

Fortschritte in der Leukämie-therapie

Dezember 2015

Prof. em. Dr. med. Catherine Nissen - Druey

Allgemeines

Die klassischen vier Formen von Leukämie

- Akute Myeloische Leukämie (AML)
- Chronisch Myeloische Leukämie (CML)
- Akute Lymphatische Leukämie (ALL)
- Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

sind zwar sehr unterschiedlich, bei allen gibt es jedoch ähnliche diagnostische und therapeutische Fortschritte.

(Im folgenden Text werden für Medikamente die internationale Sachbezeichnung in *Schrägschrift*, und in der Schweiz geltende Markennamen in GROSSBUCHSTABEN angegeben, so z.B. *imatinib* (GLIVEC))

Bisher verwendete Medikamente gegen Krebs oder Leukämie zerstören auch gesundes umliegendes Gewebe. Medikamente, die ausschliesslich kranke Zellen zerstören, gab es bisher nur für die Chronisch Myeloischen Leukämie (CML): Das Medikament *imatinib* (GLIVEC) ist ein Jahrhundert-erfolg, weil es gezielt gegen die Ursache der CML im Zellkern gerichtet ist und gesunde Zellen verschont. Seither macht GLIVEC Geschichte: Gezielte Therapien für alle anderen Formen von Leukämie (und von Tumoren) werden gesucht, und wurden nun zum Teil gefunden.

Um gezielt therapieren zu können, müssen die krankhaften Veränderungen in der Leukämiezelle exakt erforscht werden. Fehler können an irgendeiner Stelle der Zellentwicklung auftreten: entweder in einem Gen im Zellkern oder irgendwo im langen Übersetzungsweg zwischen einem Gen und seinem Eiweissprodukt im Zelleib. In letzter Zeit wurden für alle Leukämieformen neue solche Fehler (Mutationen) entdeckt - die auch bei Gesunden auftreten können, ohne Leukämie zu verursachen – einige dieser Fehler sind das Ziel neuer erfolgreiche Therapien geworden.

Auch die Erkenntnis, dass das Umfeld der Leukämiezellen oft miterkrankt ist, hat Anlass zu neuen Therapien gegeben. Diese greifen gezielt das Nest im Knochenmark an, welches Leukämiezellen für ihre Vermehrung brauchen.

Zum Umfeld der Leukämiezellen gehört auch das Immunsystem. Leukämiezellen haben die Fähigkeit, ursprünglich normale Immunzellen in ihrem Umfeld blind zu machen, sodass sie die Leukämiezellen nicht mehr als krank oder fremd erkennen. Diese „Verblendung“ kann therapeutisch rückgängig gemacht werden.

Fortschritte in der Leukämiebehandlung

Dezember 2015 / Catherine Nissen

Antikörper, welche Oberflächenmerkmale – Antigene - auf den Leukämiezellen erkennen und diese angreifen, erleben eine neue, einmalige Art der Verwendung. Eine normale Immunreaktion entsteht durch das Zusammenspiel von B- und T-Lymphozyten: B-Lymphozyten produzieren lösliche Antikörper gegen „Fremdes“, können aber die Zellen selber nicht töten, während T-Lymphozyten keine Antikörper produzieren, jedoch fremde Zellen töten können. Mit genetischen Methoden kann man T-Lymphozyten so ausrüsten, dass sie auf ihrer Oberfläche quasi das Erkennungszeichen eines Antikörpers tragen, welches ihnen den Weg zu den zu vernichtenden Zellen zeigt, gegen welche der ursprüngliche Antikörper gerichtet ist (Abbildung 1). Diese künstlich erzeugten Zellen sind also ein Mischprodukt mit den Eigenschaften sowohl von B- wie auch von T-Lymphozyten, sogenannte „Chimären“ (wie das löwenköpfige Fabelwesen mit einem Ziegenleib und einem Schlangenschwanz). Sie werden darum Chimärische Antigen-Rezeptor – T Zellen (CAR-T) genannt. CAR-T's sind heute bei allen Formen von sonst nicht heilbarer Leukämie im Einsatz, die Erfolge sind ermutigend (s. die folgenden einzelnen Kapitel).
Erst kürzlich erschien in der Neuen Zürcher Zeitung das Bild eines Kindes, das wie durch ein Wunder von seiner Leukämie geheilt wurde – dank CAR-T-Zellen (Abbildung 2).

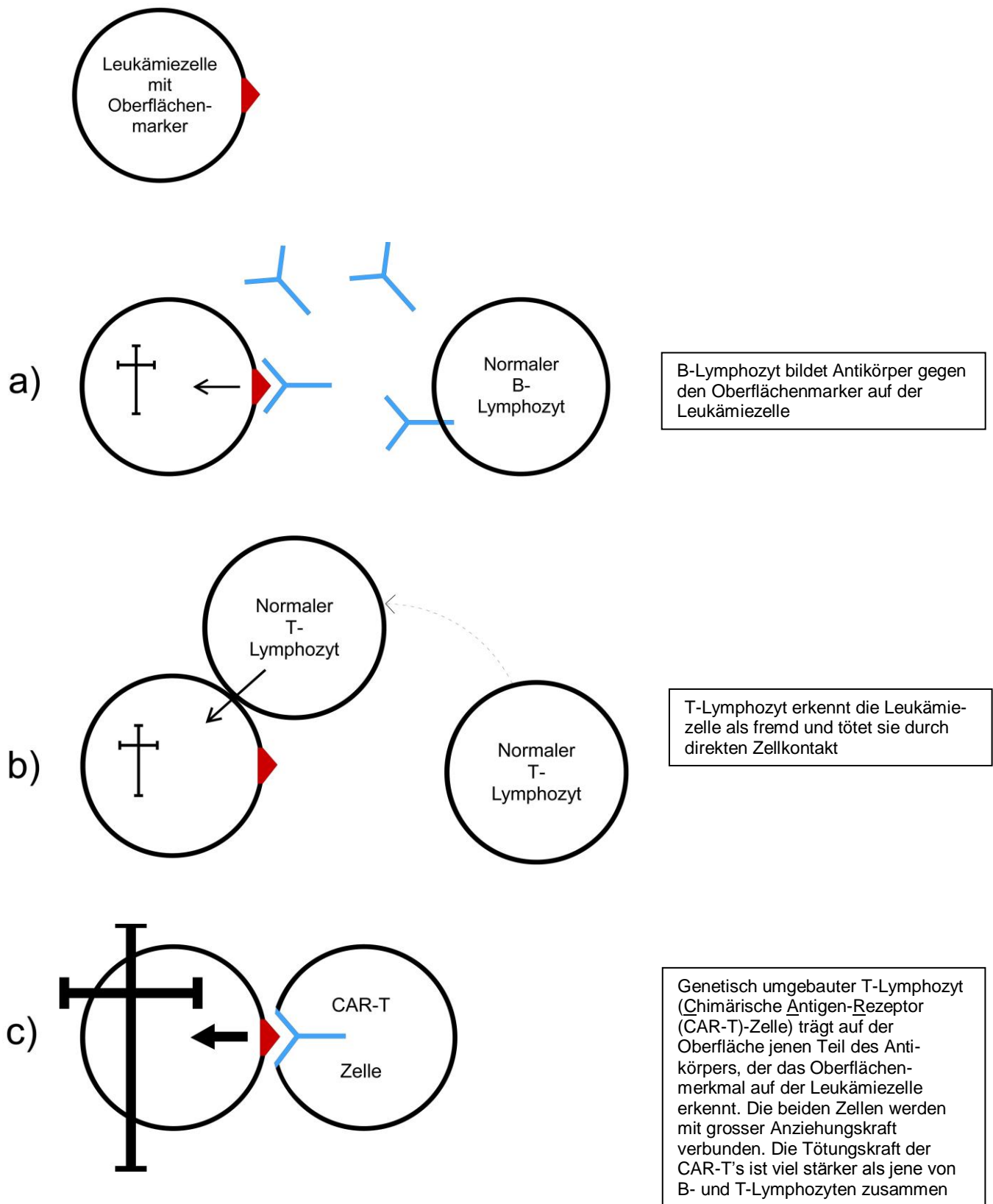


Abbildung 1: Tötung von Leukämiezellen durch Immunzellen



Abbildung 2: Aus der NZZ-Sonntagsausgabe vom 22.11.15 kopiert

Wenn man alle diese Fortschritte in der Leukämietherapie bedenkt, stellt sich die Frage: Wer braucht heute noch eine Stammzelltransplantation? Diese wird bei den einzelnen Leukämieformen unterschiedlich beantwortet.

In der Folge werden die Fortschritte für die Therapie verschiedener Leukämien zusammengefasst. Auch Fortschritte in der Therapie der Osteomyelofibrose werden erwähnt, weil diese anfänglich gutartige Blutkrankheit oft in Leukämie übergeht.

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Vor 50 Jahren war die AML praktisch unheilbar. Heute haben etwa 40% der unter 60-jährigen die Chance geheilt zu werden. AML ist bei Erwachsenen häufiger, ältere Patienten haben eine schlechtere Prognose, vor allem, wenn die AML sich aus einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) – einem möglichen Vorstadium der AML - entwickelt hat.

In letzter Zeit wurden mit exakten gen-technischen Methoden – zusätzlich zu den bekannten genetischen „Fehlern“ (Mutationen) - eine Vielzahl von krankhaften Veränderungen entdeckt. Diese sind mit steigendem Alter häufiger, auch bei Gesunden (1). Sie beeinflussen den klinischen Verlauf

Fortschritte in der Leukämiebehandlung

Dezember 2015 / Catherine Nissen

unterschiedlich und bestimmen deshalb die Wahl der bestmöglichen Therapie (2).

Die heute gebräuchlichen Medikamente gegen AML schädigen auch normales Gewebe, sodass sie für ältere Patienten und solche mit Begleitkrankheiten zu gefährlich sind. Neue, weniger toxische Medikamente sind entwickelt worden. Diese werden zur Zeit klinisch – oder in Tierexperimenten – geprüft. Viele dieser neuen Substanzen werden vermutlich in Kombination mit niedrigdosierten herkömmlichen Medikamenten bei AML wirksam sein (2). Hier zwei Beispiele für solche Medikamente:

1. AML-Stammzellen müssen sich – wie gesunde Stammzellen – im Knochenmark ansiedeln, um sich zu vermehren und auszureifen. Dazu sind natürliche Moleküle – kleinste chemische Einheiten - notwendig. Seit einiger Zeit werden Antikörper gegen diese Moleküle verwendet, um gesunde Stammzellen für die Transplantation aus dem Knochenmark zu „mobilisieren“. Ähnliche Substanzen wurden gefunden, welche die Haftung von Leukämiezellen im Knochenmark verhindern und damit antileukämisch wirken (3).
2. AML-Zellen haben – wie alle Tumorzellen – die Fähigkeit, sich gegen das gesunde Immunsystem des Patienten zu wehren, um von diesem nicht mehr erkannt und zerstört zu werden. Dieser „Blendungsmechanismus“ kann medikamentös rückgängig gemacht werden, vorerst in einem Tierexperiment (4).

Die Stammzelltransplantation bietet auch heute noch die beste Heilungschance für die meisten Formen der AML, auch für ältere Menschen, falls sie einen Spender haben und im Übrigen gesund sind.

Auch die Transplantation von Stammzellen aus alternativen Stammzellquellen macht Fortschritte: In einer neuen Studie aus China an 450 AML-Patienten war der Heilungserfolg nach Transplantation von einem nur zur Hälfte passenden Spender (Haplo-identische Transplantation von Mutter, Vater, Geschwister oder von einem eigenen Kind) gleich gut wie nach Transplantation von einem voll gewebsverträglichen Spender: 3 Jahre nach der Transplantation lebten 80% der Patienten in beiden Gruppen (5). Auch die Ergebnisse der Nabelschnurtransplantation für Patienten, die keinen Spender haben, verbessern sich stetig. Von einer Transplantation mit eigenen Stammzellen (autologe Transplantation) wird in den meisten Fällen abgeraten.

Von den Komplikationen nach Stammzelltransplantation ist die Infektion mit Cytomegalievirus (CMV) eine der häufigsten. Sehr oft handelt es sich um Reaktivierung bei Patienten, die früher schon eine CMV-Infektion hatten. Interessanterweise waren Rückfälle der AML nach Transplantation bei Patienten mit re-aktivierter CMV-Infektion bedeutend seltener, ein Feind wurde zum Freund (6).

Gibt es für die AML gezielte Therapie wie GLIVEC für CML? Bis jetzt gibt es kein Medikament, das bei AML so bahnbrechend wirkt wie GLIVEC bei CML.

Fortschritte in der Leukämiebehandlung

Dezember 2015 / Catherine Nissen

Es werden aber laufend Medikamente entwickelt, welche hoffentlich bald die Therapie-Palette erweitern werden.

Die grössten Hoffnungen liegen zur Zeit bei der Entwicklung von CAR-T-Zellen (s. Allgemeines), d.h. von genetisch umfunktionierten T-Lymphozyten, deren zielgerichtete antileukämische Kraft jene aller bisherigen Therapien übersteigt. Basierend auf den Erfolgen bei CLL (s. dort) wurden CAR-T's entwickelt, die AML-Zellen erkennen und töten (7,8). Man kann nur hoffen, dass diese Art der Therapie bald für mehr Patienten zugänglich wird.

Chronisch Myeloische Leukämie (CML)

Wie früher erwähnt, ist die heutige CML-Therapie das Musterbeispiel für zielgerichtete medikamentöse antileukämische Therapie. Der Heileffekt von *imatinib* (GLIVEC) und/oder dessen Nachfolgeprodukten ist so stark, dass CML-patienten heute eher an anderen Ursachen sterben als an der Leukämie (9).

Die Schwächen von *imatinib* (GLIVEC) – langsamer Wirkungseintritt, Resistenzentwicklung der Leukämiezellen gegen GLIVEC, keine Wirkung bei prognostisch ungünstigen Formen der CML – stimuliert die Entwicklung neuer, ebenfalls zielgerichtet wirkender Medikamente: *nilotinib* (TASIGNA), *dasatinib* (SPRYCEL), *ponatinib* (ICLUSIG) und *bosutinib* (BOSULIF). Diese sind rascher und stärker aktiv bei CML, haben aber andere Nebenwirkungen: Gefässverschlüsse, Herz-Lungenprobleme, Erhöhung des Blutzuckers und der Leberwerte, Magen-Darm-Komplikationen und Hautausschläge. Das neueste der Medikamente *bosutinib* (BOSULIF) hat weniger dieser Nebenwirkungen (10).

Basierend auf Langzeitstudien an grossen Patientenzahlen wird auch heute noch GLIVEC als Ersttherapie empfohlen, mit früher Umstellung auf eines der Folgepräparate, falls GLIVEC ungenügend wirksam ist (11).

Wann, und ob überhaupt die medikamentöse Therapie abgesetzt werden kann, ist noch nicht klar. Dass es inzwischen viele Patienten gibt, die GLIVEC oder ein Folgepräparat von sich aus gestoppt und keinen CML-Rückfall erlitten haben, garantiert noch nicht Heilung für alle. Die Tatsache ist aber bemerkenswert, weil inzwischen bekannt ist, dass die CML-Stammzellen gegen diese Medikamente unempfindlich sind. Es bedeutet, dass CML-Patienten „gesund“ sein können, auch wenn sie irgendwo noch CML Stammzellen beherbergen. Es werden deshalb weitere Medikamente gesucht, welche auch gegen CML- Stammzellen aktiv sind.

Überraschend ist die Beobachtung, dass GLIVEC-resistente CML-Stammzellen empfindlich sind auf ein Medikament gegen Altersdiabetes: *pioglitazone* (ACTOS)(12).

Manche CML-Patienten, die anfänglich gut auf GLIVEC oder ein Folgepräparat reagierten, werden mit der Zeit resistent. Es ist auch Forschung darüber im Gang, wie die Empfindlichkeit auf diese Medikamente wiederhergestellt werden kann (13).

Fortschritte in der Leukämiebehandlung

Dezember 2015 / Catherine Nissen

Viele Patienten mit CML im chronischen Stadium, die früher nur mit Stammzelltransplantation heilbar waren, profitieren heute von GLIVEC und seinen Folgepräparaten. Es muss für sie zum Zeitpunkt der Diagnose vorerst kein Stammzellspender gesucht werden.

Für Patienten im Spätstadium der CML und solche, die auf die Medikamente ungenügend reagieren, oder die eine prognostisch ungünstige Mutation haben, bleibt sie aber die einzige Chance auf Heilung; sofortige Spendersuche wird empfohlen. Gut ist zu wissen, dass die CML mit empfindlichen Methoden auch lange nach einer Transplantation nachweisbar ist, ohne einen Rückfall zu bedeuten.

Für Kinder und Jugendliche mit CML wird eine Stammzelltransplantation erwogen, weil sie sonst lebenslang medikamentös behandelt werden müssten – mit den entsprechenden Nebenwirkungen und Kosten.

Auch bei der CML macht die Therapie mit modifizierten T-Zellen (CAR-T's, s. Allgemeines) Fortschritte (14).

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Die kindliche Form der ALL (die „Kinderleukämie“) ist heute bei 95% der Kinder mit der standardisierten Kombinationstherapie heilbar. Es sind auch bei der ALL mit moderner diagnostischer Technik viele neue Anomalien entdeckt worden. Diese erlauben die Prognose, ob das Kind zu jenen 5% gehört, die ungenügend auf die gängige Standardtherapie reagieren werden (bisher galt dies vor allem für die seltenere, CML-ähnliche Form der ALL (Ph+), die eine viel schlechtere Prognose hat als die klassische „Kinderleukämie“).

Die Standardtherapie der Kinder-ALL wird laufend den Resultaten angepasst und verbessert. So sind z.B. die Nebenwirkungen von Cortison - einem Teil der Standardtherapie – als Ursache von schweren, sehr schmerzhaften und operationsbedürftigen Knochen- und Gelenks-Komplikationen bei Jugendlichen erkannt worden. Entsprechend ist heute der Trend: möglichst wenig Cortison! Neulich wurde eine Erbeigenschaft entdeckt, welche die Cortisonempfindlichkeit steigert. Bei Patienten mit dieser Erbvariante soll mit Cortison besonders gespart werden (15).

Früher war die Kopfbestrahlung für die Verhütung von ALL und von sekundären Tumoren im Hirn Teil des Therapieschemas für die kindliche ALL. Wegen des hemmenden Einflusses auf die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder wurde diese prophylaktische Methode weitgehend abgeschafft.

Jugendliche und Erwachsene mit ALL haben eine viel schlechtere Prognose als Kinder. Bisher wurden sie nicht nach dem Standardschema für Kinder behandelt. So bekamen bisher Erwachsene mit ALL zwar stärkere Chemotherapie, jedoch kein Cortison, keine Asparaginase und keine

Fortschritte in der Leukämiebehandlung

Dezember 2015 / Catherine Nissen

langdauernde Erhaltungstherapie wie Kinder. Bis vor Kurzem war die Stammzelltransplantation die einzige erfolversprechende Therapie für Jugendliche und Erwachsene mit ALL. Eine neue Studie zeigt nun, dass mit dem „Kinderschema“ die Therapieerfolge bei Jugendlichen und Erwachsenen gleich gut sind wie bei Kindern. Die Resultate sind sogar so gut, dass bei 522 15-55-jährigen ALL-Patienten, die nach dem kindlichen Therapieschema mit oder ohne anschließende Stammzelltransplantation behandelt wurden, die Resultate mit oder ohne Transplantation in beiden Gruppen gleich gut waren (16, 17, 18). Eine Stammzelltransplantation brauchen also heute weniger Kinder und Jugendliche als früher. Der Entscheid für oder gegen eine Transplantation ist jeweils durch die Anzahl verbleibender Leukämiezellen nach Chemotherapie gegeben: Wenn mehr als eine von 10'000 Zellen leukämisch ist, wird die Transplantation empfohlen, ansonsten wird die Chemotherapie fortgesetzt.

Wie bei anderen Leukämieformen spielen auch bei der ALL-Therapie die genetisch aufgerüsteten T-Lymphozyten, die CAR-T's, (s. Allgemeines) eine immer wichtigere Rolle. Sie haben einen bisher nie gekannten Heileffekt: 90% der Kinder und Jugendlichen mit ALL, die nicht auf gängige Therapien ansprachen, erreichten dank CAR-T-Therapie eine komplette Remission (19).

Immer mehr Patienten werden vermutlich in Zukunft mit CAR-T's behandelt werden, auch solche, die nach einer Stammzelltransplantation einen Rückfall der ALL erlitten. Die Heilungschancen ohne Transplantation rücken gegen 100%. Das bedeutet, das man es wird wagen dürfen, die heute empfohlene Ersttherapie abzuschwächen (20)

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL ist eine Krankheit des älteren Menschen, der oft an Begleitkrankheiten leidet und immunologisch weniger „fit“ ist. Die bis vor kurzem gängige Chemoimmuntherapie ist für viele Patienten zu aggressiv. Die neueren diagnostischen und therapeutischen Fortschritte in der CLL-Therapie sind enorm (21). Neue Medikamente gegen CLL gelten als eine Art Revolution. Sie wirken gezielt – ähnlich wie GLIVEC bei der CML (s. dort) – ohne Zerstörung der gesunden Immunzellen. Auch ältere Patienten vertragen diese neuen Medikamente, sie heissen *ibrutinib* (IMBRUVICA) und *idelisib* (ZYDELIG).

Ihr Wirkungsmechanismus ist anders als jener der bisher gebräuchlichen zelltötenden Medikamente: Sie bremsen die Wachstumssignale für die CLL-Zellen. Interessanterweise werden die entsprechenden normalen Immunzellen nicht zerstört, sondern erholen sich während der Therapie. Die Medikamente wirken auch bei prognostisch ungünstigen Formen der CLL.

Entsprechend berichtet ein Studie an 132 CLL-Patienten über ausgezeichnete Resultate mit IMBRUVICA. 2/3 der Patienten waren erfolglos vorbehandelt, 1/3 hatte eine unbehandelte CLL. Nach 3 Jahren lebten noch 70% der

Fortschritte in der Leukämiebehandlung

Dezember 2015 / Catherine Nissen

vormals behandelten, und 96% der Patienten, die IMBRUVICA als einzige Ersttherapie bekommen hatten. IMBRUVICA hatte wenig Nebenwirkungen, Blutdruckanstieg war eine der häufigsten. Das Medikament hatte bei allen Patienten keine Sofortwirkung. Die CLL-Messwerte normalisierten sich nur sehr langsam, bis zum maximalen Therapieeffekt dauert es fast 2 Jahre. Unerwarteterweise stiegen während den ersten 4 Monaten der Therapie die Lymphozytenwerte im Blut, was zuerst fälschlicherweise als Misserfolg der Therapie gedeutet wurde. Der Therapieerfolg war so überzeugend, dass heute diese Medikamente als Ersttherapie – allenfalls in Kombination mit anderen nicht toxischen Medikamenten - für die CLL empfohlen werden (22).

Der Paukenschlag in der CLL-Therapie ist aber - jenseits der neuen Medikamente – die durch Gentherapie aggressiv gemachten T-Lymphozyten des Patienten (oder allenfalls eines Spenders), die CAR-T's (s. Allgemeines). CLL-Patienten waren die Ersten, die von dieser Therapie langfristig profitierten. Im Rahmen einer Studie wurden 48 Patienten mit prognostisch ungünstiger CLL, die auf medikamentöse Therapie – oder sogar auf eine Stammzelltransplantation – nicht angesprochen hatten, mit CAR-T's behandelt. 11/48 wurden von der CLL vollständig geheilt, bei 21/48 wurde die CLL verbessert, 16/48 starben an Komplikationen der CLL.

Die hauptsächliche Nebenwirkung war eine Art „Blutvergiftung“ durch Zellabfall. Diese konnte meistens medikamentös behoben werden.

Die in dieser Studie verwendeten CAR-T's waren gegen ein Oberflächen-Merkmal gerichtet, das auch gesunde antikörperbildende B-Lymphozyten tragen. Entsprechend verursachte die CAR-T-Therapie einen Antikörpermangel, der durch die Infusion von Immunglobulinen korrigiert werden konnte (23). Zur Zeit werden neuere CAR-T's entwickelt, welche zielgerichtet nur CLL-Zellen erkennen und töten.

Bei jüngeren CLL-Patienten verläuft die CLL aggressiver, bis vor kurzem war die Stammzelltransplantation für diese die einzige Aussicht auf Heilung. Es ist möglich, dass die CAR-T-Therapie auch die Stammzelltransplantation ersetzen wird, sofern es den Patienten, die mit dieser Methode geheilt wurden, in 10 Jahren immer noch gut geht. Die CAR-T-Therapie ist heute immer noch im experimentellen Stadium, d.h. (noch) nicht für jedermann verfügbar.

Aber auch ohne CAR-T's hat sich die Therapie der CLL derart verbessert, dass der Spezialist für Blutkrankheiten, Dr. Michael Gregor einen Artikel „Die CLL ist auf dem Weg in eine chemotherapiefreie Zukunft“ überschreibt (24).

Das darf allen CLL-Patienten Mut machen.

Osteomyelofibrose (OMF)

Das Hauptmerkmal der Osteomyelofibrose ist die Verdrängung der Blutbildung durch wuchernde Bindegewebszellen im Knochenmark nach aussen, vor allem in die Milz und die Leber (die meisten Patienten spüren die schmerzhaft vergrösserte Milz in linken Oberbauch). Die Blutwerte können

Fortschritte in der Leukämitherapie

Dezember 2015 / Catherine Nissen

erhöht oder erniedrigt sein. Früher oder später entwickelt sich aus der OMF eine Leukämie.

Auch über diese Form der Leukämie weiss man heute mehr. Zusätzlich zu einer seit längerer Zeit bekannten klassischen genetischen Mutation wurden viele weitere genetische Veränderungen gefunden. Die Anzahl Anomalien ist für die Voraussage des klinischen Verlaufs der OMF wichtiger als deren Art. Patienten, bei denen die Milz sich unter der Therapie rasch verkleinert, haben einen günstigeren klinischen Verlauf (25).

Die heute gebräuchliche Ersttherapie bei OMF ist das Medikament *ruxolitinib* (Markenname JAKAVI). Auch dieses wirkt gezielt auf die verursachende genetische Mutation – ähnlich wie GLIVEC bei CML (s. dort). JAKAVI kann jedoch auch die normale Blutbildung hemmen, darum ist es für Patienten mit niedrigen Blutwerten ungeeignet. Deshalb wurde ein weiteres Medikament entwickelt, das noch gezielter wirkt, und das bei 35 OMF- Patienten mit abnorm tiefen Blutwerten sehr gute Wirkung zeigte (26).

Ein weiteres Medikament mit ganz anderer Wirkungsart wurde bei OMF erprobt. Unsere Chromosomen verkürzen sich mit dem Alter, in Krebszellen altern und verkürzen sich die Chromosomen schneller. Das neue Medikament *imetelstat* (hat noch keinen Markennamen) verhindert das Altern/die Verkürzung der Chromosomen und führte bei einigen OMF-Patienten zu klinischer Heilung (27).

Welche Rolle spielt heute die Stammzelltransplantation in der OMF-Therapie? Sie ist bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Formen der OMF immer noch die Therapie der Wahl. Jedoch sollten Patienten unter 65 Jahren, die aufgrund ihres Blutbildes, des Alters und einer geringen Anzahl Mutationen eine gute Prognose haben, besser nicht transplantiert werden. Eine Studie an 438 solchen Patienten hat sogar gezeigt, dass die neue medikamentöse Therapie der Stammzelltransplantation überlegen ist (28).

Fortschritte in der Leukämitherapie

Dezember 2015 / Catherine Nissen

Literatur

1. Steensma DP et al. Blood 2015;126:1 S.1
2. Döhner H et al. NEJM 2015; 373:2 S.1136
3. Cho BS et al. Blood 2015;126:2 S. 222
4. Ranganathan P et al. Blood 2015;125:7 S.2689
5. Wang Y et al. Blood 2015;126:25 S.3956
6. Elmaagacli AH et al. Blood 2011;118:5 S.1402
7. Gill S et al. Blood 2014;123:15 S. 3466
8. Lynn RC et al. Blood 2015;125:22 S.3466
9. White DL et al. Blood 2015;126:1 S. 2
10. Valent P et al. Blood 2015;125:6 S. 901
11. Yeung DT et al. Blood 2015;125:6 S. 915
12. Probst S et al. Nature 2015;525: S.380
13. Khorashad JS et al. Blood 2015;125:11 S.1772
14. Barrett AJ et al. Blood 2015;125:21 S.3230
15. Karol SE et al. Blood 2015;126:15 S.1770
16. Dhédin N et al. Blood 2015;125:16 S.2486
17. Curran E et al. Blood 2015;125:24 S.1770
18. Soulier J et al. Blood 2015;125:26 S. 3965
19. Lee DW et al. Lancet 2015;385:9967 S.517
20. Hunger SP et al. NEJM 2015;373:16 S.1541
21. Byrd JC et al. Blood 2015;126:4 S.427
22. Byrd JC et al. Blood 2015;125:16 S.2497
23. Mato A et al. Blood 2015;126:4 S.478
24. Gregor M. Swiss Medical Forum 2015;15:1-2 S.18
25. Patel KP et al. Blood 2015;126:8 S.790
26. Komrokji RS et al. Blood 2015;125:17 S.2649
27. Tefferi A et al. NEJM 2015;373:10 S.908
28. Kröger N et al. Blood 2015;125:21 S.3347