniger belastend ist. Allgemeine Informationen zur Magnetresonanztomographie finden Sie [hier](#).

Die **Computertomographie** ist ein spezielles Röntgenverfahren, mit dem der Körper (mit Hilfe von *Röntgenstrahlen*) Schicht für Schicht durchleuchtet werden kann. Die Untersuchung dauert nicht lange, so dass sie selbst bei Säuglingen und Kleinkindern oft ohne Sedierung oder Narkose erfolgen kann. Da sie jedoch mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden ist, wird sie heute zunehmend durch die MRT ersetzt. Allgemeine Informationen zur Computertomographie finden Sie [hier](#).

2.1.6. Untersuchungen von Herz und Gehirn

2.1.6.1. Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie)

Mit Hilfe des Herzechokardiogramms können die Leistungsfähigkeit des Herzens, die Lage der Herzklappen und die Wanddicke des Herzmuskels beurteilt werden. Wichtig ist die Untersuchung, wenn ein Schaden des Herzmuskels oder eine Herzentzündung vermutet wird. Die Untersuchung dient auch zur Überwachung der Behandlung mit bestimmten *Zytostatika* (vor allem *Anthrazyklinen* wie beispielsweise Idarubicin, Daunorubicin), die die Herzfunktion beeinträchtigen können.

Durch regelmäßige Untersuchungen mittels *Echokardiographie* sollen die Herzleistungsfunktion überwacht und sich anbahnende Schäden rechtzeitig erkannt werden, um die Behandlung mit diesen Medikamenten dann entsprechend anpassen zu können. Auch die Lage eines zentralvenösen Katheters [*zentraler Venenkatheter*] kann damit untersucht und dokumentiert werden.

2.1.6.2. Elektrokardiographie (EKG)

Im Elektrokardiogramm (*Elektrokardiographie*; Herzstromkurve; EKG) werden sämtliche elektrischen Aktivitäten aller Herzmuskelfasern registriert, von der Körperoberfläche abgeleitet und in ei-

ner Zeitachse aufgezeichnet. So entsteht ein Bild der elektrischen Herzaktion, mit dem sich Aussagen zu Eigenschaften und Erkrankungen des Herzens (zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder Narbenbildung im Herzmuskel) treffen lassen.

2.1.6.3. Elektroenzephalographie (EEG)

Die *Elektroenzephalographie* (EEG) ist eine Untersuchung, bei der man die vom Gehirn ausgesandten elektrischen Wellen aufzeichnet. Mit diesen Wellen lässt sich die Gehirntätigkeit messen und überprüfen. Bei Leukämieverdacht oder bestätigter Diagnose einer AML kann mit Hilfe des Elektroenzephalogramms festgestellt werden, ob das *Zentralnervensystem* von der Erkrankung betroffen ist.

2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien wird die Behandlungsintensität festgelegt?

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist keine einheitliche Erkrankung, sondern umfasst verschiedene Unterformen (Subtypen), die sich hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, der Heilungsaussichten (Prognose) und der Therapierbarkeit zum Teil deutlich voneinander unterscheiden und daher unterschiedliche Behandlungsstrategien erfordern.

Durch die exakte Bestimmung des AML-Typs sowie weiterer Faktoren, die auf die *Prognose* der Erkrankung Einfluss nehmen – sie werden daher als Risikofaktoren oder *Prognosefaktoren* bezeichnet – erhalten die Ärzte Hinweise darauf, wie der Patient auf eine bestimmte Behandlungsmethode ansprechen wird und wie hoch das Risiko eines Krankheitsrückfalls nach einer Behandlung ist. Dieses Wissen wird dazu genutzt, Patienten mit einer AML bestimmten Risikogruppen zuzuordnen.

Die Einteilung der Patienten in Risikogruppen ermöglicht (ähnlich wie bei anderen Krebserkrankungen die Einteilung der Patienten nach Krankheitsstadien) eine individuelle, an das jeweilige Rückfallrisiko des Patienten angepasste Therapieplanung und ist daher von entscheidender Bedeutung für die Heilungschancen des Patienten. Durch die Wahl der Behandlungsintensität sollen die bei einem Patienten vorliegenden Risikofaktoren „kompensiert“ werden. Dies gelingt auch zum Teil, so dass die Heilungsaussichten bei Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren durchaus gleich sein können.

Risikofaktoren, die das Rückfallrisiko und somit die Intensität der Behandlung und die Prognose der Erkrankung beeinflussen, sind unter anderem:

- der Subtyp der AML (unter Berücksichtigung *zytologischer*, *immunologischer*, *zytogenetischer* und *molekulargenetischer* Merkmale)
- das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie (gemessen am Tag 28 nach Therapiebeginn und anschließend bei Beginn der intensiven Therapieelemente)

2.2.1. Unterformen (Subtypen) der AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) lässt sich anhand bestimmter Merkmale, die bei der Diagnose bestimmt werden, in mehrere Unterformen (Subtypen) einteilen. Fachleute sprechen auch von Klassifikation oder Klassifizierung. Nach der aktuellen *WHO-Klassifikation* 2022 erfolgt die Einteilung überwiegend nach genetischen Gruppen (zum Beispiel AML mit charakteristischen *Translokationen* oder *Mutationen*) und nur noch in wenigen Fällen nach zytomorphologischen Eigenschaften der Leukämiezellen. [[5]] [[47]]

2.2.1.1. Zytomorphologische Einteilung der AML (FAB-Klassifikation)

Aufgrund mikroskopisch sichtbarer (zytomorphologischer) und immunologischer Merkmale wurde die akute myeloische Leukämie lange Zeit – nach der sogenannten *French-American-British-Klassifikation* (abgekürzt FAB-Klassifikation) – in acht verschiedene AML-Subtypen eingeteilt [[45]] (siehe *Tabelle im Anschluss*). Diese morphologische Einteilung kann insbesondere zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hilfreich sein, bis die zytogenetisch- und molekulargenetisch-basierten Ergebnisse vorliegen [[10]].



FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblasten-leukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M3	Akute Promyelozytenleukämie (APL) mit starker Granulation
FAB M3v	APL-Variante (mikrogranulär (APLv))
FAB M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
FAB M4Eo	Akute myelomonoblastäre Leukämie mit eosinophilen Granulozyten
FAB M5	Akute monozytäre Leukämie (Monoblasten-leukämie)
FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblasten-leukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M3v	APL-Variante (mikrogranulär (APLv))
FAB M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
FAB M4Eo	Akute myelomonoblastäre Leukämie mit eosinophilen Granulozyten
FAB M5	Akute monozytäre Leukämie (Monoblasten-leukämie)
FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblasten-leukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
FAB M4Eo	Akute myelomonoblastäre Leukämie mit eosinophilen Granulozyten
FAB M5	Akute monozytäre Leukämie (Monoblasten-leukämie)
FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblasten-leukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M4Eo	Akute myelomonoblastäre Leukämie mit eosinophilen Granulozyten
FAB M5	Akute monozytäre Leukämie (Monoblasten-leukämie)
FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblasten-leukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M5	Akute monozytäre Leukämie (Monoblasten-leukämie)
FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblasten-leukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblasten-leukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakary-oblastenleukämie)

te 34

Die Leukämiezellen der verschiedenen AML-Subtypen sind gegenüber *Chemotherapie* unterschiedlich empfindlich. Eine relativ günstige *Prognose* haben Patienten mit den AML-Subtypen FAB M1 und M2, besonders wenn gleichzeitig eine bestimmte *genetische* Veränderung, die *Translokation* t(8;21), vorliegt (*siehe unten*). Auch bei den AML-Subtypen FAB M3 mit der Translokation t(15;17) und FAB M4eo mit der *Inversion* 16 sind die Heilungsaussichten günstig. Die Prognose der anderen Subtypen ist weniger günstig [[48]].

Bei der akuten Promyelozytenleukämie (FAB M3) ist heutzutage die Therapie vom Zeitpunkt der Diagnose an deutlich anders als bei allen anderen AML-Formen. Sie erfolgt überwiegend ohne Chemotherapie und stattdessen mit einer Behandlung, die zur Reifung (*Differenzierung*) der Leukämiezellen führt (*siehe Therapie APL im Kapitel „Ablauf der Chemotherapie“*).

2.2.1.2. Einteilung der AML nach genetischen Merkmalen

Heute lassen sich bei den akuten myeloischen Leukämien mit Hilfe *zytogenetischer* und *molekulargenetischer* Untersuchungen verschiedene Veränderungen im Erbgut feststellen, die eine Einteilung der AML in zahlreiche Subtypen ermöglicht [[5]] [[10]] [[1]]. Einige der oben genannten FAB-Subtypen können durch die *genetischen* Untersuchungen weiter unterteilt werden.

Zu den Veränderungen, die bei einer AML vorkommen, zählt besonders häufig ein Austausch von *Genabschnitten* zwischen zwei *Chromosomen*, eine sogenannte *Translokation*, die in der Regel mit der Entstehung eines neuen Gens (so genanntes *Fusionsgen*) verbunden ist. Das veränderte Gen sorgt dafür, dass ein ebenfalls verändertes Eiweiß gebildet wird, welches wiederum die betroffene *Zelle* zur unkontrollierten Vermehrung veranlasst. Bei manchen Patienten mit AML (10–15 %) findet man zum Beispiel eine Translokation zwischen den Chromosomen 8 und 21 [abgekürzt: t(8;21)] mit dem dazugehörigen Fusionsgen *RUNX1-RUNX1T1*. Ebenfalls häufig ist die Translokation t(15;17). Darüber hinaus können auch Genabschnitte eines Chromosoms ausgetauscht sein, wie dies bei der *Inversion* 16 der Fall ist.

Chromosomen können auch in einer insgesamt erhöhten oder verringerten Zahl (mehr oder weniger als 46 Chromosomen) in der Zelle vorliegen (so genannte *Hyperdiploidie* beziehungsweise *Hypodiploidie*). Beispiele hierfür sind die sogenannte *Trisomie 8* bei 5–10 % der AML-Patienten (Chromosom 8 kommt dreimal statt zweimal pro Zelle vor) oder auch der teilweise oder komplette Verlust von Chromosom 7 (*Monosomie 7* beziehungsweise *Deletion* von Chromosom 7) bei circa 2–7 % der AML-Patienten im Kindesalter. Bei AML-Patienten mit Down-Syndrom liegt eine *Trisomie 21* vor. [[10]] [[1]] [[49]] [[48]]

Die verschiedenen Chromosomenveränderungen sind mit unterschiedlichen Prognosen für den Patienten verbunden:

- **Günstige Prognose:** Die häufigste *Translokation* t(8;21) – sie tritt besonders häufig beim AML-Subtyp FAB M2 auf – wirkt sich relativ günstig auf die Prognose aus. Das gleiche gilt für die *Inversion* 16 und die Translokationen t(16;16) und t(1;11) beim AML-Subtyp FAB M4eo sowie die Translokation t(15;17) beim Subtyp FAB M3 (akute Promyelozytenleukämie). Auch die bei AML und Down-Syndrom vorkommende *GATA1s*-Mutation weist auf eine gute Prognose hin.

- **Ungünstige Prognose:** Prognostisch ungünstige Chromosomenveränderungen werden zunehmend beschrieben. Beispiele hierfür sind die Monosomie 7 und verschiedene seltene Translokationen oder andere genetische Veränderungen [[1]] [[10]] [[48]] [[46]] [[50]] [[24]] (*siehe auch Kapitel „Prognosefaktoren“ im Anschluss*).

2.2.2. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie

Ein weiterer entscheidender *Prognosefaktor* ist die Geschwindigkeit, mit der die Erkrankung auf die Behandlung anspricht.

Um diesen Prognosefaktor in die Therapieplanung mit einbeziehen zu können, wird im Rahmen der heutigen Behandlungspläne das Ansprechen der Leukämie auf die Therapie bereits zu einem frühen Behandlungszeitpunkt gemessen, nämlich vier und acht Wochen (Tag 28 und 56) nach Therapiebeginn.

Die Überprüfung des Ansprechens erfolgt, je nach diagnostiziertem AML-Subtyp, durch eine mikroskopische, *immunologische* oder *genetische* Untersuchung einer *Knochenmark*probe. Die Ergebnisse werden, gemeinsam mit den zuvor genannten Prognosekriterien, bei der Zuordnung der Patienten in verschiedene Risikogruppen und somit Therapiezweige mitberücksichtigt.

2.2.3. Nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten in verschiedene Risiko-/Therapiegruppen?

Auf der Grundlage der oben erwähnten *Prognosefaktoren* wird jeder Patient einer für seine Krankheitssituation angemessenen Therapiegruppe (Risikogruppe) zugeordnet. Die Einteilung der Patienten nach Risikogruppen wird auch als Stratifizierung bezeichnet und richtet sich in der Regel nach dem Therapieplan (Therapieprotokoll), nach dem der Patient behandelt wird. In Deutschland werden fast alle Patienten mit AML (über 96 %) im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* oder Registern behandelt [[3]].

Nach den derzeit aktuellen Therapieempfehlungen werden Kinder und Jugendliche mit AML-Ersterkrankung in erster Linie nach *genetischen* Zellmerkmalen eingeteilt. Auf dieser Basis werden drei Risikogruppen unterschieden: eine Standardrisikogruppe, eine mittlere (intermediäre) Risikogruppe und eine Hochrisikogruppe (*siehe Tabelle unten*).



		komplexer Karyotyp
		WT1mut//FLT3-ITD
*akute Promyelozyten-leukämie, wird außerhalb der üblichen AML-Therapie be-handelt		t(9;22)
ML-DS wird ebenfalls außerhalb der üblichen Ther- apie behandelt		*alle genannten Mutationen sind sehr selten
		t(10,11)
		12p/ t(2;12)
		komplexer Karyotyp
		WT1mut//FLT3-ITD
*akute Promyelozyten-leukämie, wird außerhalb der üblichen AML-Therapie be-handelt		t(9;22)
ML-DS wird ebenfalls außerhalb der üblichen Ther- apie behandelt		*alle genannten Mutationen sind sehr selten
		12p/ t(2;12)
		komplexer Karyotyp
		WT1mut//FLT3-ITD
*akute Promyelozyten-leukämie, wird außerhalb der üblichen AML-Therapie be-handelt		t(9;22)
ML-DS wird ebenfalls außerhalb der üblichen Ther- apie behandelt		*alle genannten Mutationen sind sehr selten
		komplexer Karyotyp
		WT1mut//FLT3-ITD
*akute Promyelozyten-leukämie, wird außerhalb der üblichen AML-Therapie be-handelt		t(9;22)
ML-DS wird ebenfalls außerhalb der üblichen Ther- apie behandelt		*alle genannten Mutationen sind sehr selten
		WT1mut//FLT3-ITD
*akute Promyelozyten-leukämie, wird außerhalb der üblichen AML-Therapie be-handelt		t(9;22)
ML-DS wird ebenfalls außerhalb der üblichen Ther- apie behandelt		*alle genannten Mutationen sind sehr selten
*akute Promyelozyten-leukämie, wird außerhalb der üblichen AML-Therapie be-handelt		t(9;22)
ML-DS wird ebenfalls außerhalb der üblichen Ther- apie behandelt		*alle genannten Mutationen sind sehr selten
ML-DS wird ebenfalls außerhalb der üblichen Ther- apie behandelt		*alle genannten Mutationen sind sehr selten

te 37

Patienten, die aufgrund ihrer genetischen Zellmerkmale der Standardrisikogruppe oder der mittleren Risikogruppe zugeteilt werden, können – wenn die Erkrankung ungenügend auf die Behandlung anspricht – nachträglich einer höheren Risikogruppe zugeordnet werden. In diesem Zusammenhang wird auch die sogenannte *minimale Resterkrankung* (MRD) berücksichtigt.

2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann eine AML verlaufen?

Eine akute myeloische Leukämie (AML) kann bei jedem Patienten anders verlaufen. Entscheidend für eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist in erster Linie, dass der Patient schnellstmöglich behandelt wird. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, führt sie innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten zum Tod.

Wenn eine sofortige intensive Behandlung stattfindet, kann heute bei der Mehrzahl der Patienten (85–90 %) die Krankheit erfolgreich zurückgedrängt werden; man spricht in diesem Falle auch von einer *Remission*. Gelingt es anschließend, durch weitere intensive Behandlungsmaßnahmen die Leukämiezellen vollständig und auf Dauer zu vernichten, gilt der Patient als geheilt. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nach Erreichen einer Remission über einen Zeitraum von fünf Jahren krankheitsfrei bleibt (so genanntes ereignisfreies Überleben, EFS), liegt bei 55 %, das Gesamtüberleben bei 75 % [[1]] [[44]] [[2]].

Bei etwa 30 % der Patienten kommt es allerdings nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung zu einem Krankheitsrückfall, einem *Rezidiv* [[51]]. Außerdem gibt es Patienten (weniger als 10 %), die zunächst kaum oder gar nicht auf die Behandlung ansprechen. Bei einem Teil dieser Patienten lässt sich durch eine Intensivierung der Therapie oder eine Änderung der Behandlungsstrategie doch noch eine Remission erreichen. Bisweilen ist es aber, trotz Einsatz aller zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen nicht möglich, die Krankheit zu beherrschen [[10]].

Gut zu wissen: Wie eine AML verläuft, hängt unter anderem davon ab, um welche Unterform es sich handelt und welche weiteren *Prognosefaktoren* vorliegen (siehe Kapitel "Therapieplanung"). Diese Faktoren werden zwar bei der Therapieplanung berücksichtigt, können aber nicht immer gleichermaßen gut beeinflusst werden.

2.3.1. Wie verläuft eine AML ohne Behandlung?

Die AML nimmt – wie alle Leukämien – ihren Ausgang im *Knochenmark*, dem blutbildenden Organ des Körpers. Sie entsteht durch die bösartige Veränderung (Entartung) einer unreifen myeloischen Zelle; in der Mehrheit der Fälle handelt es sich dabei um eine Vorläuferzelle der *Granulozyten*, welche zu den weißen Blutzellen gehören.

Die entarteten Zellen (*Blasten*) teilen sich rasch und unkontrolliert und verdrängen dadurch die normale Blutbildung im Knochenmark. Schließlich treten sie in großer Zahl ins Blut über und können auf diesem Wege auch alle anderen Körperorgane erreichen und sich dort ansiedeln. Zu den Organen, die von einer AML meist betroffen sind, gehören – abgesehen von den *Lymphknoten* – die Leber und die Milz. Sie können durch den Befall mit Leukämiezellen stark vergrößert sein. Schreitet

die Krankheit weiter fort, können auch andere Organe, wie etwa die Hoden, die Haut, Knochen, Nieren oder *Hirnhäute* von leukämischen Zellen befallen sein.

Je schneller sich die Leukämiezellen im Körper ausbreiten, umso schneller schreitet die Krankheit voran. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit kann dabei individuell verschieden sein, doch gilt für alle akuten Leukämien im Kindes- und Jugendalter, dass vom Zeitpunkt der ersten Krankheitszeichen bis zum Zeitpunkt des vollen Krankheitsbildes in der Regel nur wenige Wochen vergehen. Unbehandelt führt die Krankheit in Kürze zum Tod.

2.3.2. Welche möglichen Krankheitsverläufe / Krankheitsphasen gibt es bei Patienten in Behandlung?

Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) kann die Erkrankung auch im Rahmen einer Behandlung individuell unterschiedlich verlaufen. Neben Art und Ausbreitung der Erkrankung ist für den Krankheitsverlauf unter anderem von Bedeutung, ob die Krankheit zum ersten oder zum wiederholten Male auftritt, wie gut und schnell die Erkrankung auf die Therapie anspricht und wie dauerhaft der Erfolg der Therapie ist.

Die Experten benutzen während der Behandlungsplanung und im Rahmen der Verlaufsbeurteilung bestimmte Begriffe, die im Folgenden erklärt werden.

2.3.2.1. Unbehandelte AML

„Unbehandelte AML“ bedeutet, dass bei einem Patienten die Diagnose zum ersten Mal gestellt wird und bisher außer einer Behandlung der *Symptome* noch keine Therapie durchgeführt wurde.

2.3.2.2. AML in Remission

Von einer *Remission* spricht man, wenn infolge der Behandlung, das heißt unter dem Einfluss zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika), die Leukämiezellen so stark zurückgedrängt werden konnten, dass sie in *Knochenmark* und Blut mikroskopisch nicht mehr nachweisbar sind und es keine Anzeichen oder Symptome einer Leukämie mehr gibt.

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, damit von einer Remission die Rede sein kann [[1]] [[10]] [[52]]:

- Der prozentuale Anteil der *Blasten* im Knochenmark muss unter 5 % betragen. (Zum Vergleich: Bei einer unbehandelten Leukämie beträgt der Anteil der Blasten im Knochenmark oftmals über 90 %).
- Die normale Blutbildung (Hämatopoese) hat sich wieder erholt (über 1.000 neutrophile *Granulozyten* pro Mikroliter und 80.000 *Thrombozyten* pro Mikroliter).
- Ein Befall von Organen außerhalb des Knochenmarks ist nicht mehr nachweisbar.

Der Begriff Remission ist in diesem Sinne gleichbedeutend mit den ebenfalls geläufigen Bezeichnungen „komplette Remission“ oder „Vollremission“ (complete remission, CR).

Bei etwa zwei Drittel der Patienten wird eine *Remission* vier bis sechs Wochen nach Beginn der ersten Behandlungsphase (Induktionstherapie) erreicht. Der Nachweis erfolgt anhand einer *Knochenmarkpunktion*. Ist zu diesem Zeitpunkt noch keine Remission eingetreten, werden zu späteren Zeitpunkten (zum Beispiel nach dem zweiten und dritten Therapieblock) weitere Knochenmarkpunktionen zur Überprüfung des Remissionsstatus notwendig.

Insgesamt erreichen fast 90 % der Kinder und Jugendlichen mit AML durch die heute übliche Behandlung eine Remission [[1]]. Hält die Remission mindestens fünf Jahre lang ununterbrochen an (sogenannte ereignisfreie 5-Jahres-Überlebensrate), betrachten die Ärzte den Patienten als geheilt von der Leukämie, da Krankheitsrückfälle nach Ablauf von fünf Jahren nur noch relativ selten (bei etwa 2-3 % der Patienten) auftreten.

Gut zu wissen: Wird die Remission zum ersten Mal erreicht, spricht man von Erstremission. Wird nach einem Krankheitsrückfall erneut eine Remission erreicht, spricht man von einer Zweitremission und so weiter. Remission bedeutet jedoch nicht, dass keine Leukämiezellen im Körper mehr vorhanden sind und daher keine Behandlung mehr notwendig ist.

Enthält der Organismus eines Kindes zum Zeitpunkt der Diagnose zum Beispiel 10^{12} Leukämiezellen, so wird bereits bei einem Rückgang auf 10^{10} Zellen eine Remission festgestellt [[43]]. Von diesen Restleukämiezellen kann ein Rückfall der Erkrankung ausgehen. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, dass auch diese bösartigen Zellen erreicht und vernichtet werden. Neue Methoden zur Remissionsbeurteilung (wie die *Molekulargenetik*, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] und die *Durchflusszytometrie*) spielen eine zunehmend wichtige Rolle, um frühzeitig eventuell verbliebene Restleukämiezellen (sogenannte *minimale Resterkrankung*, MRD) nachzuweisen, die mit herkömmlichen Methoden nicht feststellbar sind [[1]].

2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv)

Krankheitsrückfall (Rezidiv) bedeutet, dass sich die Leukämiezellen nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung – das heißt, nach einer vollständigen Rückbildung der Leukämie (Remission) – erneut vermehren und sich in Blut, *Knochenmark*, *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor) oder anderen Organen nachweisen lassen. Zu einem Rückfall kann es sowohl im Verlaufe der Therapie als auch nach Abschluss der Behandlung kommen. Meist treten AML-Rezidive noch während der Therapie oder innerhalb der ersten zwei Jahre nach Ende der Therapie auf. *Weitere Informationen zum Rezidiv finden Sie im Kapitel "Krankheitsrückfall".*

2.3.2.4. Therapieversagen

Zu der Situation eines Therapieversagens (therapierefraktärer Krankheitsverlauf) kann es kommen, wenn die Leukämie auf eine Behandlung nicht oder nur unzureichend anspricht. Das ist bei Kindern und Jugendlichen mit AML in weniger als 10 % der Fälle [[53]]. In einer solchen Situation ist

grundsätzlich eine andere Art der Behandlung notwendig, wie diese im Einzelfall aussieht, hängt von der individuellen Situation des Patienten ab.

2.3.2.5. Sekundäre AML (therapieinduziert)

Von einer therapieinduzierten sekundären AML spricht man, wenn die Erkrankung nach der Behandlung (*Chemotherapie* oder *Strahlentherapie*) einer anderen Krebserkrankung auftritt (zum Beispiel nach einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) oder nach *Morbus Hodgkin*). Therapieinduzierte sekundäre AML gehören zu den häufigsten Zweitkrebserkrankungen. Die *Prognose* ist schlechter als die einer primären AML [[44]].

2.4. Verlaufsdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während der Therapie erforderlich?

Im Verlauf der Behandlung sind immer wieder Untersuchungen notwendig, um das Befinden des Patienten zu überprüfen und um festzustellen, ob und wie gut die Leukämie auf die Therapie anspricht.

2.4.1. Blut- und Knochenmarkuntersuchungen

Im Mittelpunkt stehen regelmäßige und umfassende Blutuntersuchungen (komplettes *Blutbild* inklusive *Differentialblutbild*) sowie *Knochenmarkpunktionen*. Die entnommenen Proben werden, wie bereits bei der Erstdiagnose, mit Hilfe *zytologischer*, *immunologischer* und *genetischer* Verfahren ausgewertet (*siehe Kapitel "Erstdiagnose"*). Durch Messen der Leukämiezellzahl im Blut beziehungsweise im Knochenmark kann das Behandlungsteam sehen, ob sich die Leukämie unter dem Einfluss der Medikamente zurückgebildet hat, also eine sogenannte Remission eingetreten ist (*siehe Kapitel "Krankheitsverläufe"*). Je nachdem wie der Befund ausfällt, kann das Ärzteteam dann die Behandlung wie geplant fortführen oder aber, falls notwendig, intensivieren.

Regelmäßige Blut- und Knochenmarkkontrollen sind besonders zu Therapiebeginn, das heißt in den ersten Behandlungswochen (vor allem am Tag 24 und 54 nach Remission und danach vor jedem Intensivblock) sehr wichtig, denn sie erlauben den behandelnden Ärzten, möglichst rasch und individuell auf den jeweiligen Krankheitsverlauf zu reagieren und die Behandlung auf die Bedürfnisse des Patienten abzustimmen.

2.4.2. Sonstige Untersuchungen

Je nach Ausbreitung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose können weitere Untersuchungen notwendig werden, um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zu überprüfen:

- Bei anfänglichem Befall des *Zentralnervensystems* mit Leukämiezellen erfolgen im Verlauf der Behandlung weitere Punktionen der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (*Lumbalpunktionen*).
- Waren zum Diagnosezeitpunkt innere Organe wie Milz, Leber oder Lymphknoten mit betroffen, muss mit Hilfe verschiedener bildgebender Verfahren (zum Beispiel *Ultraschall*, *Röntgenunter-*

suchung und/oder *Magnetresonanztomographie*) überprüft werden, ob durch die Therapie eine Besserung eingetreten ist.

- Außerdem werden regelmäßig Laboruntersuchungen (zum Beispiel an Blut- und *Urin*proben) durchgeführt, um die Funktionen der inneren Organe (wie Nieren und Leber) zu überprüfen.
- Eine *Elektrokardiographie* (EKG) und eine *Echokardiographie* dienen der Überprüfung der Herzfunktion.

Auch die Ergebnisse dieser Untersuchungen fließen unmittelbar in die weitere Behandlungsplanung mit ein. Unter Umständen führen sie dazu, dass die Therapie unterbrochen wird, bis sich die entsprechenden Nebenwirkungen der Behandlung wieder zurückgebildet haben. *Einzelheiten zu den oben genannten Untersuchungen finden Sie im Kapitel "Erstdiagnose".*

2.4.3. Untersuchungen bei Verdacht auf Krankheitsrückfall

Ergeben sich im Laufe der Therapie oder auch nach Abschluss der Behandlung durch *Blutbild*kontrollen oder bestimmte *Symptome* Hinweise auf einen Krankheitsrückfall (Rezidiv), ist zur Sicherung der Diagnose auf jeden Fall eine *Knochenmarkpunktion* notwendig. Darüber hinaus müssen alle Untersuchungen, die bei der Erstdiagnose durchgeführt wurden (*körperliche Untersuchung*, *Lumbalpunktion* sowie *bildgebende Verfahren*), wiederholt werden, damit die Ausbreitung der Erkrankung bestimmt werden kann. *Weitere Informationen zur Diagnose des AML-Rezidivs finden Sie im Kapitel "Krankheitsrückfall".*

3. Therapie: Wie sieht die Behandlung eines Patienten mit AML aus?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen über die bei einer akuten myeloischen Leukämie (AML) angewandten Behandlungsmethoden, den Therapieablauf, verfügbare Therapieoptimierungsstudien / Register sowie über Möglichkeiten der Behandlung bei einem Krankheitsrückfall.

Besteht oder bestätigt sich der Verdacht auf eine akute myeloischen Leukämie (AML), muss der Patient schnellstmöglich in eine kideronkologische Behandlungseinrichtung überwiesen werden. Dort ist das hoch qualifizierte Fachpersonal (Ärzte, Fachpflegekräfte) auf die Behandlung krebserkrankter Kinder spezialisiert und mit den modernsten Therapieverfahren vertraut. Die Ärzte dieser Klinikabteilungen stehen in fachorientierten Arbeitsgruppen in ständiger, enger Verbindung miteinander und behandeln ihre Patienten nach gemeinsam entwickelten und stetig weiter verbesserten Therapieplänen.

3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich?

Zu den Behandlungsmethoden, die bei einer akuten myeloischen Leukämie in Frage kommen, gehören die **Chemotherapie**, **zielgerichtete Therapieoptionen**, die **Strahlentherapie** (selten) und die **Hochdosis-Chemotherapie** mit anschließender **Stammzelltransplantation** (Stammzelltherapie).

- Im Zentrum der Behandlung steht in aller Regel eine intensive *Chemotherapie*. Lediglich bei Patienten mit *Down-Syndrom* oder einer akuten Promyelozytenleukämie (APL) ist eine weniger intensive Chemotherapie beziehungsweise eine Behandlung mit anderen Medikamenten sinnvoll.
- Bei Patienten mit bestimmten *immunologischen* AML-Subtypen kommt, ergänzend zur Chemotherapie, eine zielgerichtete Therapie mit *Tyrosinkinase*-Hemmern in Frage.
- In wenigen Fällen wird die Chemotherapie durch eine *Bestrahlung des Zentralnervensystems* (Schädelbestrahlung) ergänzt. Allerdings spielt die Strahlentherapie bei der heutigen AML-Behandlung nur eine untergeordnete Rolle.
- Für Patienten, die schlecht auf die Standardtherapie ansprechen, ein hohes Rückfallrisiko haben oder einen Krankheitsrückfall erleiden, kann eine *Hochdosis-Chemotherapie* mit anschließender Übertragung von Spender-Stammzellen (*allogene Stammzelltransplantation*) in Frage kommen.
- Therapiebegleitend erfolgen unterstützende Behandlungsmaßnahmen, die der Vermeidung von Komplikationen dienen. Diese so genannte *Supportivtherapie* stellt bei Patienten mit AML einen wichtigen Teil der Behandlung dar.

Das **Ziel der Behandlung** besteht darin, die Leukämiezellen im Körper möglichst vollständig zu vernichten, so dass das *Knochenmark* seine Funktion als Blut bildendes Organ wieder aufnehmen kann.

Die Intensität und Dauer der Chemotherapie, die Option einer ergänzenden zielgerichteten Therapie, die Notwendigkeit einer Strahlentherapie oder einer Stammzelltransplantation sowie die *Prognose* der Erkrankung richten sich unter anderem danach, an welcher AML-Unterform der Patient erkrankt ist, wie stark sich die Leukämiezellen im Körper bereits ausgebreitet haben und wie die Leukämie auf die Therapie anspricht (*siehe auch Kapitel "Therapieplanung"*). [[1]] [[10]]

3.1.1. Chemotherapie

Hauptbestandteil jeder Leukämiebehandlung ist die *Chemotherapie*. Man versteht darunter eine Behandlung mit zellwachstumshemmenden Medikamenten, sogenannten Zytostatika. *Zytostatika* wirken sehr gut gegen rasch wachsende, also sich schnell teilende *Zellen*. Zu diesen gehören in besonderem Maße die Leukämiezellen.

Das **Ziel der Chemotherapie** ist, die Leukämiezellen im Körper möglichst vollständig zu vernichten und damit eine dauerhafte Heilung des Patienten zu erreichen.

Sonderregelungen zur Chemotherapie: Bei Patienten mit einem *Down-Syndrom* ist eine weniger intensive Chemotherapie erforderlich als bei anderen AML-Betroffenen. Bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) – einer Sonderform der AML – kann häufig ganz auf die Chemotherapie verzichtet werden. Anstelle der Zytostatika werden andere Medikamente gegeben (*siehe hierzu unsere Kapitel „Therapie Down-Syndrom“ und "Therapie APL"*).

3.1.1.1. Welche Medikamente werden eingesetzt und wie werden sie verabreicht?

Die akute myeloische Leukämie (AML) erfordert (abgesehen von den oben erwähnten Sonderregelungen) eine sofortige und sehr intensive chemotherapeutische Behandlung. Da ein einzelnes Medikament in der Regel nicht ausreicht, um alle Leukämiezellen zu vernichten, werden Kombinationen verschiedenartig wirkender Zytostatika eingesetzt (Polychemotherapie). Auf diese Weise soll die größtmögliche Wirkung gegen die bösartigen Zellen erzielt werden.

Die Medikamente werden normalerweise per *Infusion* oder Spritze verabreicht, einige auch in Tablettenform. Sie verteilen sich über die Blutbahn im gesamten Körper und können dadurch Leukämiezellen überall im Körper bekämpfen. Die Chemotherapie wird daher auch als „*systemische Therapie*“ bezeichnet.

Leukämiezellen im *Zentralnervensystem* können allerdings aufgrund der *Blut-Hirn-Schranke* durch die übliche Form der Chemotherapie nur unzureichend erreicht und abgetötet werden. Aus diesem Grund werden zusätzliche Medikamente direkt in das Nervenwasser gespritzt, das Gehirn und *Rückenmark* umgibt (so genannte *intrathekale Chemotherapie*. Am häufigsten wird hierzu das Medikament Cytarabin (Ara-C) oder die Kombination von Cytarabin, Metothrexat (MTX) und Prednison (PRED, auch Hydrocortison) – die sogenannte Triple-Therapie – eingesetzt [[1]] [[10]]. Die

Medikamente werden im Laufe der Therapie mehrfach durch eine Injektion in Höhe der Lendenwirbelsäule (Lumbalpunktion) verabreicht.

3.1.1.2. Wie wird die Chemotherapie durchgeführt?

Die chemotherapeutische Behandlung erfolgt in mehreren Zyklen oder Phasen. Der Vorteil dieser Intervallbehandlung liegt darin, dass Leukämiezellen, die während des ersten Zyklus nicht erfasst werden (zum Beispiel, weil sie sich zu diesem Zeitpunkt gerade in der Ruhephase befinden und sich so der Wirkung der Medikamente entziehen), in einer der nachfolgenden Behandlungsphasen vernichtet werden können. Durch den Einsatz wechselnder Medikamentenkombinationen können auch Leukämiezellen, die gegen bestimmte Medikamente unempfindlich (resistent) sind, mit größerer Wahrscheinlichkeit „getroffen“ werden.

Zwischen den einzelnen Behandlungsphasen liegen Behandlungspausen, die dem Körper die Möglichkeit geben, angegriffenes gesundes Gewebe zu regenerieren. Besser als bösartige Zellen sind gesunde Zellen nämlich in der Lage, die durch die Chemotherapie verursachten Schäden an ihrer Erbinformation zu erkennen und zu reparieren.

Die Gesamtdauer der chemo- (und strahlen-)therapeutischen Behandlung betrug bis vor kurzem etwa anderthalb Jahre. Durch den Wegfall der einjährigen Dauertherapie beläuft sich die Behandlung auf circa ein halbes Jahr, wenn keine Stammzelltherapie erforderlich ist und kein Rückfall auftritt.

Ausführliche Informationen zu den verschiedenen Chemotherapie-Phasen erhalten Sie im Kapitel "Ablauf der Chemotherapie". [Allgemeine Informationen zur Chemotherapie finden Sie hier.](#)

3.1.1.3. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es?

Die *Chemotherapie* schädigt nicht nur die Leukämiezellen, sondern auch gesunde Zellen, die sich häufig und schnell teilen (zum Beispiel Zellen der Mund- und Darmschleimhaut, Haarwurzel- und Knochenmarkzellen). Dadurch kommt es im Laufe der Behandlung unvermeidlich zu einer Reihe von Nebenwirkungen, die das Wohlbefinden und die Gesundheit des Patienten beeinträchtigen. Je nach Art und Dosierung der Medikamente sind die Nebenwirkungen unterschiedlich stark.

Gut zu wissen: Nicht alle Patienten reagieren in gleicher Weise auf die Chemotherapie. Das heißt: Nicht alle Nebenwirkungen, die im Folgenden genannt werden, treten bei jedem Patienten auf. Darüber hinaus empfindet jeder Patient einzelne Nebenwirkungen unterschiedlich stark.

3.1.1.3.1. Häufige Nebenwirkungen

- Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer *Zytostatikabehandlung* zählen Störungen im Verdauungstrakt, Haarausfall sowie Übelkeit und Erbrechen.
- Auch die Funktion der männlichen und weiblichen *Keimdrüsen* – der Eierstöcke und der Hoden – kann durch die Chemotherapie beeinträchtigt werden.

- Von besonders schwerwiegender Auswirkung ist die Chemotherapie auf das *Knochenmark*, denn die Zytostatika zerstören nicht nur Leukämiezellen, sondern beeinträchtigen auch die Bildung gesunder roter und weißer Blutkörperchen und Blutplättchen, die durch die Leukämie ohnehin schon gestört ist. Durch den dadurch bedingten Mangel an Blutzellen bestehen während der Behandlungszeit eine akute, unter Umständen lebensbedrohliche *Infektionsgefahr* sowie erhöhte Blutungsneigung und Blutarmut.

3.1.1.3.2. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung

Um den Folgen der Leukämie und den Nebenwirkungen der Chemotherapie vorzubeugen oder diese zu behandeln, wird das Behandlungsteam verschiedene unterstützende Behandlungsmaßnahmen (*Supportivtherapie*) ergreifen:

- Die fehlenden roten Blutzellen (*Anämie*) oder Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) werden durch die Gabe entsprechender Blutkonserven (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) ersetzt.
- Außerdem werden antibakterielle Medikamente (Antibiotika) sowie Medikamente gegen Pilze verabreicht, um gegen *Infektionen* vorzugehen oder diese von vornherein zu vermeiden.
- Auch andere während der Therapie auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Entzündungen der Mund- und Darmschleimhaut lassen sich mit Hilfe von Medikamenten wirksam bekämpfen oder lindern.
- Der Haarausfall bildet sich meist drei bis sechs Monate nach Therapieende vollständig zurück.

Hier erhalten Sie ausführliche [Informationen zur Supportivtherapie](#).

Gut zu wissen: Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können durch verschiedene (vorbeugende) Maßnahmen dazu beitragen, Nebenwirkungen zu mildern und Komplikationen so gut wie möglich zu vermeiden. Dies gilt vor allem für Behandlungszeiten, die der Patient zuhause verbringt (zum Beispiel Therapiepausen während der Intensivtherapie; Dauertherapie). Entsprechende Informationen (zum Beispiel zur Ernährung, zur Vorbeugung von Infektionen, zum Umgang mit Blutungen oder zur Linderung behandlungsbedingter Nebenwirkungen) finden Sie in unserem Text „[Empfehlungen für zu Hause \(während oder nach der Chemo- und Strahlentherapie\)](#)“. Individuelle Empfehlungen erhalten Sie von Ihrem Behandlungsteam.

Neben akuten Folgen der Chemotherapie muss unter Umständen auch mit verschiedenen Spätfolgen der Behandlung gerechnet werden. *Informationen dazu finden Sie im Kapitel "Spätfolgen".*

3.1.2. Zielgerichtete Therapie

Bei Patienten mit bestimmten *immunologischen* Subtypen der AML (zum Beispiel FLT3-ITD/TKD-positiver AML) kommt eine zielgerichtete Behandlung mit *Tyrosinkinasehemmern* (FLT3-Inhibitoren wie Sorafenib) in Frage [[54]].

Bei diesen Patienten liegt in den Leukämiezellen eine *Mutation* des sogenannten *FLT3-Gens* vor. Diese Mutation führt zu einem veränderten FLT3-Rezeptorprotein auf der Oberfläche der Leukämiezellen, welches wiederum deren Wachstum/Vermehrung stimuliert. Durch den FLT3-Inhibitor wird das Wachstum der Leukämiezellen gestoppt; sie sterben ab (*Apoptose*).

Die *FLT3*-Mutation tritt bei etwa 10–15 % der AML-Patienten auf. Sie gilt als ungünstiger *Prognosefaktor*, daher gehören Patienten mit dieser Mutation zu den Hochrisikopatienten (*siehe auch Kapitel „Therapieplanung – Prognosefaktoren und Risikogruppen“*).

3.1.3. Strahlentherapie

Bei etwa 5–10 % der Kinder und Jugendlichen mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) lassen sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehungsweise zum Zeitpunkt einer Rezidivdiagnose Leukämiezellen im *Zentralnervensystem* (ZNS) nachweisen. Diese Patienten erhalten eine intensivierte *intrathekale Chemotherapie* (Triple-Therapie) und nur in wenigen Fällen eine therapeutische *Bestrahlung* des Kopfes (Schädelbestrahlung), um Leukämiezellen in den *Hirnhäuten* zu vernichten. Durch die intrathekale Chemotherapie und gegebenenfalls Strahlenbehandlung sollen die bösartigen Zellen sicher beseitigt werden, um zu verhindern, dass sie den Ausgangspunkt für einen Krankheitsrückfall bilden. [[10]]

3.1.3.1. Bei welchen Patienten kann eine Strahlentherapie in Frage kommen?

Generell spielt die Strahlentherapie bei der Behandlung von AML-Patienten inzwischen eine untergeordnete Rolle und wird nur in Ausnahmefällen in Betracht gezogen. Grund für die heutige Zurückhaltung bei der Schädelbestrahlung sind die möglichen Spätfolgen.

Eine Bestrahlung des Schädels (mit 12–18 *Gray*) kann zum Beispiel bei Patienten mit einem ausgedehnten Befall der Hirn- und/oder Rückenmarkshäute (meningeale Erkrankung), einer Infiltration der Leukämiezellen in das funktionelle Gewebe des Gehirns (sogenannter parenchymaler Leukämiebefall), einer klinisch signifikanten Beteiligung der Hirnnerven infolge einer leukämischen Infiltration oder bei einem ausgedehnten Chlorom im Bereich des Gehirns (kraniales Chlorom) in Frage kommen. (Bei Letzterem handelt es sich um einen seltenen, bösartigen Tumor, der aus unreifen Blutzellen (myeloischen *Blasten*) besteht und einer akuten Leukämie vorangehen oder zeitgleich mit dieser auftreten kann.

3.1.3.2. Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt und was passiert bei einer Bestrahlung?

Eine Strahlentherapie erfolgt mit energiereichen, *elektromagnetischen* Strahlen, die von außen durch die Haut auf die Region eingestrahlt werden werden (perkutane Strahlentherapie). Die Strahlen verursachen Schäden im Erbgut der *Zellen*. Da Leukämiezellen ein weniger gut funktionierendes Reparatursystem haben als gesunde Zellen, können sie strahlenbedingte Schäden schlechter beheben, sie sterben ab.

Die eingesetzte Gesamt-Strahlendosis – sie wird in *Gray-* (Gy-)Einheiten gemessen – richtet sich vor allem nach dem Alter des Patienten. Prinzipiell ist die verwendete Gesamt-Strahlendosis gering. Kinder ab drei Jahren werden mit 18 Gy bestrahlt. Kinder unter drei Jahren erhalten reduzierte

Strahlendosen (zum Beispiel 15 Gy. Um bei einer Bestrahlung das gesunde Gewebe in der Umgebung zu schonen, wird die Gesamtdosis nicht in einmaliger Behandlung verabreicht, sondern in kleinen Portionen von 1,5 Gy eingestrahlt, zum Beispiel über zwei bis drei Wochen täglich. Die Wochenenden bleiben bestrahlungsfrei.

Gut zu wissen: Säuglinge und Kleinkinder unter 18 Monaten erhalten prinzipiell keine Schädelbestrahlung. Die Zeit bis zum frühestmöglichen Beginn einer Bestrahlung wird stattdessen mit einer intrathekalen Chemotherapie (Triple-Therapie) überbrückt [[10]] [[1]]

Vor Beginn der Behandlung werden die Größe und Lage der zu bestrahlenden Region von Spezialisten genau berechnet. Die Kinder und Jugendlichen werden in der Regel aktiv an der Bestrahlungsplanung beteiligt, das heißt, das Bestrahlungsteam erklärt die Geräte altersgerecht und die Patienten haben die Möglichkeit, Fragen zu stellen.

Generell ist durch die heute eingesetzten modernen Bestrahlungstechniken und Therapieplanungssysteme eine sehr zielgenaue Strahlentherapie möglich, die, so hofft man, zu einer deutlich verminderten Belastung des gesunden, umgebenden Gehirngewebes führt. So sorgt beispielsweise die *intensitätsmodulierte Radiotherapie* (IMRT) dafür, Strahlenschäden an gesundem Gewebe zu minimieren.

Die Bestrahlung als solche tut nicht weh und dauert auch jeweils nicht lange. Allerdings müssen die Patienten für den kleinen Moment, in dem die Strahlen aus dem Gerät in die betroffene Region gesandt werden, sehr ruhig liegen. Deshalb wird im Rahmen der Bestrahlungsplanung immer eine persönliche Kopfschale (Bestrahlungsmaske) angefertigt, die der Patient während den Sitzungen trägt und die dafür sorgt, dass der Kopf bei jeder Behandlungssitzung in derselben Position gelagert werden kann.

Weitere Einzelheiten zur Strahlentherapie allgemein sowie zu Möglichkeiten der Vorbereitung für Patienten und Angehörige finden Sie hier.

3.1.3.3. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es?

Die *Strahlentherapie* schädigt leider nicht nur die bösartigen Zellen. Trotz der sorgfältigen Therapieplanung und -durchführung wird zwangsläufig auch gesundes Gewebe, das sich in unmittelbarer Nähe der bestrahlten Region befindet, in Mitleidenschaft gezogen. Dadurch kann es zu Nebenwirkungen kommen, die das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigen. Einige Nebenwirkungen sind akut, aber vorübergehend:

- Dazu gehören zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwellungen im Bereich der Bestrahlung, Hautrötungen bis hin zu sonnenbrandähnlichen Hautveränderungen, Entzündungen der Mundschleimhaut und Haarausfall.
- Eine Bestrahlung kann, wie die *Chemotherapie*, zu einer Verminderung von weißen Blutzellen und Blutplättchen und somit zu einer erhöhten *Infektionsgefahr* und erhöhtem Blutungsrisiko führen.

- Bei manchen Patienten verursachen Kopfbestrahlungen Müdigkeit und ein erhöhtes Schlafbedürfnis; sie können bis zu mehreren Wochen nach Abschluss der Therapie andauern.
- Auch Fieber, Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl und Sehstörungen kommen vor.

Gut zu wissen: Um den Nebenwirkungen der Strahlentherapie vorzubeugen oder diese zu behandeln, erfolgen *unterstützende Behandlungsmaßnahmen*. Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können zur Linderung strahlenbedingter Folgeerscheinungen beitragen. Tipps hierzu finden Sie in unserem Text „*Empfehlungen für zu Hause*“. Individuelle Empfehlungen erhalten Sie von Ihrem Behandlungsteam.

Eine Strahlenbehandlung kann, abgesehen von therapiebegleitenden Nebenwirkungen, auch mit Spätfolgen verbunden sein; sie treten zum Teil erst Jahre nach der Therapie auf. *Informationen zu möglichen Spätfolgen finden Sie im Kapitel "Spätfolgen".*

3.1.4. Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Bei Kindern und Jugendlichen mit AML, die ungenügend auf die Standardtherapie ansprechen oder ein hohes Rückfallrisiko haben (zum Beispiel durch ungünstige *zytogenetische* Eigenschaften der Leukämiezellen), ist die Stammzelltherapie eine weitere Möglichkeit der Behandlung. Dies gilt auch für Patienten, die einen Krankheitsrückfall (Rezidiv) erleiden.

Die Behandlung besteht aus einer *Hochdosis-Chemotherapie*, an die sich eine Übertragung (Transplantation) von *Blutstammzellen* aus dem *Knochenmark* oder Blut eines Spenders anschließt. Fachleute sprechen auch von hämatopoetischer *Stammzelltransplantation* (abgekürzt: HSZT oder SZT). Das **Ziel dieser Therapie** ist es, das erkrankte Knochenmark durch gesundes zu ersetzen.

Gut zu wissen: Blutstammzellen sind die „Mutterzellen“ aller Blutzellen. Sie werden im Knochenmark gebildet und können sich zu allen Formen von Blutzellen weiterentwickeln. Diese Fähigkeit der Stammzellen macht man sich bei der Stammzelltransplantation zunutze.

Voraussetzung für die Durchführung der Stammzelltherapie ist allerdings, dass bereits zuvor ein Großteil der Leukämiezellen durch eine Standard-*Chemotherapie* zerstört werden konnte, also eine *Remission* erreicht wurde. Da es sich um eine belastende und risikoreiche Behandlung handelt, sind auch das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten von Bedeutung. Als Spender kommen sowohl Geschwister als auch nicht verwandte Spender (Fremdspender) in Betracht, unter Umständen auch ein Elternteil (sogenannte *haploidentische Stammzelltransplantation*).

Die *Indikation* für eine Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit AML wird kontinuierlich den neuesten Forschungsergebnissen angepasst und bei jedem Patienten individuell getroffen. Das Behandlungsteam wägt den Nutzen und die Risiken der Behandlung genau gegeneinander ab und berücksichtigt dabei unter anderem das Ansprechen auf die vorherige Chemotherapie, das Rückfallrisiko des Patienten sowie den verfügbaren Spendertyp und die möglichen Komplikationen und Langzeitfolgen.

Für erstmalig erkrankte Patienten mit einem günstigen Risikoprofil wird die Stammzelltransplantation auf Grundlage der neuesten Kenntnisse nicht empfohlen. Für Hochrisiko- und *Rezidiv*patienten hat sich hingegen gezeigt, dass das Rückfallrisiko nach einer Stammzelltransplantation geringer ist als nach alleiniger Chemotherapie. Aber auch bei diesen Patienten werden immer die mit der Behandlung einhergehenden Komplikationen und schweren Langzeitnebenwirkungen im Auge behalten. [[44]] [[55]] [[51]].

3.1.4.1. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab?

Die *Stammzelltransplantation* setzt sich aus zwei Phasen zusammen:

- **Konditionierung:** Zunächst wird der Patient mit Hilfe einer hoch dosierten *Chemotherapie* so intensiv behandelt, dass sein gesamtes Knochenmark und im Idealfall auch alle Leukämiezellen zerstört werden. Diese vorbereitende Behandlung wird auch Konditionierung genannt. Meist besteht die Konditionierungsbehandlung aus Cyclophosphamid, Busulfan und Melphalan oder einer Kombination von Treosulfan, Fludarabine und Thiotepa.
- **Stammzelltransplantation:** In der anschließenden Phase werden dem Patienten – als Ersatz für das zerstörte *Knochenmark* – gesunde Stammzellen der Blutbildung von einem geeigneten Spender übertragen. Der Patient erhält das Knochenmark durch eine *Infusion*. Die *Blutstammzellen* wandern in die Markhöhlen der Knochen, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. In der Regel dauert es durchschnittlich drei bis vier Wochen, bis das fremde Knochenmark angewachsen ist und sich die Blutwerte erholt haben.

Wenn die Transplantation erfolgreich ist, das heißt wenn die Blutbildung wieder in Gang kommt und tatsächlich keine Leukämiezellen die Vorbehandlung überlebt haben, ist der Patient meist dauerhaft von der Krankheit geheilt.

3.1.4.2. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es?

Prinzipiell unterscheidet man nach Art des Spenders zwei Formen der Stammzelltransplantation: die *allogene Stammzelltransplantation* und die *autologe Stammzelltransplantation*. Bei der allogenen Stammzelltransplantation erhält der Patient gesunde Blutstammzellen von einer anderen Person. Bei der autologen Stammzelltransplantation bekommt der Patient sein eigenes Knochenmark übertragen, das ihm zuvor – in der Phase der *Remission* – entnommen wurde.

Gut zu wissen: Bei Kindern und Jugendlichen mit AML kommt ausschließlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Sie wird im Folgenden erläutert. Informationen zur Stammzelltransplantation im Allgemeinen erhalten Sie [hier](#).

3.1.4.2.1. Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation („allo“- ist eine griechische Silbe und bedeutet „anders“ oder „fremd“) erhält der Patient gesunde *Blutstammzellen* von einer anderen Person (Spender). Es kann sich dabei um einen Verwandten oder um einen Fremden handeln (je nach Art des Spenders

wird zum Teil auch, sprachlich nicht ganz korrekt, von Familienspender- beziehungsweise Fremdspender-Transplantation gesprochen).

Entscheidend ist, dass der Spender mit dem Patienten bezüglich bestimmter Gewebemerkmale auf der Oberfläche der weißen Blutzellen, den sogenannten *HLA*-Merkmalen (englische Abkürzung für: "human leukocyte antigens") weitgehend übereinstimmt. Das ist wichtig:

1. damit die Gefahr der Transplantatabstoßung (Empfänger-gegen-Spender-Reaktion, oder englisch: "Host-versus-Graft"-Reaktion, HvG) nicht zu groß ist und vor allem
2. damit die Abwehrreaktionen der gespendeten *Blutstammzellen* gegen den Organismus des Empfängers nicht zu stark ausfallen. Die letztere, lebensgefährliche Immunreaktion wird als *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: "Graft-versus-Host-Disease", GvHD) bezeichnet (siehe auch Kapitel zu Risiken der Stammzelltransplantation).

Die Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger kann durch Blutuntersuchungen im Labor bestimmt werden. Bei Geschwistern des Patienten besteht eine 25-prozentige Chance, dass sie mit dem Patienten in den HLA-Merkmalen übereinstimmen, das heißt HLA-identisch sind. Die Möglichkeit, im weiteren Familienkreis passende Spender zu finden, ist dagegen gering. Wenn kein passender verwandter Spender zu finden ist, wird in nationalen und internationalen Knochenmarkspender-Registern nach nicht verwandten, freiwilligen Spendern mit weitgehend identischen Gewebemerkmale gesucht. Die Chance, auf diese Weise einen geeigneten Spender zu finden, liegt heute bei 80 bis 90 %, da weltweit mehrere Millionen freiwillige Spender registriert sind und monatlich Tausende hinzukommen. Die Art des Spenders (verwandt, unverwandt) beeinflusst das Therapieergebnis nicht [[56]].

Falls für einen Patienten kein HLA-identischer Spender gefunden wird, er aber aufgrund einer besonders schlechten *Prognose* dringend eine Transplantation benötigt, kommt auch ein nicht HLA-identischer Spender aus der Familie infrage, in der Regel ein Elternteil, dessen HLA-Merkmale zumindest zur Hälfte mit jenen des Patienten übereinstimmen (*haploidentische Stammzelltransplantation*). In diesem Fall müssen jedoch bestimmte Blutzellen (Lymphozyten), die eine *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* beim Empfänger auslösen können, vollständig aus dem Transplantat entfernt werden.

3.1.4.3. Wie werden die Stammzellen gewonnen?

Die Stammzellen können entweder aus dem *Knochenmark*, dem Ort ihrer Entstehung, oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Die aus Knochenmark oder Blutbahn isolierten Stammzellen werden bis zum Zeitpunkt der Transplantation in speziellen Anlagen bei minus 196°C tiefgefroren (*Kryokonservierung*) und in flüssigem Stickstoff gelagert.

3.1.4.3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark

Bei der *Knochenmarkentnahme* wird dem Spender, nach vorheriger eingehender Untersuchung, etwa ein Liter Knochenmarkblut durch *Punktionen* an beiden Beckenknochen entnommen. Diese

Menge ist notwendig, um eine ausreichende Zahl blutbildender Stammzellen für den Wiederaufbau der Blutbildung zu erhalten. Da die Entnahme mit Schmerzen verbunden ist, erfolgt sie unter *Vollnarkose*. Die roten Blutkörperchen werden dem Spender nach Abtrennung der Stammzellen zurück transfundiert, um den Blutverlust gering zu halten.

Das entnommene Knochenmark bildet sich innerhalb von zwei Wochen wieder nach. Der Spender kann nach zwei- bis dreitägigem Aufenthalt im Krankenhaus wieder nach Hause gehen. Schmerzen, die noch einige Tage nach der Entnahme auftreten können, lassen sich mit Schmerzmitteln gut lindern. Abgesehen vom allgemeinen Narkoserisiko ist die Knochenmarkentnahme ungefährlich.

3.1.4.3.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut

Alternativ zur Knochenmarktransplantation findet heute zunehmend die Übertragung von Stammzellen statt, die aus dem Blutkreislauf des Spenders gewonnen werden; man spricht in diesem Fall auch von „peripherer Stammzelltransplantation“. Denn: Stammzellen der Blutbildung (*Blutstammzellen*) finden sich nicht nur im *Knochenmark*, sondern auch im zirkulierenden Blut.

Allerdings sind Stammzellen im Blut unter normalen Bedingungen nur in geringen Mengen vorhanden. Daher wird dem Spender vier bis fünf Tage vor der Stammzellentnahme täglich eine körpereigene *Hormon*-ähnliche Substanz, ein sogenannter Wachstumsfaktor (zum Beispiel *G-CSF*) in die Haut gespritzt, der die Stammzellen dazu anregt, vermehrt aus dem Knochenmark in die Blutbahn überzutreten. Anschließend werden die Stammzellen mit Hilfe einer speziellen Zentrifugeneinrichtung (*Blutzell-Separator*) aus dem *Venenblut* des Spenders gesammelt. Um genügend Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation zu erhalten, muss dieser Vorgang, die sogenannte *Stammzell-Apherese*, an einen oder auch zwei aufeinanderfolgenden Tag(en) über jeweils zwei bis vier Stunden durchgeführt werden.

Gegenüber der Knochenmarktransplantation hat diese Methode gewisse Vorteile: Die Entnahme der Stammzellen beim Spender kann ohne *Narkose* erfolgen. Außerdem hat sich gezeigt, dass beim Empfänger die Blutbildung nach der Transplantation schneller wieder in Gang kommt. Die Phase akuter *Infektionsgefahr* ist dadurch verkürzt.

3.1.4.4. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen?

Eine *Stammzelltransplantation* ist für den Patienten eine sehr risikoreiche und belastende Behandlung. Sie geht mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen einher, an denen einige Patienten versterben.

3.1.4.4.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie)

Risiken ergeben sich bei einer Stammzelltransplantation zunächst durch die Knochenmark-zerstörende *Chemotherapie* (selten *Strahlentherapie*), die der eigentlichen Transplantation vorausgeht; sie bringt die *Immunabwehr* des Patienten fast gänzlich zum Erliegen. Vor allem in der Zeit unmittelbar nach der intensiven Therapie und bevor die übertragenen Stammzellen die Blutbildung wieder in Gang gesetzt haben, ist der Patient durch den Mangel an Abwehrzellen besonders infektiönsgefährdet.

Zum Schutz vor *Infektionen* (durch *Bakterien*, *Viren* und Pilze) erfolgt deshalb bereits vorbeugend eine Behandlung mit entsprechenden Medikamenten. Außerdem muss sich der Patient in der Zeit vor und nach der Transplantation in einer Sterileinheit aufhalten, zu der außer Ärzten und Pflegepersonal nur wenige Personen – vielfach sogar in Schutzkleidung und mit Mundschutz – Zutritt haben. Die fehlenden roten Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) müssen, bis das transplantierte *Knochenmark* die Blutbildung übernimmt, durch *Transfusion* ersetzt werden.

Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie“-Phase bezeichnet [siehe *Knochenmarkaplasie*]. In der Regel beginnen die transplantierten Stammzellen mit einer Verzögerung von etwa 10 bis 20 Tagen mit der Produktion von Blutzellen. Sobald ausreichend weiße Blutzellen vorhanden sind, kann die Isolation aufgehoben werden. Dies ist normalerweise nach etwa einem Monat der Fall.

3.1.4.4.2. Risiken der Transplantation

Auch die Transplantation selbst kann mit verschiedenen Komplikationen verbunden sein. So besteht immer die (geringe) Gefahr, dass das transplantierte Knochenmark nicht „anwächst“. Darüber hinaus muss bei einer allogenen Stammzelltransplantation – selbst bei guter Gewebeverträglichkeit – immer damit gerechnet werden, dass die mit dem Transplantat übertragenen Immunzellen des Spenders den Körper des Empfängers als fremd erkennen und angreifen. Diese Reaktion wird als *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: "Graft-versus-Host-Disease", GvHD) bezeichnet. Sie richtet sich hauptsächlich gegen Haut, Leber und Darm des Patienten und kann unter Umständen lebensgefährlich werden.

Ein positiver Effekt der allogenen Transplantation ist hingegen, dass sich die Abwehrzellen des Spenders auch gegen im Körper verbliebene Leukämiezellen des Patienten richten und diese vernichten (*Spender-gegen-Leukämie-Reaktion*). Dies schützt den Patienten effektiver vor einem Krankheitsrückfall.

3.1.4.4.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen

Um das Auftreten der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion zu verhindern oder um die Schwere dieser Reaktion zu mindern, werden nach der Transplantation Medikamente verabreicht, die die Immunreaktion unterdrücken. Diese Behandlung trägt dazu bei, dass nach der Transplantation noch längere Zeit eine erhöhte Infektionsgefahr besteht. Bis das körpereigene Abwehrsystem wieder völlig intakt ist, dauert es etwa ein Jahr. Während dieser Zeit ist der Patient für Infektionen erheblich anfälliger als andere Menschen. Empfehlungen und Verhaltenshinweise zur Verminderung des Infektionsrisikos sollten daher unbedingt beachtet werden. Der Arzt und das Pflegepersonal werden Sie ausführlich beraten.

Eine Stammzelltransplantation ist mit verschiedenen Spätfolgen verbunden, die vor allem auf die hoch dosierte Chemotherapie und die Ganzkörperbestrahlung zurückzuführen sind. *Informationen hierzu finden Sie im Kapitel "Spätfolgen".*

Trotz der möglichen Nebenwirkungen darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Stammzelltransplantation in vielen Fällen die einzige Chance ist, eine AML zu heilen.

Weitere Informationen zur Stammzelltransplantation erhalten Sie [hier](#).

Basisliteratur

Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D , Akute myeloische Leukämie (AML) im Kindes- und Jugendalter Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF, https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-031l_S1_Akute-myeloische-Leukae-mie%E2%80%93AML%E2%80%93Kinder-Jugendliche_2019-09-abgelaufen.pdf [uri]

Creutzig U, Reinhardt D , Akute myeloische Leukämien, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018, 3540037020 [isbn]

Ebell W , Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag, 2006, 66-85, 3540037020 [isbn]

Handgretinger R, Matthes-Martin S, Lang P , Hämatopoetische Stammzelltransplantation in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer-Verlag GmbH Deutschland 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 17, 978-3-662-43685-1 [isbn]

Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ , A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia Blood 2010; , 20538803 [pubmed]

Rettinger E, Heckl D, Gibson B, Sauer M, Turkiewicz D, Kleinschmidt K, Kalwak K, Reinhardt D, Locatelli F, Klusmann JH, Pediatric Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation , The hallmarks of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia. Leukemia 2025;39(10):2313-2328, 40634512 [pubmed]

3.1.5. Therapieabweichungen bei AML-Patienten mit Down-Syndrom

AML-Patienten mit *Down-Syndrom* erhalten eine weniger intensive Behandlung als die übrigen Standardrisikopatienten: Die zu verabreichenden *Zytostatika* werden zum Teil schwächer dosiert (zum Beispiel Anthrazykline wie Daunorubicin und Idarubicin). Außerdem erhalten die Patienten weniger *intra-thekale* Zytostatikagaben und es erfolgt keine Schädelbestrahlung und keine Dauertherapie.

Grund für die Therapiereduzierung ist, dass Patienten mit Down-Syndrom besonders gut auf die Behandlung mit Zytostatika ansprechen. Zudem sind sie insbesondere durch *Infektionen* gefährdet, die im Zuge einer intensiven Chemotherapie auftreten können. Die *Prognose* von AML-Patienten mit Down-Syndrom ist sehr gut, darum ist die abgeschwächte Therapie nicht nur ausreichend, sondern infolge der geringeren Nebenwirkungen sogar günstiger als eine intensivere Behandlung. Die guten Therapieergebnisse werden dadurch nicht geschmälert. [[44]] [[57]] [[58]] [[59]] [[60]] [[61]]

Gut zu wissen: Für Kinder und Jugendliche mit Down-Syndrom und AML wird im Rahmen der Therapiestudie ML-DS 2018 das neue Medikament CPX-351 geprüft. Ziel ist, die Möglichkeit einer weiteren Therapiereduzierung bei Patienten mit gutem Therapieansprechen zu überprüfen (siehe auch Kapitel „Therapieoptimierungsstudien und Register“) [[62]]. **Anmerkung:** Seit 15.08.2026 ist die Patientenaufnahme in die Studie vorübergehend gestoppt.

3.1.6. Therapieabweichungen bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL)

Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie (APL; AML vom Typ FAB-M3) haben generell sehr gute Heilungschancen, wenn sie durch die eingeleitete Therapie eine *Remission* erreichen. Das höchste Risiko für diese Patienten besteht darin, dass sie – aufgrund einer krankheitsbedingt gestörten *Blutgerinnung* – bereits vor und zu Beginn der Therapie durch schwere Blutungskomplikationen gefährdet sind. Um solche Komplikationen zu verringern, erhalten die Patienten sofort nach der Diagnosestellung (unter Umständen noch vor der *molekulargenetischen* Bestätigung der Diagnose) und im Verlauf der Therapie das Medikament All-trans-Retinsäure (ATRA).

Die Gabe von ATRA führt zu einer verbesserten Blutgerinnung und vermindert dadurch das Blutungsrisiko, das zu Beginn der Therapie besonders groß ist. ATRA bewirkt außerdem eine Ausreifung (Differenzierung) der Leukämiezellen und dient daher auch – gemeinsam mit *Zytostatika* oder dem Medikament Arsentrioxid (ATO) – der Bekämpfung der Leukämie. Arsentrioxid trägt, wie sich gezeigt hat, ebenfalls zur *Differenzierung* der Leukämiezellen bei und kann bei hohen Dosen eine *Apoptose*, das heißt, den selbstprogrammierten Selbstmord der Zellen, auslösen. [[63]] [[1]] [[6]] [[44]] [[64]].

Aktuelle Studien bei Erwachsenen konnten zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus ATRA und Arsentrioxid (ATO) zu sehr guten Therapieergebnissen und Heilungsraten führt. Gleichzeitig sind, verglichen mit der Kombination aus ATRA und Zytostatika, die Nebenwirkungen, insbesondere Komplikationen durch *Infektionen*, deutlich geringer [[65]] [[66]] [[67]]. Ähnliche Erfahrungen gibt es bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) [[6]] [[68]] [[69]].

Therapieempfehlung bei Standardrisiko-Patienten

Aufgrund der oben dargestellten Studienergebnisse wird inzwischen empfohlen, dass Kinder und Jugendliche mit APL, sofern sie zu den Standardrisikopatienten gehören, mit einer Kombination aus ATRA und ATO behandelt werden. Ein solches Standardrisiko liegt bei Patienten mit weniger als 10.000 *Leukozyten* pro Mikroliter (µl) bei Diagnosestellung vor.

Therapieempfehlungen bei Hochrisiko-Patienten

Bei APL-Patienten der Hochrisikogruppe (über 10.000 Leukozyten/µl) reicht eine alleinige Therapie mit ATRA und ATO nicht aus. Sie erhalten daher zu Beginn der Behandlung zunächst eine Therapie mit Gemtuzumab ozogamicin (GO) oder eine *Chemotherapie* mit Cytarabin und *Anthracyklinen*, um die Zahl der Leukämiezellen zu verringern (so genannte *Zytoreduktion*) (siehe auch Kapitel „Induktionstherapie“ oben). Parallel dazu beginnt die ATRA-ATO-Therapie [[70]] [[71]].

Die Patienten erhalten darüber hinaus je nach Risikogruppe zwei oder drei Mal die Zytostatika-Kombination Cytarabin/Methotrexat/Prednison direkt in den Nervenwasserkanal (*intrathekale Chemotherapie*), um einen eventuellen oder nachgewiesenen Befall des Zentralnervensystems mit Leukämiezellen besser zu kontrollieren. Die verabreichten Dosen hängen vom Alter des Patienten ab. [[1]] [[10]] [[6]] [[68]]

Gut zu wissen: Gemtuzumab ozogamicin (GO, Mylotarg®) ist ein synthetisch hergestellter, veränderter *Antikörper*, der – mit einem Zellgift (Calicheamicin) verbunden – direkt und sehr selektiv an bestimmten Oberflächenstrukturen (*Antigenen*) der Leukämiezellen angreift und diese damit vernichtet. GO ist ein sogenannter Anti-CD33-Antikörper, das heißt, er bindet an das Antigen CD33, das man bei über 90 % der Kinder und Jugendlichen mit AML auf den leukämischen Zellen findet [[72]] [[18]].

3.1.6.1. Therapieüberwachung

Für Patienten mit Promyelozytenleukämie gelten außerdem besondere Regeln hinsichtlich der Therapieüberwachung: So wird empfohlen, dass in den ersten vier Monaten der Behandlung alle vier Wochen eine *molekulargenetische* Untersuchung des *Knochenmarks* (mittels *Polymerasekettenreaktion*, PCR) durchgeführt wird, um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zu überprüfen. Eine weitere Untersuchung findet zu diesem Zweck vor dem vierten ATO-Block und am Ende der Behandlung statt.

Auch nach Therapieende erfolgen regelmäßig monatlich entsprechende Kontrollen, allerdings nicht anhand von Knochenmarkproben, sondern anhand von Blutproben. Standardrisikopatienten werden insgesamt 12 Monate, Hochrisikopatienten 18 Monate nach Therapieende überwacht. Auf diese Weise sollen eventuelle Restleukämiezellen (*minimale Resterkrankung*, MRD) im Körper aufgespürt werden, denn diese können zu einem Krankheitsrückfall führen. Dieses sogenannte MRD-Monitoring ermöglicht es, früh einen Rückfall zu erkennen und rechtzeitig mit einer Behandlung zu beginnen. [[10]] [[6]]

3.1.6.2. Mögliche Nebenwirkungen

Die neue Therapieoption mit ATRA und ATO wird nach bisherigen Erfahrungen generell gut vertragen. Allerdings kann es im Laufe der Therapie (ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn) zu einer übermäßig hohen Zahl an weißen Blutzellen (Hyperleukozytose), und einem sogenannten Differenzierungssyndrom (ATRA-Syndrom) kommen. Dabei handelt es sich um eine schwere Komplikation, die sich unter anderem durch Fieber, Gewichtszunahme, Atembeschwerden (Dyspnoe) und zu niedrigem Blutdruck äußert.

Um solchen Komplikationen vorzubeugen, werden in der Regel in der Anfangsphase der Behandlung bestimmte Medikamente verabreicht (zum Beispiel Prednison). Tritt ein Differenzierungssyndrom auf, lässt sich dieses durch Unterbrechung der ATRA-ATO-Therapie und einer ersatzweisen Gabe von Dexamethason behandeln. Durch die Gabe von Hydroxyharnstoff (Hydroxyurea) und/

oder niedrigdosiertem Cytarabin kann einer Zunahme der Leukozytenzahlen entgegengewirkt werden. [[6]]

3.1.7. Unterstützende Behandlungsmaßnahmen (Supportivtherapie)

Die intensive *Chemotherapie*, die für eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) notwendig ist, erfordert verschiedene unterstützende Behandlungsmaßnahmen. Diese Maßnahmen – die auch unter dem Begriff *Supportivtherapie* zusammengefasst werden – tragen dazu bei, behandlungsbedingte Nebenwirkungen (sowie auch Folgen der Krankheit selbst) zu behandeln oder diesen vorzubeugen. Nicht alle Komplikationen und Nebenwirkungen lassen sich aber tatsächlich immer beherrschen oder gar vermeiden.

Einige wichtige Supportivmaßnahmen, die speziell Patienten mit AML betreffen, werden im Folgenden aufgeführt. Ausführliche Informationen zur Supportivtherapie während und/oder nach einer Chemo- oder *Strahlentherapie* erhalten Sie [hier](#). Tipps für Patienten und Angehörige im Umgang mit Nebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie finden Sie in unserem Text „[Empfehlungen für zu Hause \(während oder nach der Chemo- und Strahlentherapie\)](#)“. Die Empfehlungen zur Supportivtherapie richten sich immer auch nach den spezifischen Gegebenheiten vor Ort.

3.1.7.1. Ersatz von Blutbestandteilen

Bei AML-Patienten kommt es sowohl infolge der Erkrankung als auch durch die *Knochenmark*-schädigende Wirkung der *Zytostatika* fast immer zu einem Mangel an roten Blutzellen (Anämie) oder Blutplättchen (Thrombozytopenie). Bei fast allen Patienten müssen die fehlenden Blutzellen durch eine Übertragung (Transfusion) entsprechender Blutzellkonzentrate ersetzt werden. Mehr dazu finden Sie [hier](#).

3.1.7.2. Maßnahmen bei Hyperleukozytose

Etwa 20 % der Kinder und Jugendlichen mit AML sind zum Zeitpunkt der Diagnose von hohen Leukämiezellzahlen (mehr als 100.000 *Leukozyten* pro Mikroliter Blut, einer sogenannten Hyperleukozytose betroffen. Bei diesen Patienten werden vor und während der Chemotherapie spezielle Vorsichtsmaßnahmen notwendig, um schwere Blutungen sowie andere Komplikationen, zum Beispiel eine *Leukostase* zu vermeiden. Unter Leukostase versteht man eine Anhäufung von Leukämiezellen in den Blutgefäßen, zum Beispiel in den Lungenkapillaren, die zu kleinen Blutgerinnseln (Mikrothromben) und einer *Embolie* führen können.

Ein besonders hohes Risiko für Blutung und/oder Leukostase haben Patienten mit einer AML vom Subtyp FAB M4 oder M5. Zur Vermeidung von Komplikationen kann eine *Austauschtransfusion* oder eine *Leukapherese* erfolgen. Im ersten Fall wird das Blut des Patienten durch das Blut eines Spenders ersetzt, im zweiten Fall werden die Leukämiezellen in einer Art "Blutwäsche" aus dem Blut herausgefiltert. [[10]] [[73]] [[44]]

Eine Hyperleukozytose ist auch mit einem erhöhten Risiko für ein sogenanntes *Tumorlyse-Syndrom* verbunden, das durch das therapiebedingte Absterben der Leukämiezellen verursacht wird und

zum Beispiel zu einer Hyperurikämie führen kann (*siehe dazu Folgeabschnitt siehe auch Abschnitt: „Maßnahmen gegen eine Schädigung der Nieren“*).

3.1.7.3. Maßnahmen gegen eine Schädigung der Nieren durch Tumorlyse-Syndrom

Durch die *Chemotherapie* kommt es zu einem erhöhten Absterben und Zerfall von Leukämiezellen, man spricht in diesem Fall auch von einem akuten Zellzerfall-Syndrom oder *Tumorlyse-Syndrom*. Die Gefahr eines solchen Tumorlyse-Syndroms ist umso höher, je höher die Zahl der weißen Blutzellen (Leukozyten) zum Zeitpunkt der Diagnose ist; sie ist daher besonders hoch bei Patienten mit einer so genannten Hyperleukozytose (*siehe vorheriges Kapitel*).

Beim Absterben von Leukämiezellen entstehen Abbauprodukte von Zellen, die über bestimmte Stoffwechselwege weiter abgebaut und über die Nieren ausgeschieden werden müssen. Diese Stoffwechselwege können durch die Überhandnahme der Stoffwechselprodukte überfordert werden. Das gilt vor allem für einen Stoffwechselweg, bei dem als Endprodukt *Harnsäure* entsteht. Nimmt die Harnsäure überhand (Hyperurikämie), kann sie sich in Form von Kristallen in den Nierenkanälchen absetzen und auf diese Weise die Nieren erheblich schädigen. Ein lebensbedrohliches *Nierenversagen* kann die Folge sein. Durch eine abbaubedingte erhöhte Freisetzung von Kalium (Hyperkaliämie) kann darüber hinaus das Herz akut gefährdet sein.

Um Komplikationen zu vermeiden, werden dem Patienten daher meist in der Anfangstherapie über *Infusionen* große Mengen Flüssigkeit zugeführt (Wässerung oder Hydrierung). Die Infusionslösung enthält auch Bestandteile, die den Säuerungsgrad des Blutes verändern und dadurch ein Auskristallisieren der Harnsäure verhindert. Ferner kann ein Medikament (Allopurinol) hinzugegeben werden, welches ein *Enzym* blockiert, das zur Bildung von Harnsäure führt. Bereits gebildete Harnsäure kann mit dem Medikament Rasburicase abgebaut und damit wasserlöslich gemacht werden. [[10]]

3.1.7.4. Sondermaßnahmen bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL)

Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie (kurz: APL; AML vom Typ FAB M3) sind von schweren Blutungskomplikationen bedroht, da die Leukämiezellen gerinnungsaktive Substanzen freisetzen, die unter Umständen bereits vor Therapiebeginn Gerinnungsstörungen verursachen können. Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen erhalten die Patienten frühzeitig im Rahmen der Therapie das Medikament All-trans-Retinsäure (ATRA). Die Gabe von ATRA führt zu einer Ausreifung der Leukämiezellen und infolgedessen zu einer Normalisierung der *Blutgerinnung* Patienten mit APL werden darüber hinaus in der Anfangsphase besonders intensiv überwacht [[10]][[6]]. *Weitere Informationen zur Behandlung von APL-Patienten erhalten Sie im Kapitel „Behandlungsmethoden – Therapie APL“.*

3.2. Schritt für Schritt: Wie läuft die Chemotherapie im Einzelnen ab?

Die chemotherapeutische Behandlung eines Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) erfolgt heute grundsätzlich in mehreren großen Therapieabschnitten (*zu Ausnahmen siehe Kapitel „Behandlungsmethoden – Therapie Down-Syndrom und Kapitel „Therapie APL“ oben*). [[1]] [[10]]

Wichtige Therapieelemente sind:

1. die Vorthherapie (nur bei einem Teil der Patienten)
2. die Induktionstherapie
3. die Konsolidierungstherapie- und Intensivierungstherapie
4. die ZNS-Therapie
5. die Erhaltungs- oder Dauertherapie (**ist seit 2023 nicht mehr Teil der Behandlung!**)

Die verschiedenen Therapiephasen sind von unterschiedlicher Dauer und unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen sowie der Intensität und Zielsetzung der Behandlung. Innerhalb der einzelnen Therapieabschnitte werden die Patienten nach unterschiedlichen Therapieplänen (Protokollen) behandelt. Welcher Therapieplan im Einzelfall eingesetzt wird, hängt davon ab, zu welcher Risikogruppe der Patient gehört und in welchem Therapiezeitpunkt er in- oder outpatientisch behandelt wird; je höher das Risiko eines Krankheitsrückfalls ist, umso intensiver wird in der Regel auch die Behandlung sein.

Gut zu wissen: Die Gesamtdauer der Therapie beträgt ohne Erhaltungs- oder Dauertherapie etwa ein halbes Jahr (sofern keine *Stammzelltransplantation* erforderlich ist und kein Rückfall eintritt). Dieser sechsmonatige, intensive Behandlungsteil ist mit vielen stationären Klinikaufenthalten verbunden, Erholungspausen zwischen den Chemotherapien können aber zu Hause stattfinden, wenn keine Probleme (wie Fieber oder Infektionen) auftreten. Während der eher gemäßigten Dauertherapie von circa einem Jahr, die bis vor kurzem Teil der Behandlung war, konnte der Patient, abgesehen von regelmäßigen Besuchen in der Tagesklinik oder Ambulanz, zu Hause sein.

In Deutschland erfolgt die Behandlung fast aller AML-Patienten im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* und/oder Registern. Die Einzelheiten der im Folgenden erläuterten Standard-Therapiephasen basieren auf den Empfehlungen des Registers AML-BFM 2017 (*siehe auch Kapitel „Therapiestudien / Register“*).

Hinweis: Im Rahmen aktueller Studien (zum Beispiel der im Februar 2023 eröffneten Studie AIEOP-AML-BFM 2020) kann die Behandlung von der Standardtherapie abweichen.

3.2.1. Vorthherapie (Zytoreduktive Vorphase)

Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine große Leukämiezellzahl im Blut aufweisen (primäre *Leukozytenzahl* über 50.000 pro Mikroliter Blut) oder deren Organe durch den Befall mit Leukämiezellen stark vergrößert sind, erhalten vor Beginn der eigentlichen Therapie (Induktionstherapie)

eine sogenannte Vorthherapie. Die Vorthherapie dient der Einleitung der Behandlung und besteht aus einer kurzen (maximal einwöchigen) *Chemotherapie* mit Cytarabin (ARA-C).

Der **Zweck dieser Behandlung** besteht darin, die Leukämiezellen auf eine schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonende Weise zu reduzieren.

Dadurch sollen Komplikationen wie Blutungen und Störungen der *Blutgerinnung* vermieden werden, die für den Patienten gefährlich werden können. Aus den abgetöteten Leukämiezellen werden außerdem durch den Zellabbau bestimmte Stoffwechselprodukte (zum Beispiel *Harnsäure*) freigesetzt, die, wenn sie in großen Mengen auftreten, den Organismus und insbesondere die Nieren schädigen.

Die Gefahr einer solchen Komplikation (auch Zellzerfall- oder *Tumorlyse-Syndrom* genannt) ist umso größer, je höher die anfängliche Leukämiezellzahl ist und je schneller die Zerstörung dieser bösartigen Zellen erfolgt. Durch eine vorsichtige Steigerung der Behandlungsintensität und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während dieser Behandlungsphase (sogenannte Wässerung oder Hydrierung) soll verhindert werden, dass der Zellzerfall ein für den Organismus bedrohliches Maß erreicht (*siehe auch Kapitel "Supportivtherapie"*).

3.2.2. Induktionstherapie

Die erste für *alle* Patienten geltende Behandlungsphase, die sogenannte Induktionstherapie, zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, das heißt, eine Remission herbeizuführen. Von einer Remission spricht man, wenn der prozentuale Anteil der Leukämiezellen im *Knochenmark* auf unter 5 % fällt und sich die normale Blutbildung wieder erholt hat (*siehe auch Kapitel "Krankheitsverläufe"*).

Die Induktion besteht aus einer intensiven (hochdosierten) *Chemotherapie*. Sie umfasst zwei Therapieblöcke und dauert mit einer dazwischen geschalteten mehrwöchigen Erholungspause etwa zwei Monate. Es kommen mehrere Medikamente zum Einsatz: Cytosin-Arabinosid (auch Cytarabin; ARA-C), Anthrazykline wie Idarubicin (IDR) oder liposomales Daunorubicin (L-DNR) sowie Etoposid (VP-16) [[1]] [[10]] [[74]] [[44]].

Am Tag 21–28 der Behandlung erfolgt im Rahmen einer Knochenmarkuntersuchung eine erste Einschätzung des Therapieansprechens. Überprüft wird dabei die Zahl der *Blasten* im Knochenmark (morphologische *Remission*). Ob die Erkrankung vollständig auf die Therapie anspricht, also eine komplette Remission erfolgt, kann erst nach vier bis acht Wochen beurteilt werden. Bei den meisten Kindern und Jugendlichen mit AML (das heißt, bei über 85 %) wird mit den heute gängigen Medikamentenkombinationen vier bis acht Wochen nach Behandlungsbeginn eine Remission erreicht.

Die Induktionstherapie ist für den Patienten eine besonders belastende und gefährliche Therapiephase. Die intensive Chemotherapie beeinträchtigt stark die durch die Leukämie ohnehin schon gestörte Blutbildung und führt zu Nebenwirkungen und zu einer hohen Blutungs- und *Infektionsgefahr*. Die Patienten müssen daher während dieses Therapieabschnitts von allen Infektionsquellen ferngehalten und intensiv unterstützend behandelt werden (*Supportivtherapie*).

Nach Eintreten der Remission hat der Patient die schwierigste Zeit hinter sich. Remission bedeutet allerdings nicht, dass keine Leukämiezellen im Körper mehr vorhanden sind oder dass bereits ein Zustand erreicht ist, in dem von Heilung gesprochen werden kann (*siehe Kapitel "Krankheitsverläufe"*). Aus diesem Grund schließen sich an die Induktionstherapie weitere Behandlungsphasen an.

3.2.3. Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie

Die Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie (Intensivphase), die sich an die Induktionstherapie anschließt, soll durch den Einsatz zum Teil anderer Medikamentenkombinationen die noch verbliebenen Leukämiezellen im Körper vernichten und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls minimieren.

Die Intensivphase besteht aus zwei bis drei Blöcken einer intensiven *Chemotherapie*, in denen jeweils zwei bis drei Medikamente gleichzeitig zum Einsatz kommen. Dazu zählen beispielsweise Cytarabin (Ara-C; normal bis hoch dosiert), Mitoxantron (MITOX), Etoposid (VP-16) und Idarubicin (IDR).

Jeder Therapieblock dauert in der Regel sechs bis acht Tage. Zwischen den einzelnen Blöcken liegen Behandlungspausen von etwa drei bis vier Wochen. Die genaue Behandlungsabfolge sowie Dauer und Intensität der Therapie richten sich nach dem jeweiligen Behandlungsplan, nach dem der Patient behandelt wird. Insgesamt dauert die Intensivierungstherapie zwischen drei und vier Monaten.

3.2.4. ZNS-Therapie

Ein wichtiger Bestandteil der Therapie ist die vorbeugende und/oder therapeutische Behandlung des *Zentralnervensystems* (ZNS), die sogenannte ZNS-Therapie. Sie soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn und *Rückenmark* ansiedeln oder weiter ausbreiten.

Die ZNS-Therapie erfolgt während der systemischen Chemotherapie meist in Form mehrerer Medikamentengaben in den Nervenwasserkanal (*intrathekale Chemotherapie*). Eingesetzt wird entweder Cytarabin (ARA-C) allein oder eine Kombination aus Cytarabin, Prednison (PRED) und Methotrexat (MTX), auch Triple-Therapie genannt. Eine zusätzliche *Bestrahlungsbehandlung* des Kopfes (Schädelbestrahlung) erfolgt nur noch in Ausnahmefällen (*siehe Kapitel „Strahlentherapie“*).

Die intrathekale *Zytostatikagabe* findet zu verschiedenen Zeitpunkten (insgesamt vier- bis fünfmal) während der Induktions- und Intensivtherapie statt. Die Dosierung richtet sich vor allem nach dem Alter des Patienten. Eine eventuell erforderliche Schädelbestrahlung beginnt etwa vier Wochen nach Abschluss der Intensivphase und dauert zwei bis drei Wochen, je nachdem, welche Gesamtstrahlendosis der Patient erhalten soll.

3.2.5. Dauertherapie

Die letzte Phase der Behandlung war bis 2023 die einjährige Dauertherapie. Es handelt sich dabei um eine mildere, vorwiegend *ambulant* durchgeführte *Chemotherapie* mit den Medikamenten Thioguanin (TG) und Cytarabin (ARA-C).

Seit 2023 wird nur bei FLT3-ITD- positiver AML eine einjährige Dauertherapie empfohlen, in diesem Fall mit Sorafenib, einem zielgerichteten Multikinase-Inhibitor. Diese Substanz blockiert bestimmte Enzyme, die das Wachstum von Krebszellen und die Bildung neuer Blutgefäße (Tumor-Angiogenese) fördern.

Gut zu wissen: Durch den Wegfall der Dauertherapie reduziert sich die Gesamtdauer der Therapie auf ein halbes Jahr, sofern keine Stammzelltransplantation erforderlich ist und kein Krankheitsrückfall eintritt.

3.2.6. Wie werden die Medikamente verabreicht und dosiert?

Die meisten Medikamente werden *intravenös* (i.v.) oder durch eine länger dauernde (mehrstündige) *Infusion* (per infusion, p.i.) in eine *Vene* verabreicht. Die Medikamentengabe erfolgt dabei über einen Dauerkatheter (*Broviac-Katheter* oder *Hickman-Katheter*), der vor Therapiebeginn unter *Vollnarkose* implantiert wird. Einige *Zytostatika* werden als Tabletten gegeben (per oral, p.o.). Die Dosierung dieser (systemisch verabreichten) Zytostatika richtet sich nach der Körperoberfläche des Patienten, welche in m² angegeben wird.

Das Medikament Cytarabin (ARA-C) wird nicht nur *systemisch* verabreicht, sondern – zur direkten Behandlung von Leukämiezellen im *Zentralnervensystem* – auch direkt mittels *Lumbalpunktion* in den Nervenwasserkanal verabreicht (*intrathekale* Behandlung). Dasselbe gilt auch für die Zytostatika Prednison (PRED) und Methotrexat (MTX), die in manchen Fällen zusätzlich zu Cytarabin verabreicht werden (Triple-Therapie). Die Dosierung dieser intrathekal verabreichten Medikamente richtet sich nach dem Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der Gabe.

Die Zytostatikagabe ist von weiteren Behandlungsmaßnahmen begleitet, die der Vorbeugung oder Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen dienen (*Supportivtherapie*).

3.3. Wie wird die Behandlung kontrolliert, qualitätsgesichert und fortentwickelt? Therapieoptimierungsstudien und Register

Leukämieerkrankungen sind, wie *Krebserkrankungen* im Allgemeinen, bei Kindern und Jugendlichen selten. Tritt jedoch eine Leukämie auf, so sind intensive Behandlungsstrategien und lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich, damit alle zu Therapiebeginn bestehenden Heilungschancen des Patienten ausgeschöpft und gleichzeitig Nebenwirkungen und Spätfolgen der Behandlung auf ein Mindestmaß begrenzt werden können.

Besteht der Verdacht auf eine *akute myeloische Leukämie* (AML), werden Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren) daher in eine kinderonkologische Behandlungseinrichtung überwiesen, in der

eine optimale Therapie nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und eine fachkompetente (ärztliche, pflegerische und psychosoziale) Versorgung und Betreuung gewährleistet sind.

3.3.1. Standardisierte Therapiepläne

Sowohl die Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung als auch die Behandlung selbst erfolgen in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen nach einheitlichen Therapieplänen, die von den Studiengruppen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) entwickelt, überwacht und regelmäßig an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst werden.

Die Therapiepläne enthalten detaillierte Angaben zur Durchführung der *Diagnostik* und zum Behandlungsablauf sowie Richtlinien, die dafür Sorge tragen, dass jeder Patient eine individuell auf ihn und seine Erkrankung abgestimmte, das heißt risikoangepasste, Behandlung erhält. Die entsprechenden Vorgehensweisen sind in Behandlungsprotokollen festgehalten, die von einer Ethikkommission und unabhängigen Fachleuten begutachtet werden. Die Behandlungsprotokolle bilden die Grundlage sogenannter *Therapieoptimierungsstudien*.

3.3.2. Therapieoptimierung

Fast alle Kinder und Jugendlichen mit AML (über 96 % aller Kinder im Alter von 0 bis 17 Jahren) werden in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt [[3]]. Es handelt sich dabei um kontrollierte klinische Studien, die das Ziel haben, neu erkrankte Patienten nach dem jeweils aktuellen Wissensstand zu behandeln und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und weiter zu entwickeln. Da auf diese Weise ein stetiger Optimierungsprozess stattfindet, haben sie den Namen „Therapieoptimierungsstudien“ erhalten.

Die Optimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Überlebensraten, sondern auch auf die Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet. Therapieoptimierungsstudien haben somit nur wenig gemein mit Arzneimittelstudien, bei denen es um die Zulassung und Einführung neuer Medikamente geht, sondern sie enthalten die für die Behandlung der Krebserkrankung notwendigen Therapievorschriften (Behandlungsprotokolle).

An den Studien sind zahlreiche Kliniken und Behandlungseinrichtungen in Deutschland sowie anderen europäischen Ländern (zum Beispiel Schweiz und Österreich) beteiligt (sogenannte „multizentrische“ Studien). Die Teilnahme an diesen Studien ist freiwillig und kann jederzeit mündlich oder schriftlich widerrufen werden.

Besonderheit Register: Patienten, die an keiner Studie teilnehmen, entweder weil zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung keine Studie verfügbar ist oder weil sie die Einschlusskriterien einer bestehenden Studie nicht erfüllen, werden oft in einem sogenannten Register dokumentiert. Die Behandlung erfolgt im Allgemeinen nach den Therapieempfehlungen der Studienzentrale. Auf diese Weise erhält der Patient die zu diesem Zeitpunkt verfügbare optimale Therapie

3.3.3. Dokumentation und Kontrolle

Eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen, die an einer AML, und ganz generell an Krebs, erkrankt sind, ist, angesichts der Seltenheit dieser Erkrankungen, nur möglich, wenn Therapie und klinische Forschung Hand in Hand gehen.

Ein wichtiges Instrument dazu ist die **Dokumentation**: Die Daten jedes einzelnen Patienten, sowohl zu Krankheitszeichen, Diagnose und Therapiedurchführung als auch zu Nebenwirkungen, Krankheitsverlauf und Behandlungsergebnissen werden systematisch gesammelt und ausgewertet, nicht nur klinikintern durch die Führung einer Krankenakte, sondern zusätzlich in der Studienzentrale, welche die Studie überwacht und koordiniert. Die Auswertungen erfolgen, sofern der Patient beziehungsweise seine Angehörigen mit der Datenverarbeitung einverstanden ist/sind, anonym und unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Die Erkenntnisse, die auf diese Weise in den Studien gewonnen werden, fließen, gemeinsam mit neuesten Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung, in die Planung zukünftiger Therapiepläne ein.

Mit Einwilligung der Betroffenen beziehungsweise der Angehörigen werden alle Erkrankungsfälle zusätzlich im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) in Mainz gesammelt. Dort wird seit 1980 der Krankheitsverlauf von inzwischen mehr als 74.000 Kindern und Jugendlichen verfolgt [[3]]. In enger Zusammenarbeit mit den Studienzentralen werden dort auch *epidemiologische* Studien zu krankheits- und behandlungsbedingten Risikofaktoren durchgeführt, die wiederum zukünftigen Therapieverbesserungen und somit den Patienten zugutekommen sollen.

Referenzlaboratorien: Die Kinderklinik, in der der Patient behandelt wird, arbeitet zudem mit zentral gesteuerten Laboratorien (sogenannten Referenzlaboratorien) zusammen, die, quasi als Kontrollinstanz, die in der Klinik vorgenommen Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung überprüfen:

Alle Untersuchungsproben (zum Beispiel von Blut, *Knochenmark* und/oder *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit*) werden nicht nur in der Klinik selbst begutachtet und ausgewertet, sondern zusätzlich an diese Referenzlaboratorien geschickt, um die Diagnose eindeutig zu sichern. Erst anschließend wird mit der Therapie begonnen. Manche technisch aufwändigen diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel zur *Immunphänotypisierung* oder *Molekulargenetik*) werden von vornherein in eigens auf diese Verfahren spezialisierten Einrichtungen durchgeführt.

Therapieoptimierungsstudien stellen somit ein wirksames Instrument zur Verbesserung, Erfassung und Kontrolle der Ergebnisqualität dar.

3.3.4. Therapieoptimierungsstudien und Therapieerfolge

Ohne die langfristige Entwicklung wirksamer Behandlungsstrategien im Rahmen der *Therapieoptimierungsstudien* wären die Therapiefortschritte, die in den letzten drei bis vier Jahrzehnten bei der Behandlung von Patienten mit AML erzielt wurden, nicht möglich gewesen. Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen laut Zahlen des Deutschen Kinderkrebsregisters derzeit bei circa 76 % [[3]].

Bis in die Siebzigerjahre hinein gab es bei Kindern und Jugendlichen mit AML noch kaum eine Chance auf Heilung. Erst als 1978 mit der Entwicklung aufwändiger Kombinations-Chemotherapien begonnen wurde, konnten die Überlebensraten der Patienten Schritt für Schritt verbessert werden.

Die dazu erforderlichen klinischen Studien wurden anfangs vor allem in Berlin, Frankfurt und Münster durchgeführt und mündeten in die so genannten BFM-Protokolle (BFM heißen sie nach den Anfangsbuchstaben der beteiligten Städte). Nach diesen Protokollen sind bisher – in immer weiter verbesserten Versionen – über 4.000 Kinder und Jugendliche mit AML behandelt worden. Die Erfahrungen der Vorgängerstudien wurden jeweils zur Optimierung der folgenden Studie genutzt [[75]] [[68]] [[76]] [[74]] [[77]] [[78]] [[4]].

3.3.5. Welche aktuellen Therapieoptimierungsstudien / Register gibt es?

Zurzeit gibt es in Deutschland, in der Regel mit internationaler Beteiligung, die im Folgenden genannten Therapiestudien beziehungsweise Register zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit AML:

- **Studie AIEOP-BFM-AML 2020:** Für Kinder und Jugendliche mit AML ist seit Ende Februar 2023 die internationale Therapieoptimierungsstudie AIEOP-BFM-AML 2020 offen. Zugelassen sind Patienten unter 18 Jahren mit AML-Ersterkrankung beziehungsweise Patienten unter 21 Jahren mit AML-Rezidiv. Von der Studie ausgeschlossen sind AML-Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL), mit Down-Syndrom und/oder transient-myeloproliferativem Syndrom (TMD). Ziel der Studie ist, mit Hilfe neuer oder anders wirkender Medikamente nicht nur die Heilungsraten zu erhöhen, sondern vor allem die Nebenwirkungen der Therapie zu verringern. An der Studie sind zahlreiche Behandlungseinrichtungen in ganz Deutschland sowie in anderen europäischen Ländern beteiligt. **Anmerkung:** *Die Aufnahme von Patienten mit AML-Ersterkrankung wurde zum 19.02.2026 beendet. Für alle anderen AML-Patienten (zum Beispiel mit Rückfall oder Indikation für eine Stammzelltransplantation, Arm B und C der Studie) gilt derzeit ein vorübergehender Rekrutierungsstopp. Neu erkrankte Patienten werden in das Register (siehe unten) aufgenommen und nach Standard behandelt.*
- **Register AML-BFM 2017:** Seit Anfang 2018 können sich alle AML-Patienten unter 18 Jahren im Register AML-BFM 2017 erfassen lassen (welches das Register AML-BFM 2012 ablöst). Das gilt für Patienten mit AML-Ersterkrankung ebenso wie mit Krankheitsrückfall oder einer AML als Zweitmalignom. Dokumentiert werden auch Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) und Kinder und Jugendliche mit *Down-Syndrom* und AML. Ebenfalls erfasst werden Neugeborene mit Down-Syndrom, die an einem sogenannten transienten myeloproliferativem Syndrom (TMD) erkrankt sind, einer Krankheit, die häufig in eine myeloische Leukämie übergeht. Die Registerzentrale erhofft sich mit der flächendeckenden Erfassung aller AML-Erkrankungen und deren Behandlung ein verbessertes Verständnis der AML, eine weitere Optimierung der Therapie und die beschleunigte Entwicklung von Medikamenten. Für Patienten, die an keiner Studie teilnehmen, bietet die Registerzentrale Therapieempfehlungen, um die derzeit optimale Behandlung weiterhin zu gewährleisten.



- **Studie ML-DS 2018:** Für Kinder mit einem Down-Syndrom und myeloischer Leukämie (kurz: ML-DS) steht seit Februar 2021 die Therapieoptimierungsstudie ML-DS 2018 zur Verfügung. Zugelassen sind Patienten mit oder ohne *GATA1*-Mutation, die älter als 6 Monate, aber unter 4 Jahre alt sind, ODER Patienten mit *GATA1*-Mutation, die über 4 Jahre und unter 6 Jahre alt sind. Die Studie soll zeigen, ob bei Patienten mit gutem Therapieansprechen eine weitere Reduzierung der Therapieintensität (und somit deren Nebenwirkungen) möglich ist. Zahlreiche Behandlungseinrichtungen in ganz Deutschland und anderen europäischen Ländern nehmen an der Studie teil. **Wichtig:** *Die Aufnahme von Patienten in die Studie ist seit 15.08.2026 vorübergehend ausgesetzt. Neu erkrankte Patienten werden in das Register aufgenommen (siehe oben) und nach Standard behandelt.*

Anmerkung: Die Studien und das Register werden von der Studienzentrale an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt/Main betreut (Studienleitung: Prof. Dr. Jan-Henning Klusmann).

3.4. Krankheitsrückfall: Welche Aspekte sind wichtig und wie erfolgt die Behandlung?

Obwohl sich inzwischen die Heilungsaussichten bei Kindern und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) deutlich verbessert haben, kommt es bei etwa 30 % der AML-Patienten zu einem Krankheitsrückfall (Rezidiv). Von den insgesamt jährlich etwa 100 bis 110 neu erkrankten Patienten in Deutschland erleidet also etwa jeder dritte ein *Rezidiv*. Die Heilungsaussichten sind vor allem dann ungünstig, wenn sich der Krankheitsrückfall zu einem frühen Zeitpunkt, das heißt, noch vor Ablauf eines Jahres nach Erreichen einer *Erst-Remission*, ereignet.

Wenn mit intensiver Chemotherapie (Rezidivtherapie) erneut eine *Remission* erreicht wird, kann mit einer *Hochdosis-Chemotherapie* und anschließender *Stammzelltransplantation* noch eine Heilung erzielt werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Kindern und Jugendlichen mit AML-Rezidiv derzeit bei insgesamt etwa 40 %.

Hinweis für APL-Patienten: Die Rückfallhäufigkeit bei Patienten mit akuter promyelozytischer Leukämie (APL) ist deutlich niedriger als bei den übrigen AML-Subtypen. Aktuell gibt es eine internationale Behandlungsempfehlung, die den Zeitpunkt des Rezidivauftritts (frühes oder spätes Rezidiv) und die zuvor gegebene Therapie (mit oder ohne Arsentrioxid) berücksichtigt. Die Prognose ist bei APL-Rezidiv gut.

Basisliteratur

Abla O, Kutny MA, Testi AM, Feusner JH, Creutzig U, Gregory J Jr, Gibson B, Leverger G, Ribeiro RC, Smith O, Locatelli F, Kaspers G, Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukaemia: recommendations from an international expert panel. *British journal of haematology* 2016;175(4):588-601, 27651168 [pubmed]

Creutzig U, Reinhardt D, Akute myeloische Leukämien, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018, 3540037020 [isbn]

Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, von Neuhoff C, Reinhardt D, Kaspers GJ, Creutzig U, Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials *Leukemia* 2010, 20535146 [pubmed]

Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BE, Tamminga RY, Aleinikova O, Armendariz H, Dworzak M, Ha SY, Hasle H, Hovi L, Maschan A, Bertrand Y, Leverger GG, Razzouk BI, Rizzari C, Smisek P, Smith O, Stark B, Creutzig U, Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group *J Clin Oncol* 2013;31(5):599-607, 23319696 [pubmed]

3.4.1. Was ist ein Krankheitsrückfall (Rezidiv)?

Von einem Krankheitsrückfall oder *Rezidiv* spricht man, wenn sich die Leukämiezellen nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung – also nach einer vollständigen Rückbildung der Leukämie (Remission) – erneut vermehren und sich in Blut, *Knochenmark*, Hirnwasser (*Liquor*) oder anderen Organen nachweisen lassen.

Zu einem Rückfall kann es sowohl im Verlauf der Therapie als auch nach Abschluss der Behandlung kommen. Die meisten AML-Rezidive treten noch während der Behandlung auf, meist innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, selten später als zwei Jahre nach der Diagnose. Nur in Einzelfällen ereignen sich Krankheitsrückfälle nach Ablauf von zehn Jahren.

Gut zu wissen: Je länger die krankheitsfreie Zeit andauert, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls, völlig ausgeschlossen ist er jedoch nie.

Rezidive treten am häufigsten (das heißt bei über 90 % der Patienten) im Knochenmark auf. Seltener betroffen (mit circa 10–20 %) ist das Zentralnervensystem (Gehirn und Rückenmark). Krankheitsrückfälle können, abgesehen vom Zentralnervensystem, auch in anderen Organen außerhalb des Knochenmarks vorkommen beziehungsweise dort ihren Ausgang nehmen, zum Beispiel in Haut (etwa 4 %), Hoden (circa 1 %) und, sehr viel seltener, in *Lymphknoten* oder anderen Organen [[51]].

Auch wenn Leukämiezellen nur in einem bestimmten Körperteil nachweisbar sind, muss man immer davon ausgehen, dass sich die Erkrankung bereits wieder – sichtbar oder unsichtbar – im gesamten Körper ausgebreitet hat.

3.4.2. Welche Krankheitszeichen treten bei einem AML-Rezidiv auf?

Ein *Rezidiv* der akuten myeloischen Leukämie (AML) kann sich, wie die Ersterkrankung, durch verschiedene *Symptome* bemerkbar machen (*siehe auch Kapitel "Symptome"*). Ob – und wenn ja, welche – Krankheitszeichen im Einzelfall auftreten, hängt unter anderem davon ab, wo sich im Körper das Rezidiv befindet.

3.4.2.1. Knochenmark-Rezidiv

Knochenmark-Rezidive werden häufig bei routinemäßigen *Blutbildkontrollen* und *Knochenmarkuntersuchungen* im Rahmen der behandlungsbegleitenden diagnostischen Untersuchungen entdeckt. Zeichen für ein Knochenmark-Rezidiv können beispielsweise eine gestörte Blutbildung sein, die sich durch einen Mangel an roten Blutzellen (*Anämie*), Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) und weißen Blutzellen (*Leukopenie*), durch eine Vergrößerung von Leber und Milz, Knochenschmerzen und Fieber äußert.

Bei Kindern, die sich noch in Behandlung befinden (zum Beispiel in der Phase der Dauertherapie), kann eine verlängerte Phase der *Aplasie* (das heißt eine verzögerte Neubildung von Blutzellen nach *Chemotherapie* oder *Stammzelltransplantation*) das erste Zeichen für einen Krankheitsrückfall sein.

3.4.2.2. ZNS-Rezidiv

Ist in erster Linie das *Zentralnervensystem* betroffen (sogenanntes ZNS-Rezidiv), kann sich dies zum Beispiel durch Kopfschmerzen und Nüchternerebrechen, manchmal auch durch Hirnnervenläsungen bemerkbar machen. Letztere äußern sich beispielsweise durch Veränderungen der Bewegungsabläufe sowie des Verhaltens (bedingt durch Ausfälle im Sehen, Hören, Schmecken und Riechen).

3.4.2.3. Hoden-Rezidiv

Eine schmerzlose, ein- oder beidseitige Hodenschwellung kann auf ein Hoden-Rezidiv hinweisen.

Wichtig: Bei entsprechenden Symptomen ist es auf jeden Fall ratsam, diese schnellstmöglich dem Arzt mitzuteilen, damit die Ursache geklärt werden kann.

3.4.3. Wie erfolgt die Diagnose eines AML-Rezidivs und welche Rezidivformen gibt es?

Besteht Verdacht auf ein *Rezidiv* der akuten myeloischen Leukämie (AML), sind erneute umfassende Untersuchungen notwendig, um die Ausbreitung der Erkrankung exakt zu bestimmen. Zur Sicherung der Diagnose erfolgen auf jeden Fall eine Blut- und Knochenmarkuntersuchung. Außerdem werden alle Untersuchungen wiederholt, die bei der Erstdiagnose durchgeführt wurden (*siehe auch Kapitel "Erstdiagnose"*). Je nach Untersuchungsbefund lassen sich verschiedene Diagnosen, das heißt, Rezidiv-Formen unterscheiden. [[1]]

3.4.3.1. Isoliertes Knochenmark-Rezidiv

Bei dieser Form des Rezidivs ist das *Knochenmark* der einzige Ort, an dem sich Leukämiezellen nachweisen lassen. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn der Anteil der bösartigen Zellen (Blasten)

im Knochenmark 5 % oder mehr beträgt oder wenn bei zwei aufeinander folgenden *Knochenmarkpunktionen* ein deutlicher Anstieg der Leukämiezellen festzustellen ist.

3.4.3.2. (Isoliertes) ZNS-Rezidiv

Ein (alleiniger) Befall des *Zentralnervensystems* (ZNS) liegt vor, wenn sich bei der Untersuchung der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (*Lumbalpunktion*) eindeutig Leukämiezellen nachweisen lassen. Im Zweifelsfall, zum Beispiel, wenn der Hirnwasser-Befund normal ist, aber dennoch Symptome auf ein ZNS-Rezidiv hinweisen, muss zur Sicherung der Diagnose eine *Magnetresonanztomographie* oder eine *Computertomographie* des Gehirns (craniale MRT / CCT) erfolgen.

3.4.3.3. (Isoliertes) Rezidiv der Haut

Knotige Hautveränderungen (Hauttumoren oder Chlorome) können auf ein Hautrezidiv hinweisen. (Isolierte) Rezidive der Haut treten am häufigsten bei Patienten auf, die bereits in der Ersterkrankung einen Hauttumor hatten (dies gilt insbesondere für Patienten mit den AML-Unterformen FAB M4 oder M5). Eine Gewebeentnahme (Biopsie) kann die Diagnose sichern.

3.4.3.4. Isoliertes Hodenrezidiv

Ein isoliertes Hodenrezidiv liegt vor, wenn ausschließlich die Hoden von Leukämiezellen befallen sind. Weisen *körperliche Untersuchung* und *Ultraschall* auf ein Hodenrezidiv, muss eine *Biopsie* vorgenommen werden. Bei einseitigem Hodenbefall erfolgt unter Umständen auch eine sofortige Entfernung des befallenen Hodens (Orchiektomie); aus dem anderen Hoden wird zusätzlich eine Gewebeprobe entnommen. Das gewonnene Gewebe wird anschließend mittels spezieller Färbetechniken (immunhistochemisch) aufbereitet und unter dem *Mikroskop* untersucht, um die Diagnose zu sichern.

3.4.3.5. Isolierte Rezidive anderer Organe

Darüber hinaus gibt es, sehr viel seltener, isolierte Rezidive anderer Organe (zum Beispiel der *Lymphknoten*, Eierstöcke bei Mädchen oder des Auges). Zur Sicherung der Diagnose ist in diesen Fällen ebenfalls eine Gewebeentnahme notwendig.

3.4.3.6. Kombinierte Rezidive

Kombinierte Rezidive liegen vor, wenn gleichzeitig zwei oder mehr Organe oder Gewebe von Leukämiezellen befallen sind. Das Knochenmark gilt als mitbefallen, wenn es mehr als 5 % *Blasten* aufweist.

3.4.4. Wie erfolgen Therapieplanung und Behandlung von Patienten mit AML-Rezidiv?

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Rückfall (Rezidiv) einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erfolgt in Deutschland in der Regel im Rahmen von Studien (*siehe auch Kapitel „Therapiestudien“ im Anschluss*).

Als Behandlungsmaßnahmen stehen die **Chemotherapie** und anschließende **allogene Stammzelltransplantation** zur Verfügung. Um mögliche *Zytostatikaresistenzen* zu überwinden, werden zum Teil neue Substanzen oder *Hochdosis-Chemotherapie*-Blöcke eingesetzt, die in der Erstbehandlung noch nicht gegeben wurden. Für Patienten mit Rezidiv einer akuten Promyelozytenleukämie (APL) gelten abweichende Therapieempfehlungen (*siehe Abschnitt zu Rezidivbehandlung weiter unten*).

3.4.4.1. Europaweites Therapiekonzept

Seit 2001 wird in Europa ein gemeinsames *Rezidivkonzept* für Kinder mit AML verfolgt. Damals wurde die internationale Studie Relapsed AML 2001/01 eröffnet. Von Anfang 2016 bis Ende 2018 war die internationale Nachfolgestudie Pediatric Relapsed AML 2010/01 aktiv; sie basierte auf der bewährten Standardtherapie und sollte von dieser ausgehend die Wirksamkeit eines zusätzlichen Wirkstoffes prüfen. Die Studie musste aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit eines anderen Medikamentes vorzeitig abgebrochen werden, so dass keine abschließende Bewertung des zu prüfenden Therapiekonzepts möglich war.

Derzeit gelten folgende Standard-Therapieempfehlungen:

1. **Induktionstherapie:** Zu Beginn der Behandlung erhalten alle Patienten zwei intensive *Chemotherapie*-Blöcke. In beiden Blöcken werden die Medikamente Fludarabin (FL) und hochdosiertes Cytarabin (ARA-C) eingesetzt (FLA). Im ersten Block werden diese beiden *Zytostatika* zusätzlich mit Idarubicin kombiniert.
2. **Allogene Stammzelltransplantation:** Möglichst bald nach Ende der Induktionsphase erfolgt eine *allogene Stammzelltransplantation*. Die Zeit bis zur Transplantation kann durch weitere Zytostatikagaben überbrückt werden [[44]].

Bei Patienten, deren Erkrankung auf die Chemotherapie nicht gut anspricht, also bei denen keine *Remission* erreicht werden kann, ist eine anschließende Stammzelltransplantation eher nicht angezeigt. In diesen Fällen bleibt die Möglichkeit einer experimentellen Behandlung mit neuen Substanzen (zum Beispiel im Rahmen einer Phase-I- oder Phase-II-Studie) und – falls ein Ansprechen auf die Therapie, also ein *Blastenrückgang* erreicht wird – anschließender Stammzelltransplantation oder eine *Palliativtherapie* zur Linderung von Beschwerden und zur Verbesserung der Lebensqualität. [[10]] [[79]] [[51]]

Welche Art der Therapie für den einzelnen Patienten in Frage kommt ist und welche Heilungsaussichten (Prognose) er somit hat, wird in besonderem Maße durch den Zeitpunkt des Rezidivauftritts und dem Ansprechen der Erkrankung auf die Rezidivbehandlung bestimmt. In aller Regel ist die *Prognose* des Patienten umso günstiger, je später ein Rezidiv auftritt [[51]] [[80]]:

- Bei Patienten, die erst spät einen Rückfall erleiden (das heißt frühestens ein Jahr nach Abschluss der Erstbehandlung), kann mit der Chemotherapie in über 70 % der Fälle eine zweite komplette Remission erreicht werden, die wiederum Voraussetzung für die Durchführung der Stammzell-

transplantation und somit für eine reelle Heilungschance ist. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei diesen Patienten wird auf 46 % geschätzt [[10]] [[51]].

- Tritt ein Rezidiv (insbesondere ein *Knochenmarkrezidiv*) dagegen noch während der Erstbehandlung auf, verringert sich die Chance auf eine zweite Remission und somit auf eine *kurative* Behandlung deutlich.

3.4.4.2. Behandlung bei Patienten mit Rezidiv einer akuten Promyelozytenleukämie (APL)

APL-Patienten, die einen Krankheitsrückfall erleiden oder nicht auf die Ersttherapie ansprechen (refraktäre APL), erhalten eine von der oben beschriebenen Standard-Rezidivtherapie abweichende Behandlung. Das individuelle Therapiekonzept hängt von verschiedenen Faktoren ab, vor allem vom Zeitpunkt des Rezidivauftritts und von der Art der Vortherapie. Ein wichtiges Kriterium ist hierbei vor allem, ob der Patient im Rahmen der Ersttherapie bereits mit Arsentrioxid behandelt wurde oder nicht. Für die weitere Therapieentscheidung spielt auch das Ansprechen auf die ersten Rezidivblöcke (Induktion und Konsolidierung) eine Rolle.

Als mögliche Behandlungselemente stehen die Medikamente Arsentrioxid (ATO) und All-trans-Retinsäure (ATRA), Gemtuzumab ozogamicin (GO), andere Zytostatika sowie eine allogene oder *autologe Stammzelltransplantation* zur Verfügung [[63]].

Arsentrioxid und All-trans-Retinsäure sind immer Teil der Behandlung. Wenn bereits bei der Ersttherapie ATO gegeben wurde, werden im Rahmen der Rezidivbehandlung zusätzlich Gemtuzumab ozogamicin (ein mit einem *Zytostatikum* kombinierter *Antikörper*) oder Idarubicin (IDA) verabreicht.

3.4.5. Internationale Rezidiv-Therapiestudien

Aktuell steht keine *Therapieoptimierungsstudie* für Patienten mit Rückfall einer AML zur Verfügung. Neu erkrankte Rezidivpatienten können in das Register AML-BFM 2017 gemeldet werden.

Die Behandlung erfolgt nach der derzeitigen Standardtherapie-Empfehlung für Krankheitsrückfälle (*siehe Kapitel „Krankheitsrückfall – Therapie“*), sofern der Patient nicht im Rahmen einer experimentellen Studie (Phase-I/-II-Studie) behandelt wird. In einer solchen Studie werden zum Beispiel neue *Zytostatika* oder andere Substanzen, deren Wirkung bei Erwachsenen mit AML geprüft wurde, auch bei Kindern in Studien eingesetzt.

Das vorrangige Ziel dieser Studien ist, die derzeit relativ geringen Heilungsaussichten von Rezidiv-Patienten zu verbessern. Darüber hinaus wird durch die intensive therapiebegleitende Forschung das Wissen über die Erkrankung vertieft. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in zukünftige Behandlungskonzepte einfließen.

4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen zur Nachsorge nach Abschluss der Behandlung. Thematisiert werden Nachsorgeuntersuchungen und psychosoziale Nachbetreuung sowie mögliche Spätfolgen der Therapie und Möglichkeiten ihrer Vorbeugung und Behandlung.

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) erfordert intensive Therapieverfahren. Hochdosiert verabreichte Medikamente, *radioaktive Strahlen*, aber auch die Erkrankung selbst und die damit einhergehenden Belastungen können Nebenwirkungen sowohl körperlicher als auch psychischer Art verursachen, die sich oft erst nach Abschluss der Behandlung bemerkbar machen (sogenannte Spätfolgen).

Auch besteht immer das Risiko, dass die Krankheit erneut auftritt, der Patient also einen Rückfall erleidet. Aus diesem Grund werden die Patienten nach Abschluss der intensiven medizinischen Behandlung über einen längeren Zeitraum weiter betreut und regelmäßig untersucht. Man bezeichnet diese Zeit als Nachsorge.

Ziel der Nachsorge ist es, ein Wiederauftreten der Leukämieerkrankung sowie mögliche Spätfolgen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln und den Patienten beziehungsweise deren Familien im Falle körperlicher, seelischer und sozialer Probleme behilflich zu sein. Spezielle *Rehabilitations*-Maßnahmen können dazu beitragen, den Erholungs- und Genesungsprozess zu beschleunigen.

4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich?

Nach Abschluss der Therapie wird das Behandlungsteam den Patienten beziehungsweise seinen Angehörigen zu regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik raten.

Wichtig: Die empfohlenen Termine sollten unbedingt wahrgenommen werden, denn die regelmäßige Kontrolle bietet die Sicherheit, dass gegen ein erneutes Auftreten der Erkrankung, aber auch gegen mögliche Begleit- und Folgeerkrankungen schnell eingeschritten wird.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen vor allem das regelmäßige Gespräch mit dem Arzt, *körperliche Untersuchungen* und *Blutbildkontrollen*. Sie finden in den ersten beiden Jahren nach Therapieende in der Regel alle drei Monate, vom dritten bis fünften Jahr etwa halbjährlich und danach jährlich statt.

Zur Überprüfung der Herzfunktion wird bei Therapieende sowie anschließend einmal jährlich eine *Echokardiographie* durchgeführt. Auch verschiedene *Hormone* (Schilddrüsenhormone, *Wachstumshormone*, Geschlechtshormone) werden abschließend und im Anschluss mindestens einmal pro Jahr geprüft. Je nach Art der Erkrankung und Behandlung können auch Augen- und Gehöruntersuchung angezeigt sein. Anhand verschiedener Laboruntersuchungen (zum Beispiel an Blut- und *Urin*proben) werden außerdem die Funktion von Leber und Nieren überprüft. Ob zu späteren Zeitpunkten weitere Untersuchungen erfolgen, entscheidet der Arzt individuell.

Die Nachsorgeuntersuchungen sind in den ersten fünf Jahren nach Abschluss der Therapie zwingend notwendig, da in dieser Zeit, insbesondere in den beiden ersten Jahren, das Rückfallrisiko

am höchsten ist. Aber auch nach Ablauf des fünften Jahres ist eine jährliche Nachbeobachtung erforderlich, denn Krankheitsrückfälle (Rezidive) können sich auch nach dieser Zeit noch ereignen. Auch mögliche Spätfolgen sind weiter zu beachten.

Ergeben sich nach Abschluss der Therapie durch die Blutbildkontrollen oder bestimmte *Symptome* Hinweise auf ein *Rezidiv*, ist zur Sicherung der Diagnose auf jeden Fall eine *Knochenmarkpunktion* notwendig. Darüber hinaus müssen alle Untersuchungen, die bei der Erstdiagnose durchgeführt wurden (körperliche Untersuchung, *Lumbalpunktion* sowie *bildgebende Verfahren*), wiederholt werden (*siehe Kapitel "Erstdiagnose"*), damit die Ausbreitung der Erkrankung bestimmt werden kann. *Weitere Informationen zum AML-Rezidiv erhalten Sie im Kapitel "Krankheitsrückfall"*.

4.1.1. Nachsorgepläne

Einen Überblick über die möglichen Nachsorgeuntersuchungen bieten die allgemeinen und endokrinologischen (das heißt, den Hormonhaushalt betreffenden) Nachsorgepläne für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie [hier](#). Bitte beachten Sie, dass die Empfehlungen vom Therapieprotokoll abhängen, nach dem der Patient behandelt wurde.

4.2. Psychosoziale Nachbetreuung

Bei der Nachsorge geht es nicht nur um medizinische Untersuchungen, sie beinhaltet auch die psychosoziale Nachbetreuung des Patienten und seiner Angehörigen.

Viele Kinder und Jugendliche sind nach einer *Leukämie*behandlung körperlich und seelisch stark belastet. Die gesamte familiäre Sicherheit kann durch die Erkrankung des Kindes erschüttert sein. Die Nachbetreuung soll Patienten und deren Angehörigen helfen, die Krankheit zu verarbeiten und die vielfältigen Probleme, die im Zusammenhang mit einer Leukämieerkrankung auftreten, zu bewältigen.

Bereits in der Klinik besteht die Möglichkeit, sich mit Fragen und Problemen an die behandelnden Ärzte oder an spezielle Fachkräfte (Psychologen, Sozialarbeiter, Pflegekräfte) zu wenden. In den meisten Krankenhäusern ist ein Sozialdienst eingerichtet, der bei versorgungstechnischen und sozialen Fragen Unterstützung bietet und Sie auch an entsprechende Institutionen weiter vermitteln kann. Auch eine psychologische Beratung ist in zahlreichen pädiatrisch-onkologischen Fachabteilungen und Kliniken möglich.

Die Betreuung durch das *Rehabilitationsteam* der Klinik kann auch nach Beendigung der *stationären* Behandlungsphase fortgeführt werden. Denn häufig können über diesen Behandlungsabschnitt hinaus verschiedene Probleme (zum Beispiel Erziehungs- und Verhaltensprobleme) auftreten, die eine fachliche Beratung durch einen Psychologen oder Sozialarbeiter wünschenswert oder erforderlich machen.

Nach Abschluss der Behandlung sind vor allem die Rückkehr in einen möglichst normalen Alltag und der Kontakt mit der Außenwelt wichtig, damit der Patient die Erkrankung und die damit verbundenen Belastungen seelisch besser verarbeiten kann. Eltern sollten ihre Kinder bei der möglichst

frühzeitigen Wiedereingliederung in die frühere Umgebung auch außerhalb der Familie, also Kindergarten, Schule, Beruf oder Berufsbildung, unterstützen.

Gespräche mit dem nachsorgenden (Kinder-)Arzt sind hier besonders hilfreich. Wenn es der Gesundheitszustand des Patienten erlaubt, kann der Kindergarten- oder Schulbesuch bereits vor Therapieende, nämlich während der ambulanten Behandlungsphase, in der einen oder anderen Weise fortgesetzt werden. Manchmal sind auch klärende Gespräche mit Lehrern oder Kindergärtnern hilfreich, im Rahmen derer das Thema "Leukämie" so besprochen wird, dass mögliche Vorurteile (die in jeder Gesellschaft gegenüber Situationen bestehen, über die ungenügend gewusst wird), die dem Patienten während seiner Wiedereingliederung schaden können, gar nicht erst aufkommen.

Eine Anschlussheilbehandlung oder Rehabilitationsmaßnahme im Anschluss an die (stationäre) Behandlung kann den Erholungs- und Genesungsprozess beschleunigen und dem Patienten und seinen Angehörigen wertvolle Unterstützung bei der Bewältigung der neuen Lebenssituation und der Rückkehr in das normale Leben bieten.

[Informationen zu Reha-Maßnahmen finden Sie hier.](#)

Psychosoziale Versorgung

Der Übergang in den Alltag nach einer langen, belastenden Krebstherapie kann mit viel Unsicherheit, weiterbestehenden Ängsten um die Gesundheit des Kindes, Erholungsbedarf und neuen Herausforderungen einhergehen. Auch zu diesem Zeitpunkt können die Unterstützung durch das Psychosoziale Team der Klinik sowie weitere psychosoziale Angebote, zum Beispiel im Rahmen einer Reha-Behandlung, hilfreich sein. Hier finden Sie Tipps und Anregungen im Umgang mit dem Übergang von der Therapie zu Alltag und neuer Normalität nach der Behandlungszeit.

4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung?

Durch die heutigen Behandlungsmaßnahmen können inzwischen über 70 % aller Kinder und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) geheilt werden [[3]]. Der Großteil der Patienten führt dank der sehr spezifischen Therapie ein normales Leben.

Die intensive Therapie, die für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich ist, führt zu den bekannten akuten Nebenwirkungen (zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall oder erhöhte Infektanfälligkeit), die sich nach Abschluss der Behandlung zurückbilden (*siehe auch Kapitel "Behandlungsmethoden"*). Darüber hinaus ist die Behandlung bei einigen Patienten jedoch auch mit Nebenwirkungen oder Komplikationen verbunden, die erst längere Zeit nach Abschluss der Therapie auftreten (sogenannte Spätfolgen). Je intensiver die Behandlung war, umso größer ist das Risiko, dass Langzeitwirkungen der Therapie die Lebensqualität des Patienten später in der einen oder anderen Weise beeinträchtigen [[81]].

Sowohl *Chemotherapie* als auch *Strahlentherapie* können zu Spätfolgen führen; einige der wichtigsten werden im Folgenden aufgeführt. Grundsätzlich muss mit schweren chronischen Folgen von Zytostatika und Bestrahlung bei mehr als 10 % der Patienten gerechnet werden. Eine *Stammzell-*

transplantation (SZT) mit vorausgehender *Hochdosis-Chemotherapie* und Ganzkörperbestrahlung ist in der Regel verstärkt mit Langzeitfolgen belastet [[82]] [[83]] [[84]] [[85]] [[86]] [[87]].

Spätfolgen können nahezu alle Organsysteme betreffen: Herz, Lunge, Leber, Darm, Harnblase, Bauchspeicheldrüse, Geschlechtsorgane, *Hormondrüsen*, Knochen und Muskulatur. Eine gravierende Spätfolge ist auch das Auftreten einer Zweitkrebserkrankung.

Die möglichen Auswirkungen der Therapie sind von Anfang an zu bedenken. Es darf dabei aber nicht vergessen werden, dass es hier um die Behandlung einer Krankheit geht, die ohne Therapie immer tödlich verläuft.

Basisliteratur

Bhatt NS, Baassiri MJ, Liu W, Bhakta N, Chemaitilly W, Ehrhardt MJ, Inaba H, Krull K, Ness KK, Rubnitz JE, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM, Mulrooney DA , Late outcomes in survivors of childhood acute myeloid leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Leukemia* 2021 Jan 25; 33495497 [pubmed]

Gebauer J, Langer T et al. , S2k-Leitlinie "Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen" AWMF online 2025, https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003l_S2k_Langzeit-Nachsorge-krebskranken-Kinder-Jugendliche%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2025-11.pdf [uri]

Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Sandlund JT, Kun LE, Bowman LC, Razzouk BI, Mathew P, Shearer P, Evans WE, Pui CH , Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia *J Clin Oncol* 2000 Sep 15;18(18):3273-9, 10986060 [pubmed]

Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr H, Bielack S, Rossi R, Kaatsch P, Beck J , Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter *Monatsschr Kinderheilkd* 2002;150:942-953, 10.1007/s00112-002-0524-x [doi]

Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N and Beck JD , Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen *Der Onkologe* 2005; 11: 1101-1109, 10.1007/s00761-005-0933-2 [doi]

4.3.1. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung)

4.3.1.1. Erhöhtes Risiko für Zweitkrebserkrankungen

Das Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt an einem zweiten bösartigen *Tumor* zu erkranken, ist nach einer *Chemotherapie* und/oder *Strahlentherapie* erhöht. Eine zweite Krebserkrankung, die nicht identisch ist mit der ersten, wird als „sekundäre maligne Neoplasie“ (SMN) bezeichnet [[88]] [[26]] [[89]] [[90]].

Zweit leukämien/-tumoren können bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auftreten, aber auch erst nach über 20 Jahren. Im Rahmen der AML-BFM-Studien beträgt die kumulative Inzidenz von Sekundärmalignomen nach zehn Jahren etwa 2 % [[10]]. Sie kann, wie eine amerikanische Studie zeigt, mit zunehmendem Abstand zu Krankheitsdiagnose und Behandlung weiter steigen.

Zu den häufigsten Zweitkrebserkrankungen nach AML gehören Schilddrüsenkrebs, Brustkrebs und Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS). Schilddrüsenkrebs und ZNS-Tumoren treten fast ausschließlich bei Patienten auf, die im Rahmen der Behandlung eine Strahlentherapie im Kopf-/Halsbereich erhalten haben [[82]].

Wichtig: Um eine möglicherweise sich entwickelnde Zweitkrebserkrankungen schnellstmöglich festzustellen zu können, wird die Einhaltung regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen über viele Jahre nach Therapieabschluss dringend empfohlen.

4.3.1.2. Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Grundsätzlich hat die *Chemotherapie* eine schädigende Wirkung auf Spermien und Eizellen [[88]] [[91]]. Eine Standard-Chemotherapie, wie sie bei AML-Patienten eingesetzt wird (nicht *Stammzelltransplantation*), hat jedoch selten langfristige Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit. Dennoch kann es bei manchen Patienten Monate – manchmal Jahre – dauern, bis die *Keimdrüsen* der Fortpflanzungsorgane nach Abschluss der Behandlung wieder ihre normale Funktion aufnehmen.

Im Allgemeinen sind die *Keimzellen* von Jungen gefährdeter als die von Mädchen. Dies hängt damit zusammen, dass bei Mädchen bereits bei Geburt alle Eizellen vorhanden sind und sich nicht mehr teilen, während bei Jungen die Spermien mit Eintritt der *Pubertät* ständig neu produziert werden und dadurch empfindlicher auf äußere Einflüsse reagieren.

Eine *Bestrahlung* des Schädels kann durch die mögliche Beeinträchtigung der *Hormondrüsen* im Gehirn (*Hypothalamus*, *Hypophyse*) die Fruchtbarkeit ebenfalls beeinträchtigen. Denn diese Hormondrüsen schütten Geschlechtshormone aus, die die Funktion der Keimdrüsen und somit die Keimzellbildung maßgeblich regulieren [[88]] [[91]].

Erfolgt die Schädelbestrahlung bei Kindern nach Eintreten der *Pubertät*, kann zum Beispiel die Regelblutung (*Menstruation*) ausbleiben. Eine Behandlung vor oder zu Beginn der Pubertät kann unter anderem zu einer verzögerten oder ausbleibenden Geschlechtsentwicklung führen. Die behandelnden Ärzte achten in diesen Fällen im Rahmen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen besonders auf den rechtzeitigen und ungestörten Eintritt der Geschlechtsreife, um die betroffenen Kinder bei Bedarf mit Hormonen behandeln zu können. Ausführliche Informationen zu möglichen Spätfolgen an Fortpflanzungsorganen infolge einer Krebstherapie finden Sie [hier](#).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Therapiekonzepte für eine konventionelle AML-Behandlung mit einem geringen Risiko für eine dauerhafte Gonadenschädigung verbunden sind. Prinzipiell scheinen Chemo- wie auch Strahlentherapie vor Eintritt der Pubertät weniger schädigend zu sein als nach Eintritt der Pubertät [[88]] [[91]]. Letztlich lässt sich jedoch im Einzelfall keine Vorhersage treffen, ob ein Patient unfruchtbar wird oder nicht.

Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen

Prinzipiell besteht bei Jungen und Mädchen im fortpflanzungsfähigen Alter, das heißt, nach Eintritt der *Pubertät*, die Möglichkeit, Spermien beziehungsweise Eizellen zu gewinnen und einzufrieren (so genannte *Kryokonservierung*). *Keimzellen*, die auf diese Weise vor Beginn einer fruchtbarkeitsschädigenden Therapie gewonnen werden, können nach Abschluss einer Chemo- oder Strahlentherapie (beziehungsweise einer Stammzelltransplantation) im Falle eines Kinderwunsches eingesetzt werden.

Wichtige Anmerkung: Bei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie lässt (anders als bei vielen soliden Tumoren) die Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns nur in Ausnahmefällen Zeit für die Gewinnung und Kryokonservierung von Keimzellen! Möglichkeiten bieten sich eventuell vor Beginn einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation, die mit höheren Risiken einer Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung verbunden ist als eine Standardtherapie.

Allgemeine Informationen zu den möglichen Auswirkungen der Krebstherapie auf die Fruchtbarkeit und zu Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung erhalten Sie in unserer Patienteninformation „[Spätfolgen für die Fortpflanzungsorgane](#)“.

Weitere Informationen zu Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung bei Leukämiepatienten finden Sie im Informationsportal des Kompetenznetzes Leukämien () und bei [FertiPROTECT](#), dem Deutschen Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie. Bitte beachten Sie auch die Broschüren für Jungen und Mädchen, die auf unseren Seiten vorgestellt werden und zum Download für Sie bereitstehen.

4.3.1.3. Weitere mögliche Spätfolgen

Die nach einer konventionellen Therapie (Chemo-/Strahlentherapie) häufigsten Spätfolgen betreffen das Herz-Kreislauf-System, die Hormonfunktionen (endokrines System) und das gastrointestinale System (Verdauungssystem). Auch kann es zu Beeinträchtigungen der körperlichen und geistigen (kognitiven) Leistungsfähigkeit kommen [[82]].

- Als Spätfolge bestimmter hoch dosierter *Zytostatika* (vor allem Anthrazykline wie Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantron) können verschiedene Störungen der Herzfunktion, zum Beispiel eine Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie), resultieren [[92]]. Herzschädigungen können noch Jahre nach der Therapie auftreten. Arsentrioxid (ATO), welches bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) eingesetzt wird, kann zu Herzrhythmusstörungen führen (allerdings eher akut, das heißt, noch während der Behandlung).
- Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion ist durch hochdosiertes Cytarabin, 6-Thioguanin oder aufgrund von Infektionen möglich.
- Die Gabe von Vincristin kann das Nervengewebe schädigen (Neurotoxizität). Allerdings wird diese Substanz seit längerem nicht mehr im Rahmen der AML-Therapie eingesetzt. In seltenen Fällen kann hochdosiertes Cytarabin zu einer *Leukenzephalopathie* führen.

- Durch die Schädelbestrahlung kann gelegentlich die Produktion des *Wachstumshormons* sowie anderer *Hormone* der Hirnanhangsdrüse (*Hypophyse*) eingeschränkt sein [[88]]. Zu letzteren gehören auch Hormone, die die Funktion der Schilddrüse und die Bildung der Sexualhormone steuern. Daraus können Wachstums- und Entwicklungsstörungen resultieren (*siehe auch Abschnitt zur Fruchtbarkeit oben*).
- Eine *Bestrahlung* des Kopfes kann intellektuelle Leistungen wie Konzentration und Aufmerksamkeit, Merk- und Lernfähigkeit beeinträchtigen. Kinder, die bei der Diagnose der AML unter 5 Jahre alt waren, scheinen verstärkt betroffen zu sein. Im Alltagsleben sind jedoch die meisten Patienten in der Lage, durch individuelle Kompensationsmechanismen und gezielte Förderung eine für sie gute Lebens- und Leistungsqualität zu erreichen [[93]].

4.3.2. Spätfolgen der Stammzelltransplantation

Eine *Stammzelltransplantation* (SZT), insbesondere die *allogene Stammzelltransplantation*, ist noch immer mit erheblichen akuten Nebenwirkungen und Langzeitfolgen behaftet. Sie sind auf die *Hochdosis-Chemotherapie* (sogenannte Konditionierung) sowie auf die Stammzelltransplantation selbst zurückzuführen [[94]] [[82]] [[83]] [[95]] [[96]] [[85]].

- Durch die allogene Stammzelltransplantation kommt es bei etwa 10 % der Patienten zu einer *chronischen Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: „Graft-versus-Host-Disease“, abgekürzt: GvHD), die sich gegen verschiedene Organe und Organsysteme richten kann. Betroffen sind hauptsächlich Haut, Leber und der Magen-Darm-Trakt [[97]].
- Aufgrund der Therapie sind auch Schädigungen von Lunge, Herz, Nieren, *Nervensystem*, *Knochenmark* und Muskulatur möglich.
- Besonders gefährdet ist das *Hormonsystem* (endokrine System) des Patienten; es kann teilweise oder komplett ausfallen. Häufig tritt eine Schilddrüsenunterfunktion auf. Nicht selten sind auch Wachstumsverzögerungen (durch eine Störung der *Wachstumshormonausschüttung*) sowie eine Verzögerung der *Pubertät* (durch beeinträchtigte Bildung von Geschlechtshormonen). Aus diesem Grund ist die langfristige hormonelle Nachsorge von SZT-Patienten besonders wichtig. Sie umfasst die regelmäßige Untersuchung des Patienten und, gegebenenfalls, eine Behandlung mit entsprechenden Hormonen [[94]] [[82]].
- Die intensive Chemotherapie vor der Stammzelltransplantation führt, anders als in der Regel eine Standard-Chemotherapie, oft zu einer bleibenden Unfruchtbarkeit [[88]] [[98]]. Für Patientinnen und Patienten nach Eintritt der Pubertät besteht, wie bereits im Abschnitt „Spätfolgen nach Chemo- und Strahlentherapie“ beschrieben, unter Umständen vor Therapiebeginn die Möglichkeit, Eizellen beziehungsweise Spermien zu gewinnen und einzufrieren (sogenannte *Kryokonservierung*).

- Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine zweite bösartige *Tumorerkrankung* eintritt. Das Risiko ist bei einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie höher als bei alleiniger Chemotherapie. Auch eine chronische Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung begünstigt die Entstehung von Zweittumoren, denn sie führt zu einer anhaltenden Beeinträchtigung des *Immunsystems*. Vor allem Zweittumorerkrankungen der Haut spielen hier eine Rolle [[99]] [[100]].
- Durch die Stammzelltransplantation können sich zudem Störungen des Zucker- und Fettstoffwechsels, des Geschmackssinns sowie psychische Beeinträchtigungen einstellen.
- Je nach Behandlungsumfang und -intensität sowie der Art der Vorbehandlung kann es zu einer gewissen Einschränkung der *kognitiven* Leistungsfähigkeit kommen (zum Beispiel Konzentration, Merkfähigkeit). Auch körperliche Einbußen, beispielsweise hinsichtlich Kraft und Ausdauer, sind möglich.

Basisliteratur

Brennan BM, Shalet SM , *Endocrine late effects after bone marrow transplant British J Haematol* 2002; 118: 58-66, 12100128 [pubmed]

Klingebiel T , *Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004:83, 3769104285 [isbn]*

Leiper A , *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood British J Haemato* 2002,118:3-43, 12100125 [pubmed]

Schreiber-Gollwitzer B.M, Rauscher-Lacher, H. , *Kognitive Spätfolgen nach allogener oder autologer Stammzelltransplantation im Kindesalter WIR - Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung* 4 / 2007, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2007_4/spaetfolgen.pdf [uri]

4.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung von Spätfolgen

Die Vermeidung von Nebenwirkungen und Spätfolgen gehört mit zu den wichtigsten Zielen einer Leukämiebehandlung.

4.3.3.1. Therapiestudien

Mit den heutigen *Therapieoptimierungsstudien* wird nicht nur versucht, die Wirksamkeit der Therapie weiter zu verbessern. Ein zentrales Ziel ist auch, ohne Einbußen im Behandlungserfolg die Neben- und Nachwirkungen der Therapie stetig zu reduzieren: zum Beispiel durch die Suche nach weniger aggressiven Behandlungsmöglichkeiten (*Zytostatika* mit geringeren Nebenwirkungen) oder

durch eine Herabsetzung der Behandlungsdosis (sowohl in der *Chemotherapie* als auch in der *Strahlentherapie*).

4.3.3.2. Rückwirkende Analysen

Im Rahmen eines langfristig angelegten Forschungsprojekts zu Zweitkrebserkrankungen nach Krebs im Kindesalter sammelt das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) Mainz sämtliche Daten zu Zweittumoren und führt diese mit den entsprechenden Therapiedaten aus der Behandlung der ersten bösartigen Erkrankung zusammen [[3]] [[101]] [[27]] [[90]]. Das Ziel dieser Untersuchung ist, mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Therapieelementen (zum Beispiel bestimmten Zytostatika, Strahlendosen) und dem späteren Auftreten einer Zweitkrebserkrankung festzustellen. Die Auswertung der Daten soll zur Entwicklung nebenwirkungsärmerer Therapien beitragen.

Auch andere Arbeitsgruppen befassen sich mit der Erforschung von Spätfolgen und Lebensqualität mit dem Ziel, Erkenntnisse zur Minimierung therapiebedingter Langzeitwirkungen zu erhalten [[102]] [[91]].

4.3.3.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie

Lässt sich der Einsatz bestimmter Medikamente oder Behandlungsformen nicht vermeiden, wird durch die ständige und intensive Therapieüberwachung (mittels diagnostischer Verfahren wie *Echokardiographie*, *Elektrokardiographie* (EKG) und Laboruntersuchungen) sowie durch den Einsatz unterstützender Behandlungsmaßnahmen (*Supportivtherapie*) alles getan, um eventuell auftretende Folgeerscheinungen zu reduzieren und langfristige Schäden zu vermeiden (*siehe [Informationen zur Supportivtherapie](#)*).

4.3.3.4. Nachsorge

Darüber hinaus wird der Patient auch nach Abschluss der Therapie durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und im Rahmen spezifischer *Rehabilitationsmaßnahmen* weiter überwacht und betreut, so dass körperliche und seelische Folgeerscheinungen der Therapie schnellstmöglich entdeckt und behandelt werden können. Besonders in den ersten fünf Jahren nach Ende der Therapie finden zahlreiche Kontrolluntersuchungen zur Erfassung und Behandlung von Spätfolgen statt (*siehe auch Kapitel "Nachsorgeuntersuchungen"*) [[103]] .

5. Prognose: Wie sind die Heilungsaussichten bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie?

Bei den im Folgenden genannten Heilungsraten für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) handelt es sich um statistische Größen. Sie stellen nur für die Gesamtheit der an AML erkrankten Patienten eine wichtige und zutreffende Aussage dar. Ob der einzelne Patient geheilt werden kann oder nicht, lässt sich aus der Statistik nicht vorhersagen. Eine Leukämieerkrankung kann selbst unter günstigsten beziehungsweise ungünstigsten Voraussetzungen ganz unerwartet verlaufen.

5.1. Heilungsaussichten bei Patienten mit AML-Ersterkrankung

Die Heilungsaussichten (Prognose) von Kindern und Jugendlichen mit AML haben sich dank der großen Therapiefortschritte in den letzten vier Jahrzehnten deutlich verbessert.

Die heute eingesetzten modernen Untersuchungsmethoden und intensiven, standardisierten Kombinationschemotherapien führen dazu, dass fünf Jahre nach der Diagnosestellung etwa 75 bis 80 % der an AML erkrankten Kinder und Jugendlichen am Leben sind (5-Jahres-Überlebensraten) [[63]] [[1]] [[24]] [[3]].

Dies bedeutet allerdings auch, dass für etwa 20–25 % aller AML-Patienten eine Heilung heute noch nicht möglich ist. Der Hauptgrund liegt in der hohen Zahl der Krankheitsrückfälle (Rezidive) nach zunächst erfolgreicher Behandlung (*siehe dazu Folgekapitel*).

Die Prognose für den einzelnen Patienten hängt in erster Linie davon ab, an welchem *genetischen* Subtyp der AML er erkrankt ist und wie gut die Krankheit auf die Behandlung anspricht (*siehe auch Kapitel „Therapieplanung“*): Patienten mit günstigen Leukämiezelleigenschaften und gutem Therapieansprechen können Heilungsraten von bis zu 90 % erreichen. Bei Patienten mit ungünstigen *Prognosefaktoren* dagegen kann die Heilungschance weit unter 70 % betragen, auch wenn eine intensivierte Therapie eingesetzt wird [[1]] [[24]].

Patienten mit Ersterkrankung einer akuten Promyelozytenleukämie (APL) haben aufgrund einer geringeren Rückfallwahrscheinlichkeit eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 90 % und somit eine bessere Prognose als Patienten mit anderen AML-Subtypen [[63]].

Bei einem Teil der Patienten (etwa 10 %) spricht die Erkrankung von Anfang an nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung an, das heißt, es tritt keine *Erst-Remission* ein. Die Ärzte bezeichnen dies als Therapieversagen. Die Prognose ist in einem solchen Fall ungünstig. Im Rahmen der *Therapieoptimierungsstudien* wird versucht, die Heilungsaussichten auch für diese Patienten weiter zu verbessern [[44]] [[104]].

5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit AML-Rezidiv



Etwa 30 % der Kinder und Jugendlichen mit AML erleiden einen Krankheitsrückfall (Rezidiv) [[51]]. Die Heilungsaussichten sind generell ungünstiger als bei einer Ersterkrankung. Sie liegen für die Gesamtheit der Patienten mit AML-Rezidiv nach neueren Ergebnissen bei derzeit etwa 40 % (5-Jahres-Überleben) [[79]]. Die *Prognose* für den einzelnen Patienten hängt allerdings davon ab, zu welchem Zeitpunkt das Rezidiv auftritt und wie gut es auf die Behandlung anspricht:

Patienten mit einem späten Rezidiv, also einem Rückfall, der frühestens ein Jahr nach Abschluss der Behandlung auftritt, haben in aller Regel eine bessere Prognose als Patienten mit einem Frührezidiv. Meist, aber nicht in jedem Fall, spricht ein Spätrezidiv auch besser auf die Behandlung an als ein frühes Rezidiv. Rezidiv-Patienten, die mit einer erneuten intensiven Chemotherapie eine *Remission* erreichen und danach eine *allogene Stammzelltransplantation* erhalten, haben eine geschätzte Überlebenschance von etwa 46 % [[1]] [[51]].

Prognostisch besonders ungünstig ist es, wenn ein Patient noch während der Erstbehandlung einen Rückfall bekommt. Häufig kann dann keine zweite Remission erreicht werden, die für die Durchführung einer Stammzelltransplantation [[80]] [[51]].

Generell kann bei Rezidivpatienten aber versucht werden, mit einer erneuten Chemotherapie (Rezidivtherapie) oder neuen Substanzen und anschließender Stammzelltransplantation eine Heilung zu erzielen. Im Rahmen der derzeitigen Therapieoptimierungsstudien sowie zukünftiger klinischer Studien sollen die Heilungsaussichten auch für Kinder mit einem AML-Rezidiv weiter verbessert werden.

Basisliteratur

Creutzig U, *Relapsed acute myeloid leukemia*. In: Pui C-H, ed. *Childhood Leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012:421-428. [isbn]

Rasche M, Zimmermann M, Steidel E, Alonzo T, Aplenc R, Bourquin JP, Boztug H, Cooper T, Gamis AS, Gerbing RB, Janotova I, Klusmann JH, Lehnbecher T, Mühlegger N, Neuhoff NV, Niktoreh N, Sramkova L, Stary J, Waack K, Walter C, Creutzig U, Dworzak M, Kaspers G, Kolb EA, Reinhardt D, *Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG*. *Cancers* 2021 May 12;13(10), 34066095 [pubmed]

Literaturverzeichnis

- [1] Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D „, Akute myeloische Leukämie (AML) im Kindes- und Jugendalter“ *Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF*, https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-031I_S1_Akute-myeloische-Leukaemie%E2%80%9393AML%E2%80%9393Kinder-Jugendliche_2019-09-abgelaufen.pdf [uri]
- [2] Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, Bourquin JP, Dworzak M, Klingebiel T, Lehrnbecher T, Creutzig U, Klusmann JH, Reinhardt D „, Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012.“ *Leukemia* 2018 Oct;32(10):2167-2177, 29550834 [pubmed]
- [3] Ronckers CM, Spix C, Grabow D, Erdmann F. „, German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2022 (1980-2021)“ *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2025, https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkr/pdf/jb/jb2022/JB_2022_final.pdf [uri]
- [4] Rossig C, Juergens H, Schrappe M, Moericke A, Henze G, von Stackelberg A, Reinhardt D, Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Gadner H, Mann G, Schellong G, Mauz-Koerholz C, Dirksen U, Bielack S, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Calaminus G, Kaatsch P, Creutzig U „, Effective childhood cancer treatment: The impact of large scale clinical trials in Germany and Austria“ *Pediatric blood & cancer* 2013;60(10):1574-81, 23737479 [pubmed]
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbüget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kila-djian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A „, International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data.“ *Blood* 2022 Sep 15;140(11):1200-1228, 35767897 [pubmed]
- [6] Creutzig U, Dworzak M, von Neuhoff N, Rasche M, Reinhardt D „, [Acute Promyelocytic Leukemia: New treatment strategies with ATRA and ATO - AML-BFM-Recommendations]“ *Klinische Pädiatrie* 2018 Oct;230(6):299-304, 30399642 [pubmed]
- [7] Klein G, Michaelis J, Spix C, Wibbing R, Eggers G, Ritter J, Kaatsch P „, Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer“ *Eur J Cancer* 2003;39:808-817, 12651207 [pubmed]



- [8] Pan Y, Yang H, Shao J, Qiang X, Wang Q „, Second primary cancers following hematologic malignancies: Epidemiology, pathobiology and clinical management.“ *Human vaccines & immunotherapeutics* 2026 Dec;22(1):2654318, 41956548 [pubmed]
- [9] Sendker S, Schneider M, Antoniou E, Neumann D, Niktoreh N, Dirksen U, von Neuhoff N, Creutzig U, Reinhardt D, Waack K „, Improved outcomes and treatment guidance in pediatric therapy-related AML: AML-BFM study group recommendations.“ *Blood advances* 2025;9(11):2831-2841, 39969195 [pubmed]
- [10] Creutzig U, Reinhardt D „, Akute myeloische Leukämien, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ *Springer-Verlag GmbH Deutschland* 2018, 3540037020 [isbn]
- [11] Creutzig U, Reinhardt D „, Akute myeloische Leukämien“ *In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006: 690-714., 3540037020 [isbn]
- [12] Stanulla M, Kratz C „, Genetische Prädispositionen für Krebserkrankungen, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.):“ *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* 2018, 2. Aufl.: 169-174, 3540037020 [isbn]
- [13] Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, Debatin KM, Deubzer H, Dirksen U, Eckert C, Eggert A, Erlacher M, Fleischhack G, Frühwald MC, Gnekow A, Goehring G, Graf N, Hanenberg H, Hauer J, Hero B, Hettmer S, von Hoff K, Horstmann M, Hoyer J, Illig T, Kaatsch P, Kappler R, Kerl K, Klingebiel T, Kontny U, Kordes U, Körholz D, Koscielniak E, Kramm CM, Kühlen M, Kulozik AE, Lamottke B, Leuschner I, Lohmann DR, Meinhardt A, Metzler M, Meyer LH, Moser O, Nathrath M, Niemeyer CM, Nustede R, Pajtler KW, Paret C, Rasche M, Reinhardt D, Rieß O, Russo A, Rutkowski S, Schlegelberger B, Schneider D, Schneppenheim R, Schrappe M, Schroeder C, von Schweinitz D, Simon T, Sparber-Sauer M, Spix C, Stanulla M, Steinemann D, Strahm B, Temming P, Thomas K, von Bueren AO, Vorwerk P, Witt O, Wlodarski M, Wössmann W, Zenker M, Zimmermann S, Pfister SM, Kratz CP „, Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology.“ *American journal of medical genetics. Part A* 2017;173(4):1017-1037, 28168833 [pubmed]
- [14] Creutzig U, Baumann M „, Spontaneous remission in neonates with Down's syndrome and acute myelogenous leukemia - transient myeloproliferative disease“ *Onkologie* 1998;21:184-188
- [15] Hasle H „, Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome.“ *The Lancet. Oncology* 2001 Jul;2(7):429-36, 11905737 [pubmed]
- [16] Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, Pekrun A, Macakova-Reinhardt K, Reinhardt D „, Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down's syndrome.“ *Blood* 2008 ;111(6):2991-8, 18182574 [pubmed]

- [17] Xavier AC, Ge Y, Taub JW „, Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology.“ *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2009 Sep;11(5):371-80, 19710397 [pubmed]
- [18] Zwaan CM, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P „, Acute leukemias in children with Down syndrome.“ *Hematology/oncology clinics of North America* 2010 ;24(1):19-34, 20113894 [pubmed]
- [19] Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A „, GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome.“ *Blood* 2003 Jun 1;101(11):4301-4, 12586620 [pubmed]
- [20] Reinhardt D, Reinhardt K, Neuhoﬀ C, Sander A, Klusmann JH, Pekrun A, Sauerbrey A, von Stackelberg A, Rössig C, Creutzig U, Kolenova A „, [GATA1-Mutation Associated Leukemia in Children with Trisomy 21 Mosaic].“ *Klinische Padiatrie* 2012 Apr;224(3):153-5, 22513796 [pubmed]
- [21] Ogawa S „, Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia.“ *Blood* 2016 Jul 21;128(3):337-47, 27121470 [pubmed]
- [22] Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P, McCormick F „, Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders“ *N Engl J Med* 1994; 330:597-601, 8302341 [pubmed]
- [23] Pedersen-Bjerggaard J, Christiansen DH, Andersen MK, Skovby F „, Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities“ *Leukemia* 2002 ;16(11):2177-84, 12399959 [pubmed]
- [24] Reinhardt D, Von Neuhoﬀ C, Sander A, Creutzig U „, [Genetic Prognostic Factors in Childhood Acute Myeloid Leukemia]“ *Klinische Padiatrie* 2012;224(6):372-6, 22821298 [pubmed]
- [25] Shimizu Y, Schull WJ, Kato H „, Cancer risk among atomic bomb survivors: the RERF Life Span Study. Radiation Effects Research Foundation“ *JAMA* 1990;264:601-604, 2366300 [pubmed]
- [26] Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, Berthold F, Janka-Schaub G, Mergenthaler A, Michaelis J, Blettner M „, Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany.“ *Cancer causes & control* 2009; 20:965-80, 19263232 [pubmed]
- [27] Kaatsch P, Debling D, Blettner M, Spix C „, Second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany - results from the long-term follow-up of the German Childhood Cancer Registry.“ *Strahlentherapie und Onkologie* 2009 ;185 Suppl 2:8-10, 19685026 [pubmed]
- [28] Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J „, An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants“ *Cancer Causes Control* 1998;9:529-533, 9934718 [pubmed]

- [29] Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M „, Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants.“ *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2008;122(4):721-6, 18067131 [pubmed]
- [30] Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M „, Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003.“ *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008 ;44(2):275-84, 18082395 [pubmed]
- [31] Schüz J, Ahlbom A „, Exposure to electromagnetic fields and the risk of childhood leukaemia: a review.“ *Radiation protection dosimetry* 2008;132(2):202-11, 18927133 [pubmed]
- [32] Schüz J „, Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: update of the epidemiological evidence.“ *Progress in biophysics and molecular biology* 2011 Dec;107(3):339-42, 21946043 [pubmed]
- [33] Schüz J, Grell K, Kinsey S, Linet MS, Link MP, Mezei G, Pollock BH, Roman E, Zhang Y, McBride ML, Johansen C, Spix C, Hagihara J, Saito AM, Simpson J, Robison LL, Dockerty JD, Feychting M, Kheifets L, Frederiksen K „, Extremely low-frequency magnetic fields and survival from childhood acute lymphoblastic leukemia: an international follow-up study.“ *Blood cancer journal* 2012 Dec 21;2:e98, 23262804 [pubmed]
- [34] Bird MG, Greim H, Snyder R, Rice JM „, International symposium: Recent advances in benzene toxicity.“ *Chemico-biological interactions* 2005 May 30;153-154:1-5, 15935795 [pubmed]
- [35] Bailey HD, Fritschi L, Metayer C, Infante-Rivard C, Magnani C, Petridou E, Roman E, Spector LG, Kaatsch P, Clavel J, Milne E, Dockerty JD, Glass DC, Lightfoot T, Miligi L, Rudant J, Baka M, Rondelli R, Amigou A, Simpson J, Kang AY, Moschovi M, Schüz J „, Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium.“ *Cancer causes & control : CCC* 2014 Oct;25(10):1351-67, 25088805 [pubmed]
- [36] Bhatia S, Neglia JP „, Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia.“ *Journal of pediatric hematology/oncology* 1995 May;17(2):94-100, 7749772 [pubmed]
- [37] Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J „, Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides“ *Am J Epidemiol* 2000;151:639-646, 10752791 [pubmed]
- [38] Schüz J, Erdmann F „, Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview.“ *Archives of medical research* 2016 Nov;47(8):607-614, 28476188 [pubmed]
- [39] Schuz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J „, Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts, and fumes“ *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:835-838, 10952101 [pubmed]
- [40] Sasco AJ, Vainio H „, From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action“ *Hum Exp Toxicol* 1999;18:192-201, 10333301 [pubmed]

- [41] Karalexi MA, Dessypris N, Thomopoulos TP, Ntouvelis E, Kantzanou M, Diamantaras AA, Moschovi M, Baka M, Hatzipantelis E, Kourti M, Polychronopoulou S, Stiakaki E, Mora AM, Wunsch-Filho V, Infante-Rivard C, Loutradis D, Petridou ET „, Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: a systematic review and meta-analysis.“ *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2017 Sep;26(5):433-441, 28379884 [pubmed]
- [42] Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, Hammond GD „, Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group)“ *Cancer* 1989; 63:1904-1911, 2649219 [pubmed]
- [43] Henze G „, Leukämien, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.“ *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:293-327, 3769104285 [isbn]
- [44] Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D, AML Committee of the International BFM Study Group „, Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel“ *Blood* 2012;120(16):3187-205, 22879540 [pubmed]
- [45] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C „, Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia“ *Annals Internal Medicine* 1985; 103:626-629, 3862359 [pubmed]
- [46] von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, Zimmermann M, Bradtke J, Betts DR, Zemanova Z, Stary J, Bourquin JP, Haas OA, Dworzak MN, Creutzig U „, Prognostic Impact of Specific Chromosomal Aberrations in a Large Group of Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated Uniformly According to Trial AML-BFM 98“ *Journal of clinical oncology* 2010; 28: 2682-9, 20439630 [pubmed]
- [47] Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A „, The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.“ *Leukemia* 2022 Jul;36(7):1703-1719, 35732831 [pubmed]
- [48] Manola KN „, Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia“ *European journal of haematology* 2009; 83: 391-405, 19563518 [pubmed]



- [49] Lion TH, Kovar H „, Tumorgenetik, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen“ *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:10-63, 3769104285 [isbn]
- [50] Rasche M,von Neuhoff C,Dworzak M,Bourquin JP,Bradtke J,Göhring G,Escherich G,Fleischhack G,Graf N,Gruhn B,Haas OA,Klingebiel T,Kremens B,Lehrnbecher T,von Stackelberg A,Tchinda J,Zemanova Z,Thiede C,von Neuhoff N,Zimmermann M,Creutzig U,Reinhardt D „, Genotype-outcome correlations in pediatric AML: the impact of a monosomal karyotype in trial AML-BFM 2004.“ *Leukemia* 2017 Dec;31(12):2807-2814, 28443606 [pubmed]
- [51] Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, von Neuhoff C, Reinhardt D, Kaspers GJ, Creutzig U „, Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials“ *Leukemia* 2010, 20535146 [pubmed]
- [52] Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ, et al „, Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia“ *J Clin Oncol* 1990;8:813, 2185339 [pubmed]
- [53] Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Havers W, Reiter A, Kluba U, Niggli F, Gadner H „, Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone“ *J Clin Oncol* 2001;19:2705-2713, 11352963 [pubmed]
- [54] Pollard JA, Furutani E, Liu S, Esrick E, Cohen LE, Bledsoe J, Liu CW, Lu K, de Haro MJR, Surrallés J, Malsch M, Kuniholm A, Galvin A, Armant M, Kim AS, Ballotti K, Moreau L, Zhou Y, Babushok D, Boulad F, Carroll C, Hartung H, Hont A, Nakano T, Olson T, Sze SG, Thompson AA, Wlodarski MW, Gu X, Libermann TA, D'Andrea A, Grompe M, Weller E, Shimamura A „, Metformin for treatment of cytopenias in children and young adults with Fanconi anemia.“ *Blood advances* 2022;6(12):3803-3811, 35500223 [pubmed]
- [55] Klusmann JH,Reinhardt D,Zimmermann M,Kremens B,Vormoor J,Dworzak M,Creutzig U,Klingebiel T „, The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study.“ *Haematologica* 2012 Jan;97(1):21-9, 21933851 [pubmed]
- [56] Sauer MG, Lang PJ, Albert MH, Bader P, Eyrich M, Gruhn B, Klingebiel T, Mauz-Körholz C, Meisel R, Müller I, Niemeyer CM, Peters C, Burkhardt B, Reinhardt D, Sedlacek P, Strahm B, Woessmann W, Handgretinger R, Zimmermann M, Borkhardt A „, Equal outcomes after human leukocyte antigen-matched unrelated versus sibling donor transplants-Results of the AML SCT-BFM 2007 trial and consecutive 'real-world routine'.“ *British journal of haematology* 2026;, 41502109 [pubmed]
- [57] Creutzig U,Reinhardt D,Diekamp S,Dworzak M,Stary J,Zimmermann M „, AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity.“ *Leukemia* 2005 ;19(8):1355-60, 15920490 [pubmed]

- [58] Creutzig U, Ritter J, Ludwig W, Niemeyer C, Reinisch I, Stollmann-Gibbels B, Zimmermann M, Harbott J „, Acute myeloid leukemia in children with Down syndrome“ *Klin Padiatr* 1995;207:136-144, 7564143 [pubmed]
- [59] Hassler A, Bochennek K, Gilfert J, Perner C, Schöning S, Creutzig U, Reinhardt D, Lehrnbecher T „, Infectious Complications in Children With Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: Analysis of the Prospective Multicenter Trial AML-BFM 2004“ *Pediatr Blood Cancer* 2016; [Epub ahead of print], 26814618 [pubmed]
- [60] Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, Scheffers L, Hasle H, Zwaan CM, Reinhardt D, Klusmann JH „, Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial“ *Blood* 2017 Jun 22;129(25):3314-3321, 28400376 [pubmed]
- [61] Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, Sorrell AD, Lacayo NJ, Mast K, Head D, Raimondi S, Hirsch B, Ge Y, Gerbing RB, Wang YC, Alonzo TA, Campana D, Coustan-Smith E, Mathew P, Gamis AS „, Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial.“ *Blood* 2017 Jun 22;129(25):3304-3313, 28389462 [pubmed]
- [62] Laszig S, Diederichs A, Salzmann-Manrique E, Schuschel K, Gonçalves-Dias J, Issa H, Miladinovic M, Rettinger E, Wehner S, Kreyenberg H, Bremm M, Hünecke S, Kerp H, Waack-Buchholz K, Thol F, Goemans BF, De Moerloose B, Boztug H, Scheidegger N, Pawińska-Wąsikowska K, Reinhardt D, Klusmann JH „, CPX-351 in Down syndrome-associated myeloid leukemia: results and prognostic factors from the phase 3 ML-DS 2018 trial.“ *Blood* 2026;147(3):229-240, 41118594 [pubmed]
- [63] Ablat O, Kutny MA, Testi AM, Feusner JH, Creutzig U, Gregory J Jr, Gibson B, Leverger G, Ribeiro RC, Smith O, Locatelli F, Kaspers G „, Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukaemia: recommendations from an international expert panel.“ *British journal of haematology* 2016;175(4):588-601, 27651168 [pubmed]
- [64] Mann G, Reinhardt D, Ritter J, Hermann J, Schmitt K, Gadner H, Creutzig U „, Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children“ *Annals Hematology* 2001;80:417-422, 11529468 [pubmed]
- [65] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, Ferrara F, Fazi P, Cicconi L, Di Bona E, Specchia G, Sica S, Divona M, Levis A, Fiedler W, Cerqui E, Breccia M, Fioritoni G, Sallih HR, Cazzola M, Melillo L, Carella AM, Brandts CH, Morra E, von Lilienfeld-Toal M, Hertenstein B, Wattad M, Lübbert M, Hänel M, Schmitz N, Link H, Kropp MG, Rambaldi A, La Nasa G, Luppi M, Ciceri F, Finizio O, Venditti A, Fabbiano F, Döhner K, Sauer M, Ganser A, Amadori S, Mandelli F, Döhner H, Ehninger G, Schlenk RF, Platzbecker U, Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, Study Alliance Leukemia „, Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia.“ *N Engl J Med* 2013;369(2):111-21, 23841729 [pubmed]

- [66] Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D, Kantarjian H „, Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia.“ *Blood* 2006 May 1;107(9):3469-73, 16373661 [pubmed]
- [67] Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, Ferrara F, Divona M, Albano F, Efficace F, Fazi P, Sborgia M, Di Bona E, Breccia M, Borlenghi E, Cairoli R, Rambaldi A, Melillo L, La Nasa G, Fiedler W, Brossart P, Hertenstein B, Salih HR, Wattad M, Lübbert M, Brandts CH, Hänel M, Röllig C, Schmitz N, Link H, Frairia C, Pogliani EM, Fozza C, D'Arco AM, Di Renzo N, Cortelezzi A, Fabbiano F, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Amadori S, Mandelli F, Ehninger G, Schlenk RF, Lo-Coco F „, Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial.“ *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017 Feb 20;35(6):605-612, 27400939 [pubmed]
- [68] Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, Faber J, Flotho C, Graf N, Kontny U, Rossig C, Schmid I, von Stackelberg A, Mueller JE, von Neuhoff C, Reinhardt D, von Neuhoff N „, First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid“ *Pediatric blood & cancer* 2017; Epub ahead of print, 28111878 [pubmed]
- [69] Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Urban C, Henze G, Kremens B, Lakomek M, Bourquin JP, Stary J, Reinhardt D „, Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses.“ *British journal of haematology* 2010;149(3):399-409, 20230404 [pubmed]
- [70] Masetti R, Muratore E, Leardini D, Baccelli F, Pession A, Prete A, Locatelli F „, Chemotherapy-free treatment for acute promyelocytic leukemia: the pediatric view of a revolutionary tale.“ *Frontiers in oncology* 2023;13:1135350, 37124521 [pubmed]
- [71] Platzbecker U, Adès L, Montesinos P, Ammatuna E, Fenaux P, Baldus C, Bernardi C, Berthon C, Bocchia M, Bonmati C, Borlenghi E, Bornhäuser M, Carp D, Chantepie S, Crea E, Divona M, Döhner H, Ehninger G, Reyner JE, Frayfer J, Diaz AG, Gil C, Guarnera L, Hamm AF, Heiblig M, Heidenreich D, Krämer AJ, Ledoux MP, Lunghi M, Mancini V, Metzeler K, Miggiano MC, Müller-Tidow C, Peterlin P, Piciocchi A, Rieger K, Röllig C, Rossi G, Miguel A Sanz 4, Serve H, Söhne M, Spiekermann K, Tavernier-Tardy E, Thiede C, Vives Polo S, Vogel W, Zappasodi P, Ziller-Walter P, Voso MT; SAL, AMCL-CG, AML-SG, OSHO, PETHEMA, HOVON and GIMEMA study groups „, Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid Combination Therapy for the Treatment of High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Results From the APOLLO Trial“ *J. Clin. Oncol.* 2025; Online ahead of print, 40825164 [pubmed]
- [72] Niktoreh N, Lerijs B, Zimmermann M, Gruhn B, Escherich G, Bourquin JP, Dworzak M, Sramkova L, Rossig C, Creutzig U, Reinhardt D, Rasche M „, Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin-Frankfurt-Münster study group.“ *Haematologica* 2019 Jan;104(1):120-127, 30093401 [pubmed]

- [73] Creutzig U, Rössig C, Dworzak M, Stary J, von Stackelberg A, Wössmann W, Zimmermann M, Reinhardt D. „, Exchange Transfusion and Leukapheresis in Pediatric Patients with AML With High Risk of Early Death by Bleeding and Leukostasis.“ *Pediatr Blood Cancer* 2015 [Epub ahead of print], 26670831 [pubmed]
- [74] Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, Graf N, Klingebiel T, Kremens B, Lehrnbecher T, von Neuhoff C, Ritter J, Sander A, Schrauder A, von Stackelberg A, Stary J, Reinhardt D. „, Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin in induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004.“ *Blood* 2013;122:37-43, 23704089 [pubmed]
- [75] Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms D, Schrappe M, Michaelis J. „, Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium“ *Cancer* 2001;92:1977-1983, 11745273 [pubmed]
- [76] Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. „, Development of a curative treatment within the AML-BFM studies“ *Klinische Padiatrie* 2013;225 Suppl 1:S79-86, 23700063 [pubmed]
- [77] Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, Jurgens H, Kabisch H, Reiter A, Riehm H, Gadner H, Schellong G. „, Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials.“ *Leukemia* 2005 ;19(12):2030-42, 16304570 [pubmed]
- [78] Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H. „, Krebserkrankungen bei Kindern. Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren“ *Deutsches Ärzteblatt* 2003;100:A842-852, <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=36271> [uri]
- [79] Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BE, Tamminga RY, Aleinikova O, Armendariz H, Dworzak M, Ha SY, Hasle H, Hovi L, Maschan A, Bertrand Y, Leverger GG, Razzouk BI, Rizzari C, Smisek P, Smith O, Stark B, Creutzig U. „, Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group“ *J Clin Oncol* 2013;31(5):599-607, 23319696 [pubmed]
- [80] Stahnke K, Boos J, Bender-Götze C, Ritter J, Zimmermann M, Creutzig U. „, Duration of first remission predicts remission rates and longterm survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia“ *Leukemia* 1998;12:1543-1538, 9766496 [pubmed]
- [81] Calaminus G, Baust K, Berger C, Byrne J, Binder H, Casagrande L, Grabow D, Grootenhuis M, Kaatsch P, Kaiser M, Kepak T, Kepáková K, Kremer LCM, Kruseova J, Luks A, Spix C, van den Berg M, van den Heuvel-Eibrink MMM, van Dulmen-den Broeder E, Kuonen R, Sommer G, Kuehni C. „, Health-Related Quality of Life in European Childhood Cancer Survivors: Protocol for a Study Within PanCareLIFE.“ *JMIR research protocols* 2021;10(1):e21851, 33492237 [pubmed]

- [82] Bhatt NS, Baassiri MJ, Liu W, Bhakta N, Chemaitilly W, Ehrhardt MJ, Inaba H, Krull K, Ness KK, Rubnitz JE, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM, Mulrooney DA „, Late outcomes in survivors of childhood acute myeloid leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study.“ *Leukemia* 2021 Jan 25; 33495497 [pubmed]
- [83] Brennan BM, Shalet SM „, Endocrine late effects after bone marrow transplant“ *British J Haematol* 2002; 118: 58-66, 12100128 [pubmed]
- [84] Creutzig U, Hiddemann W „, Late Effects after Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Childhood and Adolescence“ in Beck JD et al. (Hrsg.): *Late Treatment Effects and Cancer Survivor Care in the Young*, pp 183-188 Springer Nature Switzerland AG 2021, https://doi.org/10.1007/978-3-030-49140-6_19 [doi]
- [85] Leiper A „, Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood“ *British J Haematol* 2002; 118:3-43, 12100125 [pubmed]
- [86] Schultz KA, Chen L, Chen Z, Kawashima T, Oeffinger KC, Woods WG, Nicholson HS, Neglia JP „, Chronic Health Conditions and health-related quality of life in survivors of childhood acute myeloid leukemia (AML): A Report from the Children's Oncology Group“ *Pediatric Blood Cancer* 2014 Apr; 61(4):729-36, 24285698 [pubmed]
- [87] Schultz KA, Chen L, Kunin-Batson A, Chen Z, Woods WG, Gamis A, Kawashima T, Oeffinger KC, Nicholson HS, Neglia JP „, Health-related Quality of Life (HR-QOL) and Chronic Health Conditions in Survivors of Childhood Acute Myeloid Leukemia (AML) with Down Syndrome (DS): A Report From the Children's Oncology Group.“ *Journal of pediatric hematology/oncology* 2017 Jan;39(1):20-25, 27906794 [pubmed]
- [88] Gebauer J, Langer T et al. „, S2k-Leitlinie "Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen"“ *AWMF online* 2025, https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003l_S2k_Langzeit-Nachsorge-krebskranken-Kinder-Jugendliche%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2025-11.pdf [uri]
- [89] Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Sandlund JT, Kun LE, Bowman LC, Razzouk BI, Mathew P, Shearer P, Evans WE, Pui CH „, Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia“ *J Clin Oncol* 2000 Sep 15;18(18):3273-9, 10986060 [pubmed]
- [90] Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, Becker C, Blettner M „, Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014.“ *Deutsches Arzteblatt international* 2018 Jun 8;115(23):385-392, 29960606 [pubmed]
- [91] Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerek M, Holzhausen S, Müller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A „, Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany.“ *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013 Dec;139(12):2071-8, 24085598 [pubmed]

- [92] Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D „, Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML.“ *Pediatric blood & cancer* 2007;48(7):651-62, 17183582 [pubmed]
- [93] Reinhardt D, Hempel G, Fleischhack G, Schulz A, Boos J, Creutzig U „, Liposomal daunorubicine combined with cytarabine in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia in children“ *Klin Padiatr* 2002;214:188-194, 12165900 [pubmed]
- [94] Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, Arora M, Leisenring W, Sklar CA, Baker KS, Francisco L, Teh JB, Mills G, Wong FL, Rosenthal J, Diller LR, Hudson MM, Oeffinger KC, Forman SJ, Robison LL, Bhatia S „, Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS).“ *Blood* 2011 Aug 4;118(5):1413-20, 21652685 [pubmed]
- [95] Ebell W „, Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J:“ *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag*, 2006, 66-85, 3540037020 [isbn]
- [96] Handgretinger R, Matthes-Martin S, Lang P „, Hämatopoetische Stammzelltransplantation“ in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer-Verlag GmbH Deutschland* 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 17, 978-3-662-43685-1 [isbn]
- [97] Klingebiel T „, Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.“ *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:83, 3769104285 [isbn]
- [98] Pfitzer C, Orawa H, Balcerek M, Langer T, Dirksen U, Keslova P, Zubarovskaya N, Schuster FR, Jarisch A, Strauss G, Borgmann-Staudt A „, Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study.“ *Journal of cancer research and clinical oncology* 2015 ;141(1):135-42, 25081929 [pubmed]
- [99] Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL „, New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors.“ *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003 Apr 1;21(7):1352-8, 12663726 [pubmed]
- [100] Bomken S, Skinner R „, Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood.“ *Children (Basel, Switzerland)* 2015 Apr 21;2(2):146-73, 27417356 [pubmed]
- [101] Hennewig U, Kaatsch P, Blettner M, Spix C „, Local radiation dose and solid second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany: a nested case-control study.“ *Radiation and environmental biophysics* 2014;53(3):485-93, 24859016 [pubmed]



- [102] Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U „, Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: the influence of reported late effects on health related quality of life.“ *Klinische Padiatrie* 2007 May-Jun;219(3):152-7, 17525909 [pubmed]
- [103] Denzer C „, Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter - Evidenzbasierte Leitlinie (S3) der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften“ *AWMF online* 2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030l_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_Jugendalter_2014_03.pdf [uri]
- [104] Creutzig U „, Relapsed acute myeloid leukemia. In: Pui C-H, ed. *Childhood Leukemias*. Cambridge:“ *Cambridge University Press*; 2012:421-428. [isbn]



Glossary

akut	plötzlich auftretend, schnell verlaufend
akute myeloische Leukämie	Myeloblastenleukämie, zweithäufigste Leukämieform des Kindes- und Jugendalters
Alkylantien	künstlich hergestellte (synthetische) Substanzen, die als Zytostatika eingesetzt die Vermehrung von Krebszellen verhindern; grundsätzlich wirken Alkylantien dadurch, dass sie feste Bindungen mit der DNA und/oder bestimmten Eiweißen im Zellkern eingehen, das Erbmateriale dadurch zerstören und dessen Vervielfältigung bei der Zellteilung verhindern.
allogene Stammzelltransplantation	Übertragung von Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger; Voraussetzung für eine allogene Transplantation ist, dass die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger weitestgehend übereinstimmen. Die Stammzellen werden aus dem Blut oder Knochenmark gewonnen.
ambulant	nicht-stationäre medizinische Versorgung: Der Patient bleibt für Diagnose- und/oder Behandlungsmaßnahmen nicht über Nacht in der medizinischen Einrichtung, sondern kann am selben Tag wieder nach Hause gehen.
Anämie	Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) und/oder des Anteils der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) im Blut unter den für ein bestimmtes Alter typischen Normwert. Zeichen einer Anämie sind z.B. Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläppheitsgefühl.
Anamnese	Krankengeschichte, Entwicklung von Krankheitszeichen; im ärztlichen Anamnesegepräch mit dem Kranken werden Art, Beginn und Verlauf der (aktuellen) Beschwerden sowie eventuelle Risikofaktoren (z. B. Erbkrankheiten) erfragt.
Anthrazykline	aus bestimmten Bakterienarten gewonnene oder künstlich hergestellte Substanzen; als Zytostatika eingesetzt, verhindern sie auf verschiedene Weise die Zellteilung; sie können außerdem die Zellmembran schädigen und dadurch bewirken, dass die Zelle ab-



stirbt. Zu den Anthrazyklinen zählen z. B. Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin und Mitoxantron.

Antigen	Substanz, die von außen kommt und dem Körper fremd erscheint; sie regt das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an und kann eine allergische Reaktion auslösen.
Antikörper	Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet; die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden.
Apherese	Verfahren, mit dem aus Blut oder Blutplasma ganz gezielt bestimmte Blutbestandteile oder krankheitsverursachende Substanzen entfernt werden. Dies geschieht außerhalb des Körpers (extrakorporal) mit Hilfe einer Apheresemaschine. Das gereinigte Blut bzw. Blutplasma wird anschließend wieder in den Körper zurückgeführt.
Aplasie	beschreibt den Umstand, dass zwar die Anlage eines Gewebes oder Organes vorhanden ist, jedoch keine Entwicklung desselben erfolgt; im weiteren Sinne: fehlende Bildung neuer Zellen (z. B. Blutzellen)
aplastische Anämie	Versagen der Knochenmarksfunktion mit stark eingeschränkter Bildung bestimmter weißer Blutzellen (Granulozyten) sowie roter Blutzellen und Blutplättchen; Kennzeichen sind erhöhte Blutungs- und Infektneigung sowie Blutarmut (Anämie). Patienten mit aplastischer Anämie haben ein erhöhtes Risiko, an einer akuten myeloischen Leukämie zu erkranken. Die aplastische Anämie kann angeboren (z. B. Fanconi-Anämie) oder erworben sein.
Apoptose	programmierter Zelltod; Form des Zelltodes, der durch verschiedene Mechanismen in der Zelle durch diese selbst ausgelöst wird; dies kann auf natürliche Weise im Rahmen der Zellalterung geschehen, aber auch z. B. als Reaktion auf eine Zellschädigung (etwa durch Zytostatika, Strahlentherapie).



Austauschtransfusion	Blutübertragung (Bluttransfusion), bei der das gesamte Blut eines Patienten durch das Blut eines Spenders ersetzt wird. Eine Austauschtransfusion erfolgt, um den Empfänger von schädlichen Bestandteilen im Blut zu befreien.
autologe Stammzelltransplantation	(Rück-)Übertragung von Blutstammzellen, z. B. nach einer Chemo- oder Strahlentherapie; der Patient erhält dabei eigene Zellen zurück, die ihm zuvor aus Knochenmark oder Blut entnommen wurden (Eigenspende).
B-Lymphozyten	Unterform der Lymphozyten; entwickeln sich im Knochenmark (englisch: bone marrow) und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und die Bildung von Antikörpern verantwortlich.
Bakterien	kleinste Lebewesen, die aus einer einzigen Zelle ohne Zellkern bestehen und zahlreiche Krankheiten (bakterielle Infektionen) auslösen können; diese kann man jedoch größtenteils erfolgreich mit Antibiotika behandeln.
Bestrahlung	kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
bildgebende Verfahren	Untersuchungsmethoden, die Bilder vom Körperinneren erzeugen; hierzu zählen z. B. die Ultraschall- und Röntgenuntersuchung, die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie.
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe zwecks anschließender (v. a. mikroskopischer) Untersuchung; sie kann z. B. durch Punktion mit einer Hohlnadel, unter Anwendung spezieller Instrumente (wie Zangen, Stanzinstrumenten, Sonden) oder operativ mit dem Skalpell erfolgen.
Blasten	unreife (hier auch entartete) Vorläuferzellen der weißen Blutzellen (Leukozyten) bzw. deren Unterformen (z. B. Granulozyten, Lymphozyten)
Bloom-Syndrom	seltene erbliche Erkrankung, gekennzeichnet durch Wachstumsstörungen, Pigmentfehler, Lichtempfindlichkeit, Störungen der Fruchtbarkeit, verstärkte Infektanfälligkeit und erhöhtes Krebsrisiko (Leukämien und solide Tumoren); betroffene Patienten entwickeln bereits in den ersten zwei Lebensjahren mehrere, in der



übrigen Bevölkerung selten auftretende Tumoren. Das Bloom-Syndrom zählt daher zu den Krebsprädispositionssyndromen.

Blut-Hirn-Schranke	Schranke zwischen Blut und Zentralnervensystem (ZNS), die nur für bestimmte körpereigene und -fremde Stoffe durchlässig ist und dadurch eine aktive Kontrolle über den Stoffaustausch mit dem ZNS ermöglicht; (Sie besteht vermutlich aus speziellen Zellen in den Wänden und der Umgebung der Hirngefäße.)
Blutbild	Blutanalyse zur Bestimmung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Blutes in einer Blutprobe: Untersucht werden u. a. die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen, der Hämoglobingehalt (Hb-Wert) des Blutes und der Volumenanteil der roten Blutkörperchen am Gesamtblut (Hämatokrit). Das "große Blutbild" beinhaltet zusätzlich ein so genanntes Differentialblutbild, bei dem speziell die weißen Blutzellen genauer auf ihre Zusammensetzung (prozentuale Anteile der verschiedenen Unterformen) und ihr Aussehen überprüft werden.
Blutgerinnung	phasenweises Erstarren des flüssigen Blutes; eine intakte Blutgerinnung ist z. B. wichtig bei der Blutstillung und Wundheilung während bzw. nach Operationen. Der Vorgang der Blutgerinnung ist vom Gleichgewicht vieler verschiedener Faktoren (Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenfaktoren) abhängig. Eine herabgesetzte Blutgerinnung führt zu erhöhter Blutungsneigung und/oder verlängerter Blutungszeit (z. B. nach einer Verletzung). Eine erhöhte Blutgerinnung kann z. B. Thrombosen verursachen.
Blutgruppe	erbliche, meist stabile, auf den Zellwänden von Blut- und anderen Gewebezellen befindlichen Struktureigenschaften (Blutgruppenantigene) von Blutbestandteilen (z. B. ABNull-Blutgruppen);
Blutstammzellen	Vorläuferzellen aller Blutzellen; aus ihnen entstehen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sowie die Blutplättchen (Thrombozyten) und einige andere Zellen. Dieser Prozess wird als Blutbildung bezeichnet. Die verschiedenen Blutzellen werden im Knochenmark gebildet und von dort teilweise ins Blut ausgeschwemmt.
Bluttransfusion	Übertragung von Blut (Vollblut) oder Blutbestandteilen (z. B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger;



Broviac-Katheter	zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen eines Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt; das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.
Chemotherapie	hier: Einsatz von Medikamenten (Chemotherapeutika, Zytostatika) zur spezifischen Hemmung von Tumorzellen im Organismus;
Chromosom	Träger des Erbgutes, d. h. der genetischen Information einer Zelle; Chromosomen sind Bestandteile des Zellkerns; sie bestehen vor allem aus Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Eiweißen (Histonen). Gestalt und Zahl sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).
Chromosomen	Träger des Erbgutes, d. h. der genetischen Information einer Zelle; Chromosomen bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt und Zahl der Chromosomen sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).
chronisch	langsam sich entwickelnd, schleichend, von langer Dauer
Computertomographie	bildgebendes, röntgendiagnostisches Verfahren; es erzeugt durch die computergesteuerte Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen ein Bild. Dadurch können Schichtaufnahmen von Körperteilen (Tomogramme, Quer- oder Längsschnitte des menschlichen Körpers) hergestellt werden.
Deletion	Gen- oder Chromosomenmutation, bei der genetisches Material verlorenght; es können einzelne Nukleinbasen (Punktmutation), größere Basensequenzen oder sogar komplette Chromosomen betroffen (deletiert) sein.
Diagnostik	Methoden / Maßnahmen zur Erkennung eines Krankheitsgeschehens
Differentialblutbild	Methode zur Zählung und Unterscheidung der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) in einer Blutprobe, z. B. in einem speziell gefärbten



	Blutausstrich; ggf. kann auch die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) beurteilt werden. Da weiße Blutkörperchen (Leukozyten) ein wichtiger Teil des Immunsystems sind, ermöglichen die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Unterarten und das Aussehen der Zellen Rückschlüsse auf Krankheiten.
Differenzierung	hier: Entwicklung von unreifen Zellen / unreifem Gewebe zu reifen Strukturen mit spezialisierten Aufgaben; die Differenzierung erfolgt nach einem erblichen Bauplan.
DNA	englische Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure (DNS); sie trägt die Erbinformation und kommt in allen Lebewesen vor. Die DNA enthält die Gene, die die Information für die Herstellung der Ribonukleinsäuren (RNA) bzw. Proteine enthalten. Es handelt sich um ein großes Molekül, bestehend aus zwei zu einem Doppelstrang (Doppelhelix) verdrehten Nukleinsäureketten. Die einzelnen Ketten bestehen aus einer Abfolge von vier verschiedenen Bausteinen (Basen), deren Reihenfolge (Sequenz) den genetischen Code bestimmt.
Down-Syndrom	angeborene Erkrankung, die mit einer Fehlentwicklung von Geweben und Organen, einer individuell unterschiedlich ausgeprägten geistigen Behinderung, Minderwuchs und Fehlbildungen im Gesichtsbereich einhergeht. Patienten mit Down-Syndrom haben außerdem ein erhöhtes Risiko, an Krebs, besonders an Leukämien zu erkranken. Ursache des Down-Syndroms ist eine Chromosomenveränderung: Chromosom 21 liegt in jeder Körperzelle dreifach statt zweifach vor. Dies führt dazu, dass Gewebe und Organe langsamer wachsen, unreif bleiben, schneller altern und Fehlbildungen aufweisen.
Durchflusszytometrie	Methode zur Zählung und Charakterisierung von Zellen (v.a. Blutkörperchen) und Zellbestandteilen; die suspendierten Zellen werden in einem automatisierten Verfahren durch eine Kapillare gesaugt, wobei physikalische und chemische Eigenschaften einzeln oder in Kombination gemessen werden.
Echokardiographie	Ultraschalluntersuchung des Herzens zur Überprüfung seiner Leistungsfähigkeit (Herzfunktion); untersucht und beurteilt werden u.a. die Lage bzw. Struktur der Herzklappen und -wände, die Wanddicke des Herzmuskels, die Größe des Herzens und das ausgeworfene Blutvolumen (Pumpfunktion des Herzens).



Elektroenzephalographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Gehirnaktivität; das Elektroenzephalogramm (ebenfalls EEG abgekürzt) ist die graphische Darstellung dieser elektrischen Gehirnaktivität. Durch seine Auswertung lassen sich Hinweise auf Funktionsstörungen des Gehirns gewinnen.
Elektrokardiographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Herzaktivität
elektromagnetisch	elektromagnetische Strahlen (auch elektromagnetische Wellen) bestehen aus gekoppelten elektrischen und magnetischen Feldern; Beispiele elektromagnetischer Strahlung sind Röntgen- und Gammastrahlung sowie auch Radiowellen, Wärmestrahlung und Licht.
Embolie	teilweiser oder vollständiger Verschluss eines Blutgefäßes durch Substanzen, die mit dem Blut eingeschwemmt werden (zum Beispiel Blutgerinnsel, Luftblasen)
Enzym	Stoffe, meist Proteine, die biochemische Reaktionen einleiten, beschleunigen und in eine gewünschte Richtung ablaufen lassen (katalysieren). Enzyme sind für den Stoffwechsel aller Organismen unentbehrlich. Fast alle biochemischen Vorgänge im Organismus werden von Enzymen gesteuert (z. B. Verdauung, Proteinbiosynthese, Zellteilung). Darüber hinaus spielen sie auch bei der Reizaufnahme und -weitergabe sowie der Signalweiterleitung innerhalb von Zellen eine wichtige Rolle.
epidemiologisch	die Häufigkeit und geographische Verteilung von Krankheiten betreffend
Erythrozyten	rote Blutkörperchen, die häufigsten Zellen im Blut; sie dienen vor allem dem Sauerstoff-Transport im Organismus; Erythrozyten werden im Knochenmark gebildet (Erythropoese). Für die Bindung und den Transport des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs ist der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) im Inneren der Erythrozyten verantwortlich. Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder, aus Mangel an Hämoglobin, nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut.
Fanconi-Anämie	erbliche Blutbildungsstörung; sie ist u. a. gekennzeichnet durch eine fortschreitende Funktionsstörung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Knochenmarkin-



	suffizienz), sowie durch chronische Anämie und ein hohes Krebsrisiko (v. a. für akute myeloische Leukämien). Zu den weiteren Begleiterscheinungen gehören Skelettfehlbildungen (z.B. Kleinwuchs, Fehlbildungen der Daumen und Arme). Die Fanconi-Anämie zählt zu den Krebsprädispositionssyndromen. Auf zellulärer Ebene zeigt sich eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit; diese führt zu Chromosomenveränderungen und, damit einhergehend, zu Störungen der Zellzykluskontrolle.
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	molekularbiologische Methode zum Nachweis von Nukleinsäuren (DNA oder RNA) in einzelnen Zellen oder Geweben. Zum Einsatz kommt dabei eine künstlich hergestellte Sonde aus einer Nukleinsäure, die zur Sichtbarmachung an einen fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt ist. Die Sonde kann über Basenpaarungen an bestimmte DNA-Stellen auf den Chromosomen binden (so genannte Hybridisierung) und mit Hilfe eines Fluoreszenz-Mikroskops nachgewiesen werden.
French-American-British-Klassifikation	Einteilungssystem für die akute myeloische Leukämie, das auf strukturellen (morphologischen) und immunologischen Eigenschaften der Leukämiezellen beruht; so benannt nach einer Gruppe von Hämatologen, die diese Einteilung entwickelt haben.
G-CSF	Abk. für Granulozyten-stimulierender Faktor: gentechnologisch herstellbarer Wachstumsfaktor, der die Bildung von Granulozyten im Knochenmark fördert und schließlich zu einer Ausschwemmung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark in das Blut führt.
Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit	Flüssigkeit, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird; sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.
Gen	Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt.
genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt



Genom	Gesamtheit der genetischen Information, der Erbinformation eines Individuums; der größte Teil des Genoms liegt auf den Chromosomen, ein geringer Teil außerhalb des Zellkerns in den so genannten Mitochondrien.
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), die deutsche Fachgesellschaft für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter; in der GPOH arbeiten u. a. Ärzte, Wissenschaftler, Pflegende und Psychologen zusammen an der Erforschung, Diagnose, Behandlung und Nachsorge von bösartigen Erkrankungen und Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen.
Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; Granulozyten sind auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt. Die Granulozyten machen ca. 60 – 70 % der Leukozyten im Blut aus. Aufgrund ihrer unterschiedlich anfärbbaren Körnchen (Granula) und ihrer unterschiedlichen Aufgaben werden sie in drei Unterformen eingeteilt: neutrophile (90%), eosinophile (2 – 4 %) und basophile Granulozyten (bis 1 %). Die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile) spielen die wichtigste Rolle bei der Infektabwehr.
Gray	Maßeinheit für die Energiedosis, die durch ionisierende Strahlung (z. B. im Rahmen einer Strahlentherapie) verursacht und durch eine bestimmte Masse (Kilogramm Körpergewicht) aufgenommen („absorbiert“) wird
Hämatokrit	Anteil aller zellulären Bestandteile am Volumen des Blutes; der Hämatokrit hängt vor allem von der Konzentration der roten Blutzellen (Erythrozyten) ab. Da diese etwa 99 % der Zellbestandteile des Blutes ausmachen, erlaubt die Bestimmung des Hämatokrit-Wertes vor allem Rückschlüsse auf den Anteil der Erythrozyten im Blut.
Hämoglobin	roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten); er besteht aus einem eisenhaltigen Protein und ist für den Sauerstofftransport im Organismus verantwortlich.
haploidentische Stammzelltransplantation	spezielle Form der allogenen Stammzelltransplantation, bei der die Hälfte der Zelloberflächenmerkmale (HLA-Merkmale) über-



	einstimmen; als haploidente Spender kommen in der Regel die Eltern des Patienten in Frage. Da sämtliche Erbmerkmale - also auch die HLA-Gewebsantigene - zu gleichen Teilen von Vater und Mutter stammen, kann der Patient (hier: das Kind oder der Jugendliche) jeweils nur in der Hälfte seiner Gene mit seinem Vater oder seiner Mutter übereinstimmen. Man spricht deswegen von haplo- (=halb) ident.
Harnsäure	Endprodukt des Purinstoffwechsels (im Rahmen des Nukleinsäureabbaus); wird größtenteils über die Niere ausgeschieden;
Hickman-Katheter	zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt. Das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.
Hirnhäute	Bindegewebsschichten, die das Gehirn schützend umhüllen; an die drei Hirnhäute schließt sich nach außen der Schädelknochen an. Im Bereich des Rückenmarks gehen die Hirnhäute in die ebenfalls dreischichtige Rückenmarkshaut über, die den Rest des Zentralnervensystems umgibt.
HLA	HLA: Abkürzung für (englisch) human leukocyte antigen (menschliches Leukozytenantigen) HLA sind Eiweißstrukturen (Antigene) auf der Oberfläche der meisten Körperzellen, die von T-Lymphozyten, einer Unterart der weißen Blutzellen, erkannt werden. Sie dienen dem Immunsystem u.a. zur Unterscheidung zwischen „körpereigenen“ und „körperfremden“ Strukturen/Substanzen.
Hochdosis-Chemotherapie	Einsatz einer besonders hohen Dosis zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika); bei einer Krebserkrankung zielt sie darauf ab, sämtliche bösartigen Zellen zu vernichten. Da dabei auch das blutbildende System im Knochenmark zerstört wird, müssen im Anschluss eigene oder fremde Blutstammzellen übertragen werden (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation).
Hodgkin-Lymphom	bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems; gehört zu den malignen Lymphomen und macht etwa 5% der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.



Hormon	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone).
Hyperleukozytose	ausgeprägte Leukozytose, d. h. stark erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukozyten) im Blut im Vergleich zur altersentsprechenden Norm (über 100.000 gegenüber normalerweise 5.000 bis 8.000 Leukozyten pro Mikroliter Blut)
Hypophyse	Hormondrüse im Schädelinnern; sie spielt gemeinsam mit dem Hypothalamus eine zentrale Rolle bei der Regulation des Hormonsystems im Körper. Die Hypophysenhormone regen die Produktion und Ausschüttung von Hormonen in den verschiedenen Hormondrüsen des Körpers (wie Schilddrüse, Brustdrüsen, Eierstöcke, Hoden) an. Sie steuern dabei z. B. das Längenwachstum vor der Pubertät, fördern das Wachstum der inneren Organe und die Entwicklung der Keimzellen in den Eierstöcken bzw. Hoden und haben Einfluss auf den Stoffwechsel.
Hypothalamus	Teil des Zwischenhirns und oberstes Steuerungsorgan des Hormonsystems; Der Hypothalamus steuert zahlreiche vegetative Körperfunktionen (z. B. Blutdruck und Herzfrequenz) und ist das übergeordnete Zentrum der Homöostase. Er kontrolliert u. a. den Wach-Schlaf-Rhythmus, Hunger und Durst, Körpertemperatur sowie den Sexualtrieb und verarbeitet Schmerz- und Temperaturempfinden. Zudem steuert er die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und regt sie zur Hormonausschüttung an.
Immunabwehr	Fähigkeit des Körpers, Krankheitserreger und andere, dem eigenen Organismus fremde Substanzen (Antigene) durch das Immunsystem mit Hilfe spezifischer Antikörper sowie bestimmter Abwehrzellen (z. B. zytotoxischer T-Lymphozyten) abzuwehren
Immundefekt	angeborene oder erworbene Störung des Immunsystems, die eine Schwächung der körpereigenen Immunantwort zur Folge hat; dies führt dazu, dass Krankheitserreger und folglich Infekte nicht ausreichend oder adäquat abgewehrt werden können.
immunologisch	Struktur und Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystem) betreffend; beinhaltet die Erkennungs- und Abwehrmechanismen eines Organismus für körperfremde und körpereigene Substanzen und Gewebe



Immunphänotypisierung	diagnostische Untersuchungsmethode, bei der mit Hilfe verschiedener Spezialverfahren und unter Verwendung monoklonaler Antikörper nach bestimmten Eiweißen (Antigenen) auf der Oberfläche von Zellen gesucht wird; das am häufigsten angewandte Verfahren zum Nachweis der einzelnen Antigene ist die Durchflussszytometrie.
Immunsuppressiva	Medikamente zur Unterdrückung der körpereigenen Immunabwehr
Immunsystem	körpereigenes System zur Erhaltung des gesunden Organismus durch Abwehr körperfremder Substanzen und Vernichtung anomaler Körperzellen (z. B. Krebszellen); das Immunsystem hat die Fähigkeit, zwischen selbst und fremd bzw. gefährlich und harmlos zu unterscheiden; beteiligt sind hauptsächlich die Organe des lymphatischen Systems sowie im ganzen Körper verteilte Zellen (z. B. Leukozyten) und Moleküle (z. B. Immunglobuline).
Indikation	Grund für die Anwendung bestimmter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die für den jeweiligen Krankheitsfall hinreichend gerechtfertigt sind und für die grundsätzlich Aufklärungspflicht besteht.
Infektion	Eindringen kleinster Organismen (z. B. Bakterien, Viren, Pilze) in den Körper und anschließende Vermehrung in diesem. Je nach Eigenschaften der Mikroorganismen und der Abwehrlage des Infizierten kann es nach Infektionen zu verschiedenen Infektionskrankheiten kommen.
Infusion	Einbringen von Flüssigkeiten in den Körper, meist über einen längeren Zeitraum und über einen zentralen Venenkatheter; eine Infusion erfolgt z. B. zur Zufuhr von Wasser, Elektrolyten, Eiweißen und/oder Medikamenten im Rahmen einer intensiven Behandlung.
intensitätsmodulierte Radiotherapie	moderne Bestrahlungstechnik, die durch eine hochpräzise Verteilung der Strahlendosis im Tumorbereich das umgebende gesunde Gewebe maximal vor Strahlenbelastung schützt; die Intensität der Strahlendosis kann dabei innerhalb des Bestrahlungsfeldes punktgenau und somit exakt an die zu bestrahlende Region angepasst werden; dies ermöglicht ggf. auch den Einsatz einer höheren Strahlendosis.



intrathekal	"in den Nervenwasserkanal (Liquorraum) hinein oder innerhalb des Nervenwasserkanals", der die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) enthält
intrathekale Chemotherapie	Verabreichung von zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika) in den Nervenwasserkanal (Liquorraum), der die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit enthält.
intravenös	bedeutet in eine Vene hinein oder in einer Vene; hier: z. B. Verabreichung eines Medikaments oder einer Flüssigkeit / Suspension in die Vene durch eine Injektion, Infusion oder Transfusion;
Inversion	Chromosomenveränderung, die durch einen Austausch von Genabschnitten auf diesem Chromosom zustandekommt; ein Abschnitt des Chromosoms ist dabei um 180° gedreht (invertiert). Eine Inversion findet statt, wenn ein Chromosom an zwei Stellen bricht (DNA-Doppelstrangbruch) und wieder zusammengefügt wird, der Abschnitt zwischen den beiden Bruchstellen dabei aber umgekehrt eingebaut wird. Die Folge davon ist, dass auch die Reihenfolge der Gene auf dem Chromosomenabschnitt umgedreht wird.
Keimdrüsen	Drüsen, die die männlichen und weiblichen Keimzellen hervorbringen (Eierstöcke bei der Frau, Hoden beim Mann)
Keimzellen	reife Zellen, die zur geschlechtlichen Befruchtung fähig sind (Eizellen bei der Frau, Spermazellen beim Mann)
Knochenmark	Ort der Blutbildung; schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (z. B. Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt. Im Knochenmark entwickeln sich aus Blutvorläuferzellen (Blutstammzellen) alle Formen von Blutzellen.
Knochenmarkaplasie	Zustand eines funktionsunfähigen Knochenmarks, das keine Blutzellen bilden kann. Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie-Phase“ (Zelltief) bezeichnet. Der Mangel an roten Blutzellen und Blutplättchen kann durch Bluttransfusionen ausgeglichen werden; der Mangel an weißen Blutzellen, den Zellen des Immunsystems, lässt sich hingegen nicht so einfach beheben. Die Aplasie-Phase ist daher durch eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr gekennzeichnet.



Knochenmarkpunktion	Entnahme von Knochenmarkgewebe zur Untersuchung der Zellen; bei der Punktion werden mit Hilfe einer dünnen Hohlnadel wenige Milliliter flüssiges Knochenmark aus Beckenknochen oder Brustbein in eine Spritze gezogen. Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (Sedierung). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze Narkose zweckmäßig sein.
Knochenmarkstanzbiopsie	Entnahme von Knochenmarkgewebe zwecks Untersuchung der Zellen; dabei wird mit Hilfe einer speziellen, etwas dickeren Hohlnadel ein etwa 2 cm langer Gewebezylinder aus dem Knochen gestanzt. Die Untersuchung erfolgt immer in Narkose. Eine Knochenmarkstanzbiopsie kann ergänzend oder an Stelle einer Knochenmarkpunktion erforderlich sein, wenn mit dieser nicht ausreichend Gewebe für eine verlässliche Untersuchung gewonnen werden kann. Die Knochenmarkstanze erfolgt i. d. R. wie die Knochenmarkpunktion aus dem hinteren Beckenkammknochen. Dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochen-schicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann.
kognitiv	Mit diesem Begriff bezeichnet man die im Gehirn ablaufenden Informationsverarbeitungsprozesse. Kognitive Prozesse sind alle Denk-, Gedächtnis-, Entscheidungs- und Erkenntnisprozesse. Zu den kognitiven Funktionen gehören zum Beispiel Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit, Handlungsplanung, Urteilsfähigkeit, Problemlösung und Kommunikation.
körperliche Untersuchung	wichtiger Bestandteil diagnostischer Untersuchungen; beinhaltet u. a. das Abtasten und Abhören bestimmter Körperorgane sowie das Testen von Reflexen, um Hinweise auf die Art bzw. den Verlauf einer Erkrankung zu erhalten.
Kostmann-Syndrom	angeborene Störung der Knochenmarksfunktion, die mit akuten, lebensbedrohlichen Infektionen einhergeht; außerdem besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML) zu erkranken. Das Kostmann-Syndrom zählt daher auch zu den Krebsprädispositionssyndromen (KPS).



Kryokonservierung	Gefrierkonservierung von Zellen/Gewebe in flüssigem Stickstoff bei -196°C
kurativ	auf Heilung ausgerichtet, heilend
Leukämie	bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen (mit ca. 33%); je nach Herkunft der bösartigen Zellen unterscheidet man lymphoblastische und myeloische Leukämien. Abhängig vom Krankheitsverlauf (schnell oder langsam) werden akute und chronische Leukämien unterschieden.
Leukapherese	spezielles Verfahren zur Abtrennung von weißen Blutzellen (Leukozyten) aus dem Blutkreislauf; im Prinzip handelt es sich dabei um eine Art Blutwäsche, bei der das Körperblut angezapft und durch ein Filtersystem geleitet wird.
Leukenzephalopathie	krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz, die bei einer Vielzahl von Erkrankungen vorkommen kann. Die Krankheit kann sich durch ein Apathiesyndrom äußern (je nach Alter zum Beispiel charakterisiert durch verminderte Reaktionsgeschwindigkeit, träge Reflexe, Antriebsmangel, Verlangsamung der geistigen Prozesse). In ungünstigen Fällen kann sie mit Intelligenzdefekten und dem Risiko einer Demenzentwicklung einhergehen.
Leukopenie	Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm
Leukostase	Festkleben weißer Blutzellen (Leukozyten) an der Wand von Blutgefäßen, die zu kleinen Blutgerinnseln (Mikrothromben) und einer Embolie führen können. Eine Leukostase tritt meist im Zusammenhang mit einer sehr hohen Leukozytenzahl im Blut auf (so genannte Leukozytose). Ursache ist oft eine Leukämie.
Leukozyten	weiße Blutkörperchen; sie dienen, als Zellen des Immunsystems, der Abwehr von Krankheitserregern und der Bekämpfung von Infektionen. Außerdem beseitigen sie die durch den Zerfall von Körperzellen anfallenden Zelltrümmer. Zu den Leukozyten gehören die Granulozyten (mit 60 – 70 %), die Lymphozyten (20 – 30 %) und die Monozyten (2 – 6 %). Leukozyten werden hauptsächlich im Knochenmark gebildet. Dieser Vorgang wird Leukopoese genannt.



Leukozytopenie	Verminderung der weißen Blutkörperchen im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm
Leukozytose	erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut (im Vergleich zur altersentsprechenden Norm)
Li-Fraumeni-Syndrom	Krebsprädispositionssyndrom, gekennzeichnet durch das vermehrte Auftreten verschiedener solider Tumoren innerhalb einer Familie; im Kindes- und Jugendalter werden am häufigsten Tumoren der Nebennieren sowie Weichteilsarkome, Leukämien und ZNS-Tumoren beobachtet, im Erwachsenenalter vor allem Knochentumoren (Osteosarkome), Brustkrebs und Lungentumoren. Meist liegt eine Veränderung (Mutation) des so genannten Tumorsuppressorgens TP-53 (Protein p53) vor.
Liquor	Flüssigkeit; das Wort wird meist für die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit benutzt, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird. Sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.
Lumbalpunktion	Einstich in den Wirbelkanal im Bereich der Lendenwirbelsäule, z. B. zur Entnahme von Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) oder zwecks Verabreichung von Medikamenten (so genannte intrathekale Behandlung); bei einer Krebserkrankung kann eine Entnahme und Untersuchung von Liquor dem Nachweis bösartiger Zellen dienen; bei erhöhtem Hirndruck aufgrund eines ZNS-Tumors dient die Liquorentnahme ggf. auch einer Druckentlastung.
lymphatisches System	Sammelbegriff für Lymphgefäße, Lymphgefäßstämme, Lymphknoten, lymphatische Gewebe (Lymphozyten in Bindegewebe, Schleimhäuten, Drüsen) und lymphatische Organe (Milz, Rachenmandeln, Knochenmark, Thymusdrüse)
Lymphknoten	kleine linsen- bis bohnenförmige Organe, die zum körpereigenen Abwehrsystem gehören und sich an vielen Stellen des Körpers befinden; sie dienen als Filterstationen für das Gewebewasser (Lymphe) einer Körperregion und enthalten Zellen des Immunsystems.
Lymphoblasten	unreife (hier auch entartete) Vorläuferzellen der Lymphozyten



Lymphom	Sammelbegriff für Lymphknotenvergrößerungen unterschiedlicher Ursachen
Lymphozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die für die körpereigene Abwehr, insbesondere die Abwehr von Viren, zuständig sind; es gibt B- und T-Lymphozyten. Sie werden im Knochenmark gebildet, reifen aber z. T. erst im lymphatischen Gewebe (z. B. Lymphknoten, Milz, Thymusdrüse) zu voller Funktionsfähigkeit heran. Über die Lymphbahnen gelangen sie schließlich ins Blut, wo sie ihre jeweiligen Aufgaben übernehmen.
Magnetresonanztomographie	bildgebendes Verfahren; sehr genaue, strahlenfreie Untersuchungsmethode zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers; mit Hilfe magnetischer Felder werden Schnittbilder des Körpers erzeugt, die meist eine sehr gute Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen ermöglichen.
Mediastinum	mittlerer, zwischen den beiden Lungen gelegener Abschnitt des Brustraums
Menstruation	monatliche Regelblutung bei einem Mädchen / einer Frau; sie tritt erstmalig in der Pubertät auf und zeigt an, dass von diesem Zeitpunkt an die Fähigkeit zur Fortpflanzung besteht. Die erste Regelblutung (Menarche) erfolgt meist zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. Die letzte Monatsblutung (Menopause) tritt meist zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr ein, kann aber auch früher oder später erfolgen. Die Blutung unterliegt einem hormonell gesteuerten Zyklus, dem Menstruationszyklus. Beteiligt sind sowohl Hormone, die in den Eierstöcken gebildet werden (Östrogene, Progesteron) als auch Geschlechtshormone, die von Drüsen im Gehirn (Hypothalamus, Hypophyse) ausgeschüttet werden.
Mikroskop	Instrument, das ermöglicht, Objekte oder bestimmte Strukturen von Objekten, die für das menschliche Auge nicht sichtbar sind, vergrößert anzusehen
minimale Resterkrankung	Der Begriff bezeichnet (nach erfolgter Chemo- und Strahlentherapie) verbliebene (residuelle) Tumorzellmengen, die sich mit morphologischen Untersuchungsmethoden (Mikroskopie) nicht nachweisen lassen; diese Zellen können sich erneut vermehren und zu einem Wiederauftreten der Krankheit führen. Der MRD-Nachweis erfolgt mittels molekulargenetischer Methoden.



molekular	die Ebene der Moleküle betreffend
molekularbiologisch	Struktur, Bildung, Funktion sowie Wechselwirkungen von DNA und RNA (untereinander und mit Proteinen) auf molekularer Ebene betreffend
Molekulargenetik	Teilgebiet der Genetik und der Biologie, das Vererbung, Aufbau, Stoffwechsel, Differenzierung und Wechselwirkungen von Zellen auf molekularer Ebene untersucht; im Mittelpunkt stehen die Analyse der Erbinformation der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA) und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation.
molekulargenetisch	Struktur, Bildung, Entwicklung, Funktion und Wechselwirkungen von Zellen und Zellbausteinen (z. B. Nukleinsäuren, Proteine) auf molekularer Ebene betreffend; im Mittelpunkt stehen die Analyse der in den Nukleinsäuren (DNA und RNA) gespeicherten Erbinformation und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation.
monoklonale Antikörper	Antikörper, die von den Abkömmlingen eines einzigen B-Lymphozyten (Zellklon) gebildet werden und völlig identisch sind; sie können gentechnisch zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken hergestellt werden und richten sich gezielt gegen einen kleinen Molekülabschnitt (Epitop) eines bestimmten Antigens.
Monosomie 7	angeborene Erkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) verbunden ist; Ursache der Erkrankung ist eine Erbgutveränderung (Genommutation), bei der das Chromosom 7 aufgrund eines Chromosomenverlusts nur einfach anstatt wie sonst üblich doppelt vorhanden ist.
Monozyten	Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten); nach ihrer Ausreifung im Knochenmark zirkulieren sie zunächst ein bis zwei Tage im Blut und dienen dort der Immunabwehr. Anschließend wandern sie in verschiedene Gewebe ein und entwickeln sich dort zu ortsständigen, gewebetypischen Makrophagen („große Fresszellen“) weiter.
Morbus Hodgkin	bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems; gehört zu den malignen Lymphomen und macht etwa 5% der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.



morphologisch		hier: Struktur und Form von Geweben beziehungsweise Zellen betreffend. Der Begriff Morphologie kommt aus dem Griechischen und bedeutet "Lehre von der Gestalt / Form". Als Teilbereich der Biologie ist die Morphologie die Lehre von der Struktur und Form der Organismen, ihrer Gewebe und Zellen. Auf zellulärer Ebene spricht man von "Zytomorphologie".
Mutation		Veränderung des genetischen Materials; sie kann ohne erkennbare äußere Ursache entstehen (so genannte Spontanmutation) oder durch äußere Einflüsse hervorgerufen werden (induzierte Mutation). Zu den äußeren Einflüssen zählen z. B. ionisierende Strahlen oder bestimmte chemische Substanzen (Mutagene). Sind Körperzellen betroffen, spricht man von einer somatischen Mutation, sind Keimzellen betroffen, von einer generativen Mutation. Somatische Mutationen sind nicht vererbbar, während generative Mutationen zu erblichen Schädigungen des Genträgers führen können. Je nach Ausmaß der Veränderung (einzelne oder mehrere Gene, größere Chromosomenabschnitte oder komplette Chromosomen) unterscheidet man Punkt- und Blockmutationen sowie numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen.
Myeloblasten		frühe Vorläuferzellen der Granulozyten, einer Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten)
myelodysplastisches Syndrom	Syn-	bei Kindern sehr seltene Erkrankung des blutbildenden Systems im Knochenmark; führt ähnlich einer Leukämie zu einer Störung der Blutbildung und infolgedessen zu Anämie, erhöhter Blutungsneigung und/oder Infektanfälligkeit. Die Erkrankung geht fast immer in eine akute myeloische Leukämie (AML) über.
Myelofibrose		seltene, chronische Erkrankung des Knochenmarks, bei der das blutbildende Knochenmark (lat. Myelo) durch Bindegewebe ersetzt wird und infolgedessen verfasert (lat. Fibrose). Die fortschreitende Verfaserung des Knochenmarkgewebes führt zu einer gestörten Blutbildung. Die Myelofibrose kann entweder als primäre Myelofibrose (PMF) oder als sekundäre Myelofibrose auftreten. Die PMF (auch Osteomyelofibrose, OMF, genannt) entsteht neu (de novo), d.h. ohne direkte Vorerkrankung. Die genauen Ursachen sind noch unbekannt. Eine sekundäre Myelofibrose kann z.B. infolge von Infektionen, ionisierenden Strahlen oder als Folge einer anderen Erkrankung (wie Polycythaemia vera (PV), Essentielle Thrombozythämie (ET), Hodgkin-Lymphom) entstehen. Sie kommt i.d.R. bei älteren Menschen vor.



Myelozyten	Vorstufen der Granulozyten im Knochenmark; teilweise noch teilungsfähig
Narkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Voll- oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungsreizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i. d. R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Nervensystem	Gesamtheit des Nervengewebes; die wichtigsten Funktionen des Nervensystems stehen im Dienste der Wahrnehmung, der Integration des Wahrgenommenen, des Denkens und Fühlens sowie der Auslösung angemessener Verhaltensweisen. Das Nervensystem kann auf verschiedene Weise unterteilt werden: 1) in ein „zentrales Nervensystem (= Zentralnervensystem, ZNS)“ und ein „peripheres Nervensystem“ und zudem: 2) in das „somatische Nervensystem“ und das „vegetative Nervensystem“.
Neurofibromatose	erbliche Erkrankung, die zu Tumoren der Nervenscheiden, der Hirnhäute und der Glia (dem "Bindegewebe" des Nervensystems) führt. Klinisch und molekulargenetisch lassen sich zwei Formen der Neurofibromatose unterscheiden, die durch unterschiedliche genetische Defekte hervorgerufen werden: 1. Die periphere Neurofibromatose (NF1, auch Recklinghausen-Krankheit): Diese ist durch so genannte Cafe-au-lait-Flecken auf der Haut und eine Veranlagung für verschiedene Tumoren gekennzeichnet (u. a. Neurofibrome, Gliome des Sehnervs, Irishamartome sowie Astrozytome und Phäochromozytome). 2. Die zentrale Neurofibromatose (NF2): Sie ist durch meist (beidseitige) Neurinome des Hörnervs (Acusticus) charakterisiert, die zu Taubheit, Gesichtslähmungen und geistigen Störungen führen können. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für Tumoren (u. a. Astrozytome, spinale Ependymome). Die Neurofibromatose gehört zu den so genannten Phakomatosen.
neurologisch	die Funktion des Nervensystems / Nervengewebes betreffend
Neutropenie	verminderte Zahl der (neutrophilen) Granulozyten im Blut; da Granulozyten für die Immunabwehr wichtig sind, kommt es bei Patienten mit Neutropenie (Granulozytopenie) leicht zu Infektionen. Die schwerste Form der Neutropenie ist die Agranulozytose, der



	(nahezu) vollständige Mangel an Granulozyten im Blut. Die Neutropenie ist die häufigste Form der Leukopenie (Leukozytopenie).
Nierenversagen	Verschlechterung oder Verlust der Nierenfunktion. Je nach Dauer der Störung unterscheidet man das akute Nierenversagen, das auch als Schockniere bezeichnet wird, und das chronische Nierenversagen, das mit Niereninsuffizienz gleichzusetzen ist.
Palliativtherapie	krebshemmende Therapie, die vorrangig auf die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ausgerichtet ist; die Palliativtherapie gewinnt dann an Bedeutung, wenn die Heilung eines Patienten nicht mehr möglich ist. Im Unterschied dazu hat eine kurative Therapie in erster Linie die Heilung des Patienten zum Ziel.
Petechien	kleinste, punktförmige Haut- und/oder Schleimhautblutungen.
Pfeiffer-Drüsenfieber	häufige, oft harmlos verlaufende Viruserkrankung, die v. a. bei Kindern und jungen Erwachsenen vorkommt; wird durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen und befällt das lymphatische Gewebe (z. B. Lymphknoten, Milz). Das Pfeiffer-Drüsenfieber ist mit charakteristischen Blutbildveränderungen (auffällige Erhöhung der weißen Blutkörperchen; Leukozytose) verbunden.
Prognose	Vorhersage, Voraussicht auf den Krankheitsverlauf, Heilungsaussicht
Prognosefaktor	Prognosefaktoren sind Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d. h. der Prognose) erlauben.
Prognosefaktoren	Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d. h. der Prognose) erlauben;
Pubertät	Geschlechtsreife
Punktion	Entnahme von Flüssigkeiten und Gewebstückchen aus dem Körper mit Spezialinstrumenten (z. B. Hohlnadeln) für diagnostische oder therapeutische Zwecke
radioaktive Strahlen	Strahlung, die durch den Zerfall (Kernzerfall) radioaktiver Substanzen entsteht; siehe "radioaktive Strahlung"



Rehabilitation	medizinische, soziale, psychosoziale und berufliche Maßnahmen nach einer Erkrankung zur Wiedereingliederung in Gesellschaft, Beruf und Privatleben, die u. a. die Wiederherstellung von Fähigkeiten durch Übungsbehandlung, Prothesen und / oder apparative Hilfsmittel umfassen können
Remission	vorübergehende oder dauerhafte Abnahme oder Verschwinden der Krankheitszeichen der Krebserkrankung.
Rezidiv	Rückfall, Wiederauftreten einer Erkrankung nach Heilung
Röntgenstrahlung	energiereiche, elektromagnetische Strahlung, entdeckt von W. C. Röntgen 1895; Röntgenstrahlung kann Materie zum Teil durchdringen, so dass u. a. Einblicke in das Innere des menschlichen Körpers möglich werden. Da Röntgenstrahlen ionisierend wirken (ionisierende Strahlen), können sie auch Materie verändern, also z. B. Zellen schädigen und ggf. Krebs verursachen. Röntgenstrahlen haben eine höhere Energie als UV-Strahlen; sie entstehen durch hochenergetische Elektronenprozesse, die technisch z. B. in Röntgenröhren erzeugt werden. In der Diagnostik werden Röntgenstrahlen zur Untersuchung von bestimmten Körperregionen eingesetzt. Je nach Art des durchstrahlten Gewebes wird die Strahlung unterschiedlich stark abgefangen (absorbiert) und auf einer Filmplatte als zweidimensionales Bild dargestellt. Da jede Röntgenuntersuchung mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden ist, müssen besonders empfindliche Körperteile (wie Keimdrüsen) geschützt werden. Im Rahmen der Röntgentherapie (z. B. Strahlentherapie) wird sehr energiereiche Röntgenstrahlung genutzt, um Tumorzellen abzutöten.
Röntgenuntersuchung	bildgebendes Verfahren, das durch Anwendung von Röntgenstrahlen Organe bzw. Organteile sichtbar macht.
Rückenmark	Teil des Zentralnervensystems; seine Hauptaufgabe ist die Nachrichtenvermittlung zwischen Gehirn und anderen Körperorganen. Das Rückenmark wird von den drei Rückenmarkshäuten und dem knöchernen Wirbelkanal schützend umhüllt.
Sedierung	Verabreichen von Beruhigungsmitteln (Sedativa), die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben, z.B. bei Schmerzen oder als Teil der Beruhigungs-/Betäubungsmaßnahmen vor einem operativen Eingriff (Anästhesie)



Shwachman-Diamond-Syndrom

sehr seltene erbliche Erkrankung, gekennzeichnet u. a. durch eine Störung der Knochenmarks- und Bauchspeicheldrüsenfunktion sowie durch Wachstumsstörungen; es besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS). Patienten mit einem Shwachman-Diamond-Syndrom (SDS) haben Defekte auf einem Gen, dessen genaue Funktion noch erforscht wird. Man weiß allerdings, dass diese Mutationen autosomal-rezessiv vererbt werden und sich gleichzeitig auf mehrere Organsysteme und Körperfunktionen auswirken können.

Spender-gegen-Empfänger-Reaktion

Immunologische Reaktion, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftreten kann; dabei reagieren die im Transplantat enthaltenen Immunzellen (T-Lymphozyten) des Spenders gegen Organe und Gewebe des Empfängers. Zielorgane sind vor allem Haut (sonnenbrandähnliche Symptome) und Schleimhäute, Leber (Einschränkung der Leberfunktion) und Darm (wässrige Durchfälle). Je nach Ausprägung und Anzahl der betroffenen Organe werden vier Schweregrade der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion bzw. -Krankheit (GvHD) unterschieden. Tritt die Reaktion innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf, spricht man von einer akuten GvHD; bei späteren Symptomen von einer chronischen GvHD. Eine GvHD kann unter Umständen ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Durch bestimmte Maßnahmen und die Gabe von Medikamenten wird versucht, der GvHD so gut wie möglich vorzubeugen bzw. ihren Schweregrad zu vermindern.

Spender-gegen-Leukämie-Reaktion

Reaktion im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation, bei der sich die Spenderlymphozyten gegen Leukämiezellen im Körper des Empfängers richten und diese dadurch vernichten. Diese Reaktion trägt dazu bei, dass sich die Gefahr eines Krankheitsrückfalls beim transplantierten Patienten verringert.

Stammzellen

hier: unreife (undifferenzierte) und unbegrenzt teilungsfähige Körperzellen, die entweder weitere Stammzellen hervorbringen oder zu verschiedenen Zell- / Gewebetypen ausreifen können (Differenzierung). Stammzellen sind das Ausgangsmaterial der embryonalen Organentwicklung und aller regenerationsfähigen Gewebe des Erwachsenen (z. B. Haut, Schleimhäute, blutbildende Zellen des Knochenmarks).



Stammzelltransplantation	Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers; die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).
stationär	hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus
Strahlenbelastung	Dosis an ionisierenden Strahlen, denen der Mensch durch natürliche sowie zivilisationsbedingte oder künstliche Strahlungsquellen ausgesetzt ist; zu den natürlichen Strahlenquellen gehören kosmische, terrestrische und durch den Zerfall natürlicher radioaktiver Stoffe entstehende Strahlen, die mit Trinkwasser, Nahrung und Atemluft in den Körper aufgenommen werden. Zu den künstlichen Quellen gehören Strahlen, die durch technische und medizinische Nutzung von Kern- und Atomkräften entstehen, z. B. Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie	kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
Supportivtherapie	unterstützende Behandlungsmaßnahmen zur Vorbeugung, Linderung oder Behandlung krankheits- und/oder behandlungsbedingter Nebenwirkungen oder Komplikationen; die Supportivtherapie dient der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.
Symptom	Krankheitszeichen
systemisch	den gesamten Körper erfassend
T-Lymphozyten	Unterform der Lymphozyten (eine Form der weißen Blutzellen); sie entwickeln sich in der Thymusdrüse und sind für die so genannte zelluläre Immunantwort verantwortlich; T-Lymphozyten spielen eine wichtige Rolle bei der direkten Abwehr von Virus- und Pilzinfektionen und steuern die Aktivitäten anderer Abwehrzellen (z. B. der Granulozyten).



Therapieoptimierungsstudie	kontrollierte klinische Studie, die der optimalen Behandlung der Patienten dient und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten verbessern und weiterentwickeln soll; die Therapieoptimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Heilungsaussichten, sondern auch auf eine Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet.
Thrombozyten	Blutzellen, die für die Blutstillung verantwortlich sind; sie sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt.
Thrombozytopenie	Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm (unter 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut); eine Thrombozytopenie ist mit einer beeinträchtigten Blutstillung verbunden, die wiederum zu erhöhter Blutungsneigung (z. B. Nasen oder Zahnfleischbluten, Hautblutungen (Petechien), Blutergüssen) und/oder verlängerter Blutungszeit (z. B. nach einer Verletzung) führen kann. Unter Umständen ist eine Transfusion von Blutplättchen (Thrombozytenkonzentrat) erforderlich.
Thymusdrüse	zum lymphatischen System gehörendes Organ unterhalb der Schilddrüse; Teil des körpereigenen Abwehrsystems und v.a. während der Kindheit wesentlich am Aufbau des Immunsystems beteiligt; ab der Pubertät verliert es an Größe und Bedeutung.
Topoisomerasehemmer	Substanzen, die zur Krebsbehandlung eingesetzt werden (Zyto- statika); sie hemmen verschiedene Enzyme (z. B. die so genann- te Topoisomerase I und Topoisomerase II), die an der Reparatur von Brüchen im Erbmaterial beteiligt sind. Damit blockieren sie körpereigene Reparaturmechanismen, auf die sich schnell teilen- den Tumorzellen angewiesen sind. Zu den Topoisomerasehem- mern gehören z. B. die Wirkstoffe Etoposid, Etoposiphosphat und Teniposid aus der Gruppe der Epipodophyllotoxine sowie Topo- tecan und Irinotecan aus der Gruppe der Camptothecine.
Transfusion	Übertragung von Vollblut oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozy- tenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger.
Translokation	Austausch von Genabschnitten zwischen zwei Chromosomen



Tumor	Geschwulst, sowohl gutartig (benigne) als auch bösartig (maligne)
Tumorlyse-Syndrom	Stoffwechselveränderung infolge von Zellzerfall von Tumoren mit meist großer Masse oder Zellzahl nach einer Chemotherapie; sie äußert sich durch eine erhöhte Harnsäure-, Kalium- und Phosphatkonzentration sowie einen Abfall der Calciumkonzentration im Serum und kann ein akutes Nierenversagen zur Folge haben.
Tyrosinkinase	Enzyme aus der Familie der Proteinkinasen; sie leisten einen wichtigen Beitrag bei der Übertragung von Signalen innerhalb der Zelle und sind wichtig für die embryonale Entwicklung sowie die Regeneration und Instandhaltung von Geweben. Funktionsstörungen können u. a. bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Die Aufgabe der Tyrosinkinasen ist – auf chemischer Ebene – die Übertragung einer Phosphatgruppe auf die Aminosäure Tyrosin eines anderen Proteins; das Zielprotein wird dadurch in seiner Aktivität beträchtlich beeinflusst.
Ultraschall	bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von Organen; es werden dabei Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt; an Gewebs- und Organgrenzen werden die Schallwellen zurückgeworfen (reflektiert), von einem Empfänger (Schallkopf) aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in entsprechende Bilder umgewandelt.
Urin	Körperflüssigkeit, die in den Nieren entsteht und über die Harnwege ausgeschieden wird; durch die Urinausscheidung wird der Flüssigkeitshaushalt sowie das Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewicht des Körpers reguliert. Darüber hinaus entsorgt der Körper mit dem Urin überflüssige Stoffe, z.B. Stoffwechselendprodukte (wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin) und Medikamente. Eine Urinanalyse kann Hinweise auf verschiedene Störungen von inneren Organen geben.
Vene	Blutgefäße (Blutadern), die das Blut, das im Körper zirkuliert, zum Herzen führen. Die Venen des Körperkreislaufs führen sauerstoffarmes (verbrauchtes) Blut von den Organen zum Herzen; die Venen des Lungenkreislaufs transportieren sauerstoffreiches Blut zum Herzen.



Viren	infektiöse Partikel, die keinen eigenen Stoffwechsel haben und daher für ihre Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen sind; auf diese wirken sie häufig krankheitserregend.
Virus	infektiöser Partikel ohne eigenen Stoffwechsel, der für seine Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen ist, auf die er meist krankheitserregend wirkt (lateinisch virus bedeutet Schleim, Gift)
Vitamine	Substanzen, die der Organismus für lebenswichtige Funktionen benötigt, die aber nicht oder nicht ausreichend von ihm selbst gebildet werden können; sie müssen daher regelmäßig mit der Nahrung aufgenommen werden.
Vollnarkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Narkose oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungsreizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i.d.R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Wachstumshormon	körpereigenes Eiweiß aus der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), das für das Wachstum nahezu aller Gewebe in der Kindheit erforderlich ist. Das Hormon reguliert das Längenwachstum des Körpers durch Wachstum der Knochen- und Knorpelstrukturen und, darüber hinaus, verschiedene Stoffwechselvorgänge wie Fettabbau und Muskelaufbau sowie die Blutzuckerbildung. Das Hormon ist daher auch bei Erwachsenen für einen gesunden Stoffwechsel wichtig. Die Ausschüttung von Wachstumshormon aus der Hypophyse wird durch den Hypothalamus gesteuert.
WHO-Klassifikation	von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erarbeitete internationale Standards zur Einteilung (Klassifikation), Diagnose und differenzierten Unterscheidung verschiedener (bösartiger) Erkrankungen
Zelle	kleinste Bau- und Funktionseinheit von Organismen mit der Fähigkeit zu Stoffwechselleistungen, Reizbeantwortung, unwillkürlicher Muskelbewegung und Vermehrung; jede Zelle enthält einen Zellkern und einen Zellkörper (Zytoplasma) und ist äußerlich begrenzt durch die Zellmembran.



Zellkern	Bestandteil der Zelle, der die Chromosomen, also die Träger der Erbinformation (Gene) enthält; stellt das Steuerzentrum der Zelle dar.
zentraler Venenkatheter	Kunststoffkatheter (Infusionsschlauch), der meist nach Punktion (Einstich) einer Vene im Bereich der oberen Körperhälfte in das venöse Gefäßsystem eingeführt und herznah vorgeschoben wird; das äußere Ende des Katheters ist entweder über eine unter der Haut befestigten Kammer (Port-System) mit einer Nadel zugänglich oder kann als Schlauch außerhalb des Körpers an das Infusionssystem angeschlossen werden (Broviac-Katheter, Hickman-Katheter).
Zentralnervensystem	umfasst Gehirn und Rückenmark und wird vom so genannten peripheren Nervensystem abgegrenzt; als zentrales Integrations-, Koordinations- und Regulationsorgan dient es der Verarbeitung von äußeren Sinneseindrücken sowie von Reizen, die vom Organismus selbst produziert werden.
Zytochemie	Wissenschaft vom chemischen Aufbau der Zellen und den chemischen Vorgängen, die sich in den Zellen abspielen; beides kann mit Hilfe spezieller Färbemethoden und bestimmter Farbstoffe sichtbar gemacht und unter dem Mikroskop ausgewertet werden.
zytochemisch	den chemischen Aufbau der Zellen und die chemischen Vorgänge in den Zellen betreffend; beides kann mit Hilfe spezieller Färbemethoden und bestimmter Farbstoffe sichtbar gemacht und unter dem Mikroskop ausgewertet werden.
Zytogenetik	Forschungsrichtung, die sich mit Zahl und Aufbau der im Zellkern enthaltenen Chromosomen befasst; sie beinhaltet die mikroskopische Untersuchung von Zellen, z. B. aus Blut, Abstrichen oder Gewebeproben.
zytogenetisch	Zahl und Aufbau der im Zellkern enthaltenen Chromosomen betreffend
zytologisch	den Bau und die Funktionen der Zellen betreffend; bei einer zytologischen (mikroskopischen) Untersuchung von Zellen und deren Beschaffenheit (Zytologie/Zytomorphologie) ist es möglich, bösartig veränderte von normalen Zellen zu unterscheiden.



Zytomorphologie	Lehre vom Bau und von der Gestalt der Zellen
zytomorphologisch	Form und Bau der Zellen (unter dem Mikroskop) betreffend; die Zytomorphologie ist die Lehre vom Bau und von der Gestalt der Zellen.
Zytostatika	zellwachstumshemmende Medikamente; Zytostatika können auf den Stoffwechsel verschiedenartiger Zellen einwirken und diese dadurch vernichten und/oder deren Vermehrung verhindern. Betroffen sind insbesondere Zellen, die sich häufig teilen.
Zytostatikaresistenz	Unempfindlichkeit gegenüber zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika)
Zytostatikum	zellwachstumshemmendes Medikament; Zytostatika können auf den Stoffwechsel verschiedenerartiger Zellen einwirken und diese dadurch vernichten und/oder deren Vermehrung verhindern. Betroffen sind insbesondere Zellen, die sich häufig teilen.