

# Akute Myeloische Leukämie (AML)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>4</b>
2.1 Definition und Basisinformation	4
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathophysiologie	4
2.4 Risikofaktoren	5
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b>	<b>6</b>
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>6</b>
4.1 Symptome	6
<b>5 Diagnose</b>	<b>6</b>
5.2 Diagnostik	6
5.2.1 Erstdiagnose	6
5.2.2 Krankheitsverlauf	7
5.3 Klassifikation	9
5.3.1 Subgruppe AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (Myelodyplasia Related Changes, MRC)	9
5.3.2 Subgruppe Therapieassoziierte myeloide Neoplasien (Therapy-related myeloid neoplasia, tAML)	10
5.4 Prognostische Faktoren	11
5.5 Differenzialdiagnose	12
<b>6 Therapie</b>	<b>12</b>
6.1 Therapiestruktur	12
6.1.1 Erstlinientherapie	16
6.1.1.1 Intensiv behandelbare Patienten mit kurativer Therapie-Intention („fit“)	16
6.1.1.1.1 Induktionstherapie	16
6.1.1.1.1.1 Therapie 7+3	16
6.1.1.1.1.2 Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Patienten mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt - Induktionstherapie	16
6.1.1.1.1.3 Patienten mit FLT3-Mutation - Induktionstherapie	17
6.1.1.1.1.4 Patienten mit AML-MRC und Patienten mit therapieassoziiertes AML (tAML) - Induktionstherapie	17
6.1.1.1.1.5 Patienten mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt - Induktionstherapie	18
6.1.1.1.1.6 Patienten ohne Zuordnung zu den genannten Subgruppen	18
6.1.1.1.2 Postremissionstherapie	18
6.1.1.1.2.1 Chemokonsolidierung mit Cytarabin - Postremissionstherapie	18

6.1.1.1.2.2	Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Patienten mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt - Postremissionstherapie	.. 19
6.1.1.1.2.3	Patienten mit FLT3-Mutation - Postremissionstherapie	19
6.1.1.1.2.4	Patienten mit AML-MRC und Patienten mit therapieassoziiierter AML (tAML)	.. 19
6.1.1.1.2.5	Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose	20
6.1.1.1.2.6	Allogene Blutstammzelltransplantation (SZT) - Postremissionstherapie	.. 20
6.1.1.2	Ältere fitte Patienten	20
6.1.1.3	Ältere Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit	21
6.1.2	Rezidivtherapie	22
6.1.3	Neue therapeutische Ansätze	22
6.1.3.1	Tyrosinkinase-Inhibitoren	22
6.1.3.2	Monoklonale Antikörper	23
6.1.3.3	Zytostatika	24
6.1.3.4	Venetoclax	24
6.1.3.5	IDH-Inhibitoren	24
6.1.3.6	Glasdegib	24
6.1.3.7	Hypomethylierende Substanzen	25
6.1.4	Supportive Therapie	25
6.3	Kinder und Jugendliche	25
6.3.1	Grundlagen	25
6.3.2	Klinisches Bild	26
6.3.3	Diagnose	26
6.3.4	Prognostische Faktoren und Risikogruppen	27
6.3.5	Therapie	27
6.3.5.1	Chemotherapie	27
6.3.5.2	Allogene Stammzelltransplantation	27
6.3.5.3	Rezidiv	27
6.3.5.4	Myeloische Leukämie bei Trisomie 21	28
6.3.5.5	Akute Promyelozytäre Leukämie (APL)	28
6.3.5.6	Therapieassoziierte AML	28
6.3.6	Spätfolgen	28
6.3.7	Ausblick	28
	<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b>	<b>29</b>
8.1	Verlaufskontrolle	29
8.2	Nachsorge	29
	<b>9 Literatur</b>	<b>29</b>
	<b>10 Aktive Studien</b>	<b>34</b>
	<b>11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle</b>	<b>34</b>

<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>34</b>
<b>15 Anschriften der Experten .....</b>	<b>34</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>35</b>

# Akute Myeloische Leukämie (AML)

ICD-10 C92.-,C93.-

Stand Oktober 2019

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Christoph Röllig, Dietrich Wilhelm Beelen, Jan Braess, Richard Greil, Dietger Niederwieser, Jakob Passweg, Dirk Reinhardt, Richard F. Schlenk

**Vorherige Autoren:** Thomas Büchner, Markus Schaich

## 1 Zusammenfassung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen des einzelnen Patienten ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Patienten kurativ.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformation

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien.

Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [1].

Erst nach Einführung von Daunorubicin und Cytarabin wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht [2]. Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Dies wurde in zwei registerbasierten Studien aus den USA und Großbritannien nachgewiesen. Dabei haben von therapeutischen Fortschritten vor allem junge Patienten profitiert, während die Prognose der über 70- bis 75-jährigen älteren Patienten unverändert schlecht blieb [3, 4].

### 2.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit beträgt etwa 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und steigt mit dem Alter an mit altersspezifischen Inzidenzen von über 100 Fällen pro 100.000 Einwohner bei Patienten im Alter über 70 Jahre. Der Altersmedian lag in einem schwedischen Register erwachsener Patienten bei 72 Jahren [5].

### 2.3 Pathophysiologie

Ursprung ist die pathologische Proliferation klonaler myeloischer Zellen, die meist dem hochproliferativen Progenitorpool (d. h. CD34+/CD38+) oder seltener dem Stammzellpool (d. h. CD34+/CD38-) angehören. Dieser proliferierende Klon überwächst das gesunde Knochenmark

und führt zur Depletion der gesunden Hämatopoese mit den daraus resultierenden klinischen Konsequenzen einer Granulozytopenie (Infektionen, Sepsis), Thrombozytopenie (Blutungen) und Anämie (Dyspnoe, Leistungsminderung). Mit Beginn der zytogenetischen Diagnostik in den 1980er Jahren wurde klar, dass – im Gegensatz zur CML – ganz verschiedene zytogenetische Aberrationen beobachtet werden können. Neben Gentranslokationen wie den Translokationen t(8;21), t(15;17) oder der Inversion inv(16) fanden sich auch numerische Veränderungen wie Trisomie 8, Monosomie 7 oder komplexe Veränderungen mit mehr als drei rekurrenten chromosomalen Aberrationen in einem Klon. Später konnte gezeigt werden, dass diesen Veränderungen eine sehr wichtige prognostische Rolle zukommt (siehe Kapitel 5.4). Durch die Einführung moderner molekularer Techniken, besonders des Next Generation Sequencing (NGS), wurde offenbar, dass auch innerhalb eines Patienten die Erkrankung aus genetisch verschiedenen Subklonen bestehen und der Anteil der verschiedenen Klone sich über den Krankheitsverlauf ändern kann. Bei der NGS-Analyse von 200 AML-Patienten wurden pro Patient im Durchschnitt 5 rekurrente Veränderungen nachgewiesen; die häufigsten Mutationen fanden sich in den bekannten Genen FLT3, NPM1, DNMT3A sowie IDH 1 oder 2, die jeweils in mindestens 20% der Patienten mutiert waren. Annähernd alle Patienten wiesen mindestens eine Mutation in einer von 9 für die Transformation kritischen, funktionellen Gruppen auf. Diese Veränderungen können in neun Klassen eingeteilt werden:

1. aktivierende Mutationen der Signaltransduktion (FLT3, KIT, KRAS, NRAS u.a.)
2. Mutationen von myeloischen Transkriptionsfaktoren (RUNX1, CEBPA u.a.)
3. Fusionen von Transkriptionsfaktor-Genen (PML-RARA, MYH11-CBFB u.a.)
4. Mutationen von Chromatin-Modifikatoren (MLL-PTD, ASXL1 u.a.)
5. Mutationen im Kohesin-Komplex (SMC1S u.a.)
6. Spliceosomen-Mutationen
7. Mutationen in Tumorsuppressorgenen (TP53, WT1 u.a.)
8. NPM1-Mutationen
9. Mutationen in Genen der DNA-Methylierung (TET1, TET2, IDH1, IDH2, DNMT3B, DNMT1, DNMT3A)

Weitergehende Untersuchungen zeigten, dass bei etwa 50% der Patienten neben dem dominanten Hauptklon mindestens ein weiterer Subklon nachweisbar war; bei einzelnen Patienten waren bis zu drei zusätzliche Leukämieklone vorhanden. Diese klonale Heterogenität könnte eine wesentliche Bedeutung für das Therapieansprechen bzw. für die Entwicklung eines Rezidivs haben [6].

## 2.4 Risikofaktoren

Ursachen sind Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung (nach japanischen Daten von Überlebenden der Atombomben auf Hiroshima und Nagasaki), Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden und Pestiziden. Zytostatika zählen zu den wichtigsten Verursachern, typischerweise Alkylanzien mit einem Auftreten der Leukämie 4-6 Jahre nach Anwendung und Aberrationen an den Chromosomen 5 und/oder 7, sowie Topoisomerase II-Hemmer (Anthrazykline, Anthrachinone, Epipodophylotoxine) mit einem Leukämie-Beginn 1-3 Jahre nach Exposition und häufig assoziierten Chromosomenaberrationen von Chromosom 11 Bande q23 aber auch der balancierten Translokation t(1,17). Jüngerer Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors, Therapie mit Interkalierenden Substanzen (Anthrazyline, Anthrachinone, Streptomycin) sowie Topoisomerase II Inhibitoren waren in einer großen Metaanalyse mit einem kurzen Latenzzeitraum bis zum Auftreten einer sekundären AML vergesellschaftet [7]. In einer großen Metaanalyse aus 23 epidemiologischen Studien mit 7.746 AML-Fällen wurde ein klarer

Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der AML-Entstehung belegt. Das AML-Risiko ist bei aktiven Rauchern um 40% und bei ehemaligen Rauchern um 25% gegenüber Nichtrauchern erhöht ( $p < 0,001$ ), korreliert darüber hinaus mit der Zigarettenmenge und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen [8].

Die AML zeigt nicht selten Beziehungen zum myelodysplastischen Syndrom (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik [9]. Insbesondere Patienten in den genetisch definierten Subgruppen mit Chromatin-Spliceosomen haben häufiger ein MDS in der Vorgeschichte bzw. typische morphologische Veränderungen [6].

### **3 Vorbeugung und Früherkennung**

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung.

## **4 Klinisches Bild**

### **4.1 Symptome**

Das klinische Erscheinungsbild der AML ist bestimmt durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz infolge der blastären Knochenmarkinfiltration.

Häufig sind die Symptome zuerst unspezifisch und erweisen sich im weiteren Verlauf als Ausdruck der Anämie (Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe etc.), der Neutropenie (insbesondere bakterielle Infektionen der Lunge, des Rachens und der Haut sowie systemische Mykosen) und der Thrombozytopenie (Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis). Eine vermehrte Blutungsneigung ist aber auch durch eine disseminierte intravasale Gerinnung und Hyperfibrinolyse möglich. Im Blut finden sich bei etwa 60% der Patienten eine Leukozytose, und unabhängig von der Leukozytenzahl leukämische Blasten. Übersteigt die Leukozytose einen Wert von  $100.000/\mu\text{l}$ , besteht die Gefahr der Leukostase mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Symptomen. Die Leukostase stellt einen hämatologischen Notfall dar und erfordert eine rasche Senkung der peripheren Leukozytenzahl durch Chemotherapie und in Ausnahmefällen durch die Kombination von Chemotherapie und Leukapherese. Seltener sind aleukämische Verläufe mit normaler oder sogar erniedrigter Leukozytenzahl zu beobachten. Diese finden sich gehäuft bei der sekundären oder therapie-assoziierten AML und bei älteren Patienten. Bei der myelomonozytär/monoblastär differenzierten AML werden überdurchschnittlich häufig extramedulläre Manifestationen wie Hautinfiltrate, Meningeosis leukaemica, Gingivahyperplasie und Infiltration von Milz und Leber beobachtet.

## **5 Diagnose**

### **5.2 Diagnostik**

#### **5.2.1 Erstdiagnose**

Krankheitsdefinierend ist ein Blastenanteil von  $\geq 20\%$  im peripheren Blut oder im Knochenmark, bzw. Nachweis AML definierender genetischer Aberrationen vor allem in der Abgrenzung gegenüber dem myelodysplastischen Syndrom (siehe WHO-Klassifikation [11]). Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose sowie ergänzende Untersuchungen zur Erfassung des Gesundheitszustands und zur Planung der Therapie sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.



**Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf Akute Myeloische Leukämie**

Ziel	Untersuchung
Diagnosesicherung	Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund
	Blutbild und Differenzialblutbild
	Knochenmarkzytologie und -zytochemie
	Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei punctio sicca)
	Immunphänotypisierung
	Zytogenetik FISH; wenn die zytogenetische Analyse nicht erfolgreich ist: Nachweis von Translokationen wie <i>RUNX1-RUNX1T1</i> , <i>CBFB-MYH11</i> , <i>KMT2A (MLL)</i> und <i>EVI1</i> ; oder Verlust von Chromosom 5q, 7q oder 17p
	Molekulargenetik (Mutationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>NPM1</i></li> <li>• <i>CEBPA</i></li> <li>• <i>RUNX1</i></li> <li>• <i>FLT3</i> (interne Tandemduplikationen (ITD), Mutant-Wildtyp-Quotient)</li> <li>• <i>TKD</i> (Kodon D853 und I836)</li> <li>• <i>TP53</i></li> <li>• <i>ASXL1</i></li> </ul>
Molekulargenetik (Genumlagerungen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PML-RARA</i></li> <li>• <i>CBFB-MYH11</i></li> <li>• <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>• <i>BCR-ABL1</i></li> </ul>	
Ergänzende Untersuchungen/Maßnahmen	Allgemeinzustand (ECOG/WHO Score)
	Evaluierung der Komorbiditäten (z.B. HCT-CI Score)
	Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse
	Schwangerschaftstest
	HLA-Typisierung (ggf. auch der Geschwister) + CMV Status (bei für die allogene Stammzelltransplantation geeigneten Patienten)
	Hepatitis- und HIV-Serologie
	Röntgen-Thorax
	EKG
	Herz-Echo, Lungenfunktion

### 5.2.2 Krankheitsverlauf

Folgende Remissionskriterien gelten:

#### **Komplette Remission**

#### **Morphologische komplette Remission (CR)**

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen
- Neutrophile  $\geq 1000/\mu\text{l}$  und Thrombozyten  $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- keine Blasten im peripheren Blut

### **Morphologische komplette Remission mit inkompletter Regeneration (CRi/CRp)**

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen
- Neutrophile <1000/μl (CRi) und/oder Thrombozyten <100.000/μl (CRp)
- keine Blasten im peripheren Blut

### **Zytogenetische komplette Remission (CRc)**

- CR mit Abwesenheit einer bei Erstdiagnose nachweisbaren zytogenetische Aberration

### **Molekulare komplette Remission (CRm)**

- CR mit Abwesenheit einer bei Erstdiagnose nachweisbaren molekularen Veränderung

### **Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh)**

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen
- Neutrophile ≥500/μl und Thrombozyten ≥50.000/μl
- keine Blasten im peripheren Blut

Diese Remissionskategorie beschreibt einen Zustand der morphologischen Leukämiefreiheit ohne adäquate Blutbildregeneration und füllt damit eine Lücke zwischen morphologischer Leukämiefreiheit (MLFS) und CR mit inkompletter Regeneration der Neutrophilen (CRi) bzw. der Thrombozyten (CRp). Die CRh-Kategorie trägt der Tatsache Rechnung, dass bei adäquatem Ansprechen die Prognose eher durch eine Fortsetzung der Therapie vor Erreichen einer vollen CR als durch eine regenerationsbedingte Verzögerung günstig beeinflusst werden kann [10].

### **Morphologisch leukämiefreier Zustand (MLFS):**

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen
- keine Blasten im peripheren Blut

Retrospektive Analysen deuten eine unterschiedliche prognostische Wertigkeit der verschiedenen CR-Qualitäten an. Demnach sind CRi/CRp/CRh mit einer schlechteren Prognose assoziiert als CR/CRc/m, während MLFS lediglich ein Ansprechen auf eine vorangegangene Chemotherapie anzeigt.

### **Partielle Remission (PR)**

- Reduktion der Blasten im Knochenmark auf 5-25%
- Neutrophile ≥1000/μl und Thrombozyten ≥100.000/μl
- keine Blasten im peripheren Blut

### **Rezidiv aus CR**

- Anstieg der Blasten im Knochenmark auf ≥5% oder Blasten im peripheren Blut, die nicht mit reaktiver Blutbildregeneration erklärbar sind oder
- extramedulläre AML-Manifestation

## 5.3 Klassifikation

Das verbesserte Verständnis der molekularen Pathogenese der AML spiegelt sich in der aktuellen WHO Klassifikation wider, in die mehrere balancierte Translokationen bzw. Inversionen als eigene Entitäten [t(15;17), t(8;21), inv(16), t(9;11), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(1;22)] sowie zwei molekulargenetisch definierte Entitäten (AML mit NPM1 Mutation und AML mit biallelischer CEBPA Mutation) aufgenommen wurden. Daneben ist eine weitere Subgruppe der AML über genetische Veränderungen definiert. Dabei handelt es sich um die AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen, die eine ganze Reihe von unbalancierten und balancierten Aberrationen umfasst. Insgesamt sind, basierend auf dieser Einteilung, mittlerweile weit über 50% der Patienten mit AML durch zytogenetische und molekulargenetische Charakteristika klassifizierbar. Damit bietet die neue Klassifikation im Vergleich zu den bisher verwendeten, vorwiegend morphologischen Kriterien der FAB-Klassifikation [11] einen deutlichen Fortschritt an Objektivität und Reproduzierbarkeit, siehe [Tabelle 2](#).

### 5.3.1 Subgruppe AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (Myelodysplasia Related Changes, MRC)

Grund der Erstellung dieser WHO-Subgruppe war die gegenüber anderen AML andere Prognose, die sich durch die biologische Nähe zu AMLs auf dem Boden eines vorbestehenden MDS erklären ließ. Die diagnostischen Kriterien dieser Subgruppe sind komplex und waren bislang ohne unmittelbare therapeutische Konsequenz. Bei der Zulassung von CPX-351 verknüpften FDA und EMA jedoch das Indikationsgebiet für die Substanz mit dem Vorliegen einer AML MRC nach WHO, um das heterogene Patientenkollektiv der Zulassungsstudie einer standardisierten Diagnosegruppe zuzuordnen. Damit ergeben sich aus der Kenntnis der MRC-Subgruppe nach Zulassung von CPX-351 durch die EMA unmittelbare therapeutische Konsequenzen, da entsprechende Patienten mit der Substanz behandelt werden können.

Eine AML MRC nach WHO liegt bei  $\geq 20\%$  Myeloblasten in KM oder PB vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- MDS oder MDS/MPN im Vorverlauf
- Myelodysplasie-assoziierte zytogenetische Veränderungen (s.u.)
- Multilineäre Dysplasie im KM bei AML-Erstdiagnose ( $\geq 50\%$  Dysplasien in  $\geq 2$  hämatopoetischen Reihen) in Abwesenheit einer NPM1-Mutation und einer biallelischen CEBPA-Mutation

Folgende zytogenetische Veränderungen gelten laut WHO als Myelodysplasie-assoziiert:

- Komplexer Karyotyp (definiert als 3 oder mehr chromosomale Aberrationen ohne gleichzeitiges Vorliegen einer der folgenden WHO-definierten rekurrenten Translokationen oder Inversionen: t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3)
- Unbalancierte Aberrationen: -7 or del(7q); -5 or del(5q); i(17q) or t(17p); -13 or del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); idic(X)(q13)
- Balancierte Aberrationen: t(11;16) (q23.3;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3) (p36.3;q21.2); t(2;11)(p21;q23.3); t(5;12) (q32;p13.2); t(5;7)(q32;q11.2); t(5;17) (q32;p13.2); t(5;10)(q32;q21.2); t(3;5) (q25.3;q35.1)

### 5.3.2 Subgruppe Therapieassoziierte myeloide Neoplasien (Therapy-related myeloid neoplasia, tAML)

Die WHO definiert jede myeloide Neoplasie, die nach vorangegangener zytotoxischer Therapie aufgetreten ist, als therapieassoziiert [11]. Dabei gibt es keine Einschränkungen zu eingesetzten Substanzen bzw. Bestrahlungsmodalitäten und -dosen und keine Definition für die zeitliche Abfolge der AML auf die zurückliegende Therapie. Die Aufteilung in „alkylating agent related“ und „topoisomerase II-inhibitor related“ entfiel bereits in der WHO-2008-Klassifikation. Wie auch die AML-MRC hat auch die Subgruppe der tAML durch die Definition in der Zulassung von CPX-351 durch FDA und EMA eine therapeutische Implikation.

Darüber hinaus konnten bei zahlreichen Patienten mit tAML Keimbahnveränderungen nachgewiesen werden, die mit der Entstehung von bösartigen Erkrankungen assoziiert sind. Deshalb ist insbesondere bei diesen Patienten eine ausführliche Familienanamnese wichtig.

**Tabelle 2: WHO Klassifikation der AML [11]**

Subgruppe	Spezifikation
Acute Myeloid Leukemia with recurrent genetic aberrations	AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
	APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
	AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A
	AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
	AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM
	AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
	Provisional entity: AML with BCR-ABL1
	AML with mutated NPM1
	AML with biallelic mutations of CEBPA
Provisional entity: AML with mutated RUNX1	
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes	siehe Kapitel 5.3.1
Therapy-related myeloid neoplasms	siehe Kapitel 5.3.1
Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)	Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
	Acute myeloid leukemia without maturation
	Acute myeloid leukemia with maturation
	Acute myelomonocytic leukemia
	Acute monoblastic/monocytic leukemia
	Pure erythroid leukemia
	Erythroleukemia, erythroid/myeloid
	Acute megakaryoblastic leukemia
	Acute basophilic leukemia
	Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)
Myeloid sarcoma	

Subgruppe	Spezifikation
Blastic plasmacytoid dendritic neoplasm	
Myeloid proliferations related to Down-syndrome	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
	Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)
Acute leukemias of ambiguous lineage	Acute undifferentiated leukemia
	Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
	Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged/ KMT2A
	Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
	Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS

## 5.4 Prognostische Faktoren

Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Mit steigendem Alter sinkt die Chance des Erreichens einer kompletten Remission, gleichzeitig steigt das Rezidivrisiko. Im schwedischen Register (Erstdiagnosedatum von 1997 bis 2006) lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten unter 30 Jahren bei 60%, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren bei 43%, zwischen 55 und 64 Jahren bei 23% und sanken im höheren Alter weiter ab [12]. Die molekular-zytogenetischen Veränderungen bei Erstdiagnose werden nach der ELN-Klassifikation von 2017 in drei Gruppen eingeteilt [13], siehe [Tabelle 3](#). Allerdings wird die prognostische Wertigkeit der FLT3-ITD Mutant-Wildtyp-Ratio kontrovers diskutiert, insbesondere seitdem FLT3-Inhibitoren therapeutisch verfügbar sind, siehe Kapitel 6.1.1.1.2.1

**Tabelle 3: Molekular-zytogenetische Risikogruppen gemäß der Klassifikation des European LeukemiaNet ELN [13]**

ELN Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i> -ITD oder mit <i>FLT3</i> -ITD <sup>niedrig*</sup> Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i>
Intermediär	Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i> -ITD <sup>hoch*</sup> Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i> -ITD (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3</i> -ITD <sup>niedrig*</sup> (ohne ungünstige genetische Aberrationen) t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i> <sup>§</sup> Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM (EVI1)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p) komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen <sup>†</sup> ) monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML)) Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i> -ITD <sup>hoch*</sup> Mutiertes <i>RUNX1</i> <sup>‡</sup> Mutiertes <i>ASXL1</i> <sup>‡</sup> Mutiertes <i>TP53</i>

Legende:

\* FLT3-ITDniedrig = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient  $< 0,5$ ; FLT3-ITDhoch = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient  $\geq 0,5$ . Bestimmung über semi-quantitative Messung des FLT3-ITD Allel-Quotienten mittels DNA-Fragment-Analyse als Quotient der AUC für FLT3-ITD dividiert durch die AUC für FLT3-Wildtyp

§ in Anwesenheit seltenerer als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d.h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe

† nur zutreffend, wenn nicht gleichzeitig eine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt (d.h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML mit BCR-ABL1).

‡ nur als ungünstig einzustufen, wenn keine als günstig eingestufte Aberrationen vorliegen, d.h. in Anwesenheit günstiger Veränderungen geben diese den Ausschlag für eine Einstufung in die günstige Risikogruppe

Weitere Risikofaktoren sind eine hohe LDH und Leukozytenzahl bei Erstdiagnose

Eine Sonderstellung nimmt die Akute Promyelozytenleukämie (APL) ein, deren Prognose mit einer Langzeit-Überlebensrate über 80% am höchsten unter allen AML-Erkrankungen ist, wenn die akute initiale Gerinnungsentgleisung und daraus resultierende lebensbedrohliche Komplikationen effektiv beherrscht werden können. Zur Diagnose und Therapie der APL wird auf [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#) verwiesen.

## 5.5 Differenzialdiagnose

Durch die Kombination aus Morphologie, Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zyto- und Molekulargenetik ist die Diagnose „Akute myeloische Leukämie“ in der Regel zweifelsfrei zu stellen. In [Tabelle 4](#) sind einige mögliche Differenzialdiagnosen und die entsprechende Diagnostik dargestellt.

**Tabelle 4: Differenzialdiagnose bei Verdacht auf Akute Myeloische Leukämie**

Erkrankung	Untersuchungen
Akute lymphatische Leukämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkzytochemie (Peroxidase- bzw. Esterasepositivität)</li> <li>• Immunphänotypisierung</li> <li>• Zyto- und Molekulargenetik</li> </ul>
Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkzytochemie (Pox- bzw. Esterasepositivität)</li> <li>• Immunphänotypisierung</li> <li>• Zyto- und Molekulargenetik</li> </ul>
Virusinfektionen (z. B. Parvovirus B19, EBV, CMV oder HIV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virusnachweis (PCR, Ag oder serologisch)</li> <li>• fehlender Nachweis von Blasten im PB oder KM-Immunphänotypisierung</li> </ul>
Myelodysplastische Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 20\%</math> Blasten im Knochenmark und/oder peripherem Blut</li> <li>• Zyto- und Molekulargenetik</li> </ul>
Vitamin B12/Folsäure - Mangelanämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Vitamin B12- und Folsäurespiegel</li> <li>• KM-Morphologie (Megaloblasten)</li> </ul>
Aplastische Anämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KM-Morphologie (Aplasie)</li> <li>• Zytogenetik</li> </ul>
Leukämisch verlaufende Lymphome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlender Nachweis von myeloischen Blasten im PB oder KM</li> <li>• Immunphänotypisierung</li> <li>• ggf. löslicher Interleukin-2-Rezeptor</li> </ul>
Myeloproliferative Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 20\%</math> Blasten im KM (Ausnahme: Blastenkrisis der CML)</li> <li>• häufig keine Anämie oder Thrombozytopenie</li> <li>• Zytogenetik (t(9;22))</li> <li>• Molekulargenetik (BCR-ABL, JAK2 Mutation, CALR Mutation)</li> </ul>

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

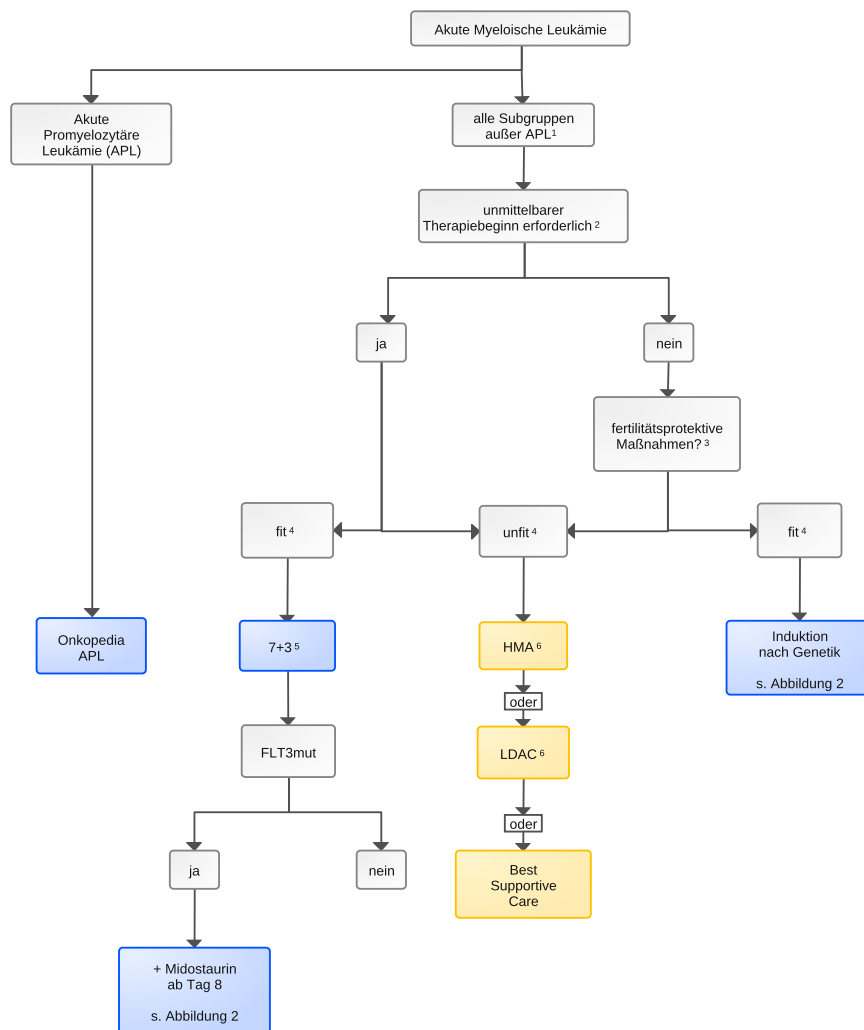
Die Therapie der AML sollte an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum und im Rahmen einer Therapiestudie durchgeführt werden. Seit den 1980er Jahren haben sich in Deutschland

mehrere AML-Studiengruppen und multizentrische Studien formiert, siehe Kompetenznetz Leukämien, [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de).

Für Zentren, die nicht in eine AML-Studiengruppe integriert sind, wird eine Therapie in Anlehnung an ein gültiges Studienprotokoll empfohlen.

Unmittelbar bei Erstdiagnose muss die Entscheidung über die Dringlichkeit der Therapieeinleitung getroffen werden, siehe [Abbildung 1](#).

**Abbildung 1: Algorithmus für die Einleitung der Therapie**



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

<sup>1</sup> APL - Akute Promyelozytäre Leukämie

<sup>2</sup> z. B. lebensbedrohliche Symptome, rascher Progress

<sup>3</sup> [Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 11](#)

<sup>4</sup> Orientierung am ECOG Status und Komorbidität

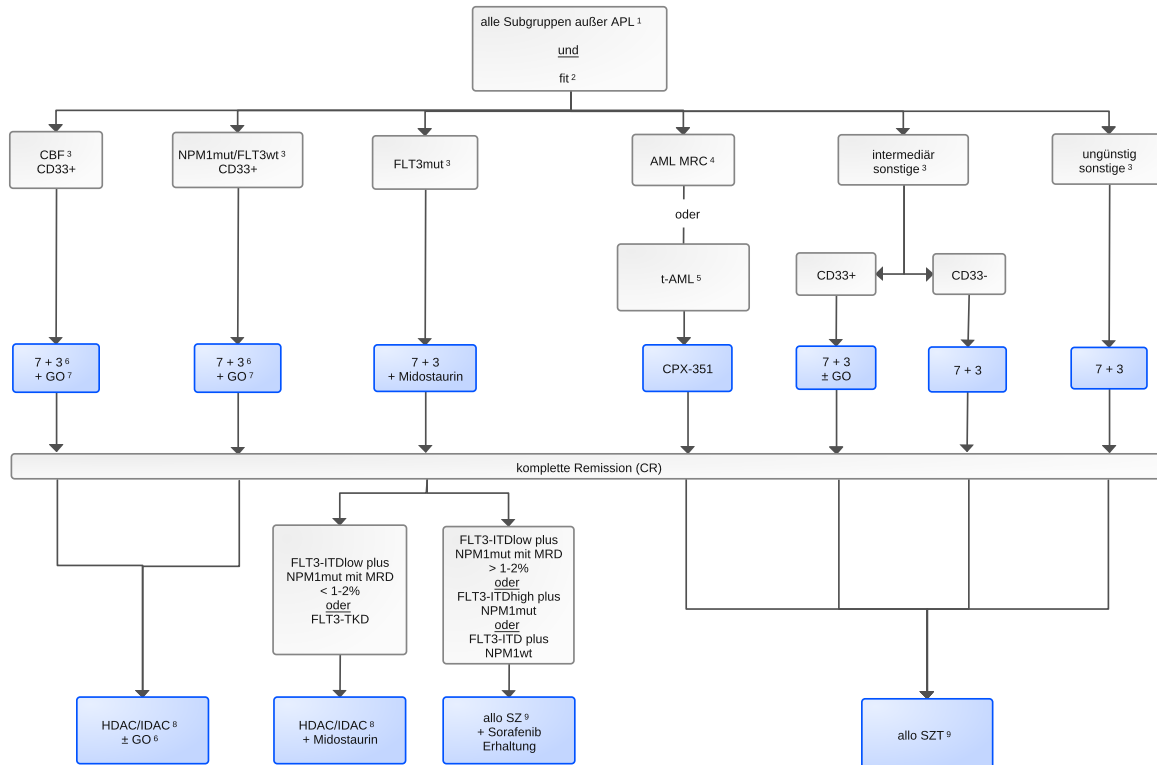
<sup>5</sup> 7+3 - Therapieschema mit Ara-C an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen

<sup>6</sup> HMA - hypomethylierende Substanzen; LDAC - niedrigdosiertes Ara-C

Bei morphologischem Verdacht bzw. zytogenetischem (t(15;17)) oder molekularbiologischem (PML-RARA) Nachweis einer akuten Promyelozytenleukämie (APL, FAB M3) muss umgehend eine Therapie mit All-trans-Retinolsäure (ATRA) eingeleitet werden, gefolgt von einer APL-spezifischen zytostatischen Therapie, siehe [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#).

Wenn ausreichend Zeit für eine genetische Analyse besteht, bilden diese Ergebnisse die Grundlage einer Prognose-basierten Therapie, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Therapie - Algorithmus für die initiale Entscheidung bei Erstdiagnose**



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

<sup>1</sup> APL - Akute Promyelozytäre Leukämie

<sup>2</sup> Orientierung am ECOG Status und Komorbidität

<sup>3</sup> siehe Tabelle 3 [13]

<sup>4</sup> AML MRC - AML mit myelodysplastischen Veränderungen (Myelodysplasia - Related Changes)

<sup>5</sup> t-AML - therapieassoziierte AML

<sup>6</sup> 7+3 - Therapieschema mit Ara-C an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen

<sup>7</sup> GO - Gemtuzumab Ozogamicin

<sup>8</sup> 7+3 - HDAC - hochdosiertes Ara-C; IDAC - intermediär dosiertes Ara-C;

<sup>9</sup> allo SZT - allogene Stammzelltransplantation

Allgemein gliedert sich die intensive kurativ intendierte Therapie der AML in die Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission (CR) und die Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR. Die Chance für das Erreichen einer CR nach intensiver Induktionstherapie wird vor allem durch den genetischen Hintergrund der AML und weniger durch das Alter der Patienten bestimmt [14]. Sie liegt bei Patienten mit günstigen zyto- bzw. molekulargenetischen Aberration (u.a. t(8;21), in(16), NPM1-mut, CEBPAdm) bei >80-90% gegenüber <30% % bei Patienten mit ungünstigen Aberrationen (u.a. TP53 Mutation, monosomaler Karyotyp). Deshalb sind die zyto- und molekulargenetischen Befunde bereits unverzichtbar bei der Auswahl der initialen Therapie. Die 5-Jahres-Überlebensraten im schwedischen AML-Register von 2012 betragen bei Patienten unter 30 Jahren 60%, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43%, zwischen 55 und 64 Jahren 23% und sinken im höheren Alter weiter ab [12].

Durch den Einsatz neuer und z.T. mittlerweile zugelassener Therapeutika kann die CR-Rate z.T. auch bei für die intensive Chemotherapie nicht geeignete Patienten erhöht werden - Langzeitergebnisse sind bislang jedoch auf die relativ kleine Fallzahl der Zulassungsstudien beschränkt, so dass eine endgültige Bewertung an größeren Patientenkollektiven und außerhalb klinischer Studien anhand von Registerdaten noch aussteht.

Generell geben die Ergebnisse der randomisierten Studien zu den Substanzen Midostaurin, Gemtuzumab Ozogamicin und CPX-351 jedoch Grund zur Hoffnung auf eine deutliche Prognoseverbesserung bestimmter Patientengruppen. Da der Einsatz der Substanzen unmittelbar am



Beginn der Standard-Induktionstherapie liegt (Midostaurin ab Tag 8, GO ab Tag 1) bzw. CPX-351 anstelle der Standard-Induktion mit DA/7+3 eingesetzt wird, ist angesichts des therapeutischen Vorteils für die betreffenden Patienten eine diagnostische Zuordnung zu den betreffenden Subgruppen vor Beginn der Induktionstherapie gerechtfertigt. Konkret bedeutet dies, dass für die korrekte Zuordnung das Ergebnis der genetischen Analysen in Kombination mit den phänotypischen und morphologischen Befunden abgewartet werden sollte, um die Zuordnung zur bestgeeigneten therapeutischen Subgruppe zu ermöglichen. Die durchflusszytometrische CD33-Bestimmung liefert innerhalb weniger Stunden ein Ergebnis; die Befunde zu Fusionstranskripten sowie Genmutationen sind innerhalb weniger Tage verfügbar (mittels FISH und/oder molekularbiologischen Methoden), während die klassische zytogenetische Chromosomenanalyse selten schneller als innerhalb einer Woche Bearbeitungszeit Resultate liefert.

Aus den Zeitangaben wird ersichtlich, dass die auf der speziellen Diagnostik basierende Behandlungsentscheidung einem therapeutischen Paradigmenwechsel gleichkommt, da bislang die unmittelbare Induktionseinleitung bei Diagnosestellung die therapeutische Maßgabe war. Diese Empfehlung fußte auf einer amerikanischen Analyse von 2009, die bei jüngeren Patienten eine therapeutische Verzögerung von mehreren Tagen mit einer schlechteren Prognose korrelierten [15]. Die der Analyse zugrundeliegenden Patienten wurden von 1994-2005 behandelt – zu Zeiten, in denen die Möglichkeiten supportiver Maßnahmen inklusive hochwirksamer prophylaktischer und therapeutischer antiinfektöser Medikamente begrenzt und nicht mit den heutigen Möglichkeiten vergleichbar waren. Die der genannten Analyse zugrundeliegenden Patienten hatten zu einem hohen Anteil eine sekundäre AML und wurden nach unterschiedlichen und z.T. stark differierenden Chemotherapieprotokollen (u.a. mit Topotecan, Cyclophosphamid, Clofarabin) behandelt; über die Daunorubicin-Dosen und Postremissionstherapien inklusive die Rate allogener Transplantationen gibt die Publikation keine Auskunft. Eine Korrelation zwischen Therapieverzögerung und ungünstiger Prognose ließ sich nur bei jüngeren Patienten bis 60 Jahre nachweisen, während ein entsprechender Zusammenhang bei höherem Alter nicht gezeigt werden konnte. Im Jahr 2013 wurde eine ähnliche Analyse an französischen Patienten publiziert. Die zugrundeliegenden Patienten hatten einen niedrigeren, eher der Normalinzidenz entsprechenden sAML-Anteil und wurden im Zeitraum von 2000-2009 zum überwiegenden Teil nach einem 7+3-Schema behandelt. Im Gegensatz zur amerikanischen Analyse konnte hier innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen zwischen Diagnosestellung und Induktionsbeginn keine Korrelation zwischen einer Therapieverzögerung und der Langzeitprognose nachgewiesen werden [16].

Angesichts der Überlebensverlängerungen durch den Einsatz der neuen Substanzen im Rahmen der Zulassungsstudien bzw. deren Meta-Analysen (s.u.) erscheint in der Zusammenschau der genannten Ergebnisse die Wahrscheinlichkeit einer Prognoseverbesserung durch korrekte Zuordnung zu einer Subgruppe deutlich höher als das Risiko einer Verschlechterung der Prognose in der Folge einer Verzögerung des Therapiebeginns durch ein Abwarten der genetischen Ergebnisse.

Ausgenommen von einer derartigen Empfehlung sind Patienten mit neutropenem Fieber und/oder Zeichen eines Leukostasesyndroms mit oder ohne Hyperleukozytose. Bei Vorliegen dieser Konstellation besteht ein unmittelbarer Behandlungsbedarf bei Diagnosestellung, da die genannten lebensbedrohlichen Zustände durch die AML verursacht werden und daher eine unmittelbare zytostatische Therapie indiziert ist. Wurde bei Diagnosestellung ein abwartendes Vorgehen auf Grund einer klinisch stabilen Situation festgelegt und der Patient entwickelt vor Eingang der Befunde die o.g. lebensbedrohlichen klinischen Symptome, sollte die intensive Therapie auf der Basis der bislang vorliegenden Befunde festgelegt und sofort begonnen werden.

Eine weitere Spezialkonstellation bei Erstdiagnose ist der Verdacht auf das Vorliegen einer Akuten Promyelozytenleukämie (APL, FAB M3) bei suggestiver Morphologie und/oder Anzeichen für eine Gerinnungsaktivierung. Bereits bei klinischem Verdacht sollte noch vor Bestätigung

einer entsprechenden genetischen Veränderung (t(15;17)/PML-RARA) die Therapie mit all-trans-Retinsäure begonnen und ggf. nach Ausschluss einer APL wieder beendet werden. Zur weiteren Therapie einer bestätigten APL siehe [Onkopedia Akute Promyelozytenleukämie](#).

Älteren Patienten mit einem biologischen Alter jenseits 75 Jahren und/oder mit signifikanten Komorbiditäten sollte angesichts hoher Toxizität und Frühsterblichkeit bei einer Chance von nur etwa 10% auf eine Langzeitremission [17] keine intensive, kurativ intendierte Therapie angeboten werden. Ziel einer Therapie ist die Lebensverlängerung mit möglichst guter Lebensqualität. Die Grundlage bildet hierbei die supportive Therapie (Best Supportive Care, BSC) unter Hinzunahme einer potentiell lebensverlängernden zytostatischen Behandlung, siehe Kapitel [6.1. 1. 3](#)

### **6.1.1 Erstlinientherapie**

#### **6.1.1.1 Intensiv behandelbare Patienten mit kurativer Therapie-Intention („fit“)**

Dieser Gruppe werden Patienten zugeordnet, die ein biologisches Alter bis 75 Jahre haben, und keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen.

Bei jungen Patienten mit Kinderwunsch bzw. noch nicht abgeschlossener Familienplanung soll je nach Dringlichkeit der Therapie die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen bedacht werden.

##### **6.1.1.1.1 Induktionstherapie**

###### **6.1.1.1.1.1 Therapie 7+3**

Diese Therapie kommt bei Patienten zum Einsatz, die keiner der folgenden Subgruppen zugeordnet können bzw. bei denen eine unmittelbare Therapie-Indikation bei Erstdiagnose besteht und die Ergebnisse der genetischen Diagnostik noch nicht vorliegen.

Die Standard-Induktionstherapie (3+7 Schema) beinhaltet die Kombination aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z. B. Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Idarubicin 10-12 mg/m<sup>2</sup>, oder Mitoxantron 10-12 mg/m<sup>2</sup>) und 7 Tage Cytarabin (100-200 mg/m<sup>2</sup> kontinuierlich), siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

Bei Einordnung in folgende Subgruppen wird ein alternatives Induktionsschema empfohlen:

- Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Patienten mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt
- Patienten mit FLT3-Mutation
- Patienten mit AML-MRC und Patienten mit therapieassoziiertes AML (tAML) bei FLT3wt
- Patienten mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt

###### **6.1.1.1.1.2 Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Patienten mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt - Induktionstherapie**

Die CD33-Positivität ist eine in der Zulassung von GO verankerte Voraussetzung für den Einsatz dieser Substanz. Die Metaanalyse randomisierter Therapie-Interventionsstudien weist für die Patientengruppe der CBF-AMLs einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben durch die Hinzunahme von GO zur Standard-Induktion mit DA aus (HR 0.5; 5-Jahres-Überleben 77,5% versus 55%) [18]. Der Vorteil scheint nicht durch eine Anhebung der CR-Raten [18, 19], sondern durch eine stärkere Reduktion der leukämischen Last bei CR-Patienten (tiefere Remission der CR bzw. höhere Remissionsqualität) und einem daraus resultierenden verringerten Rezidivrisiko zu

entstehen [20]. In der randomisierten AMLSG 09-09-Studie wird dies auch für NPM1-mutierte Patienten gezeigt. Die CR-Raten sind mit und ohne GO ähnlich hoch, aber bei Patienten in CR ist das rezidivfreie Überleben signifikant und klinisch verlängert [15].

Auf der Basis der genannten Ergebnisse wird der Einsatz von GO in Kombination mit DA/7+3 in der ersten Induktionstherapie in den genannten Patientengruppen mit CBF-AML und NPM1-mutierter AML empfohlen. Auf Grund einer erhöhten Toxizität der Kombination wird von der Hinzunahme von Etoposid zu 7+3/DA abgeraten, weil sie insbesondere bei älteren Patienten die Rate an Induktionstodesfällen erhöht [19]. Außerdem sollte GO laut Zulassung nur in der ersten, nicht einer möglichen zweiten Induktionstherapie verabreicht werden. Der Stellenwert von GO während der Konsolidierungstherapie ist weniger klar belegt [21], im Rahmen der Zulassung aber erlaubt.

#### 6.1.1.1.1.3 Patienten mit FLT3-Mutation - Induktionstherapie

Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation sollten von Tag 8-21 der Induktionstherapie Midostaurin in einer Dosis von 50 mg p.o. zweimal täglich erhalten. Abweichend vom Studienkollektiv (Alter 18-59 Jahre) wurde die Zulassung ohne obere Altersbeschränkung erteilt. Daten für Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahre liegen aus einer Phase II Studie vor [22]. Bei Patienten, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geplant ist, sollte Midostaurin 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie abgesetzt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ritonavir oder Clarithromycin) soll wegen der Gefahr von Midostaurin-Spiegelerhöhungen auf Toxizitäten insbesondere bei Patienten im Alter >60 Jahre verstärkt geachtet werden [22]. Starke CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut) sollen wegen der Spiegelabsenkung von Midostaurin nicht gleichzeitig gegeben werden.

#### 6.1.1.1.1.4 Patienten mit AML-MRC und Patienten mit therapieassoziierter AML (tAML) - Induktionstherapie

Für diese Subgruppe ist der Einsatz von CPX-351 als Ersatz für die klassische Kombination aus Cytarabin und Anthracyclin in der Induktionstherapie zugelassen. Die Zulassung basiert auf einem signifikanten Überlebensvorteil von 9,6 Monaten gegenüber 5,9 Monaten nach 7+3 in der randomisierten Zulassungsstudie (HR 0,69) [23]. Die eingeschlossenen Patienten waren im Alter zwischen 60 - 75 und den folgenden verschiedenen Subgruppen zugehörig.

- Vorangegangenes MDS (47%) oder CMML (7.5%)
- De-novo AML mit MDS-Karyotyp (25%)
- t(AML) (20%)

Abweichend vom Studienkollektiv wurde die Zulassung für Patienten mit AML-MRC (inklusive Patienten mit multilineärer Dysplasie) und tAML und für alle Altersgruppen  $\geq 18$  Jahre erteilt. Dieser Entscheidung lagen die Annahmen zugrunde, dass sich alle MRC-Patienten in einem prognostisch ähnlichen Bereich bewegen, dass sich auf einem Alterskontinuum die AML von Patienten unter 60 Jahren biologisch ähnlich verhalten würde wie die von Patienten ab 60 Jahren und dass es in Vorstudien keine Hinweise für vermehrte Toxizität von CPX-351 bei jüngeren Patientengruppen ergaben [24].

Ogleich für diese Annahmen derzeit z.T. klinische Daten fehlen, wird auf Grund ihrer Plausibilität und der eher besseren Verträglichkeit von CPX-351 die Anwendung auch bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren bis auf weiteres empfohlen. Es gilt zu beachten, dass die liposomale Formulierung mit einer höheren Knochenmarktoxizität einhergeht, die sich in einer ca. 7 Tage verlängerten, posttherapeutischen Zytopeniephase manifestiert. Diese führte nicht zu einer Zunahme von infektiösen Komplikationen, aber zu 15% mehr Blutungen im CPX-351-Arm.

Innerhalb der Studienpatienten war der Überlebensvorteil durch den Einsatz von CPX-351 bei Patienten mit konsolidierender allogener Stammzelltransplantation am größten [23].

#### 6.1.1.1.1.5 Patienten mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt - Induktionstherapie

Für Patienten mit intermediärem zytogenetischen Risiko wies die Metaanalyse zur Wirkung von GO in Kombination mit Standard-Chemotherapie ebenfalls einen Überlebensvorteil nach. Die korrespondierende Hazard Ratio lag bei 0,85. Die entsprechende 15%ige Risikoreduktion bzw. Erhöhung des 5-Jahres-Überlebens von 35,5% auf 40,7% fällt damit geringer aus als für Patienten mit günstiger genetischer Konstellation (s.o.), rechtfertigt jedoch trotzdem eine Empfehlung zum Einsatz von GO in dieser Patientensubgruppe. Bei Patienten mit ungünstiger genetischer Konstellation wurde kein Vorteil durch GO nachgewiesen, weshalb für diese Patienten GO nicht empfohlen wird.

#### 6.1.1.1.1.6 Patienten ohne Zuordnung zu den genannten Subgruppen

Patienten, die gemäß vorliegender spezifischer Diagnostik keiner der genannten Subgruppen zugeordnet werden können bzw. bei denen ein unmittelbarer Therapiestart bei Erstdiagnose notwendig ist und die Ergebnisse der genetischen Diagnostik noch nicht vorliegen, erhalten die Standard-Induktionstherapie mit 7+3.

Kürzlich wurden für die Kombination aus Venetoclax mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) oder niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC) hohe CR/CRi-Raten beschrieben [49, 50]. Diese Ergebnisse stammen aus kleinen Phase-I/II-Studien in unfitten Patienten ohne Kontrollarm. Randomisierte Vergleiche und Daten in fitten AML-Patienten existieren bisher nicht. Deshalb kann der Einsatz der Venetoclax-Kombinationen bei fitten Patienten nicht als Standard empfohlen werden.

Patienten, die nicht auf einen oder zwei Induktionstherapiezyklen ansprechen, gelten als primär refraktär und werden mit einer Salvage-Chemotherapie weiter behandelt, siehe Kapitel 6. 1. 2

### 6.1.1.1.2 Postremissionstherapie

Patienten, die eine CR erreichen, benötigen eine Konsolidierungstherapie, da ansonsten ein schnelles Rezidiv der AML zu erwarten ist. Die Konsolidierungstherapie kann grundsätzlich mit hochdosiertem Cytarabin oder einer allogenen Blutstammzelltransplantation erfolgen. Die Wahl der Konsolidierungstherapie orientiert sich am Risikoprofil bzw. der entsprechenden Subgruppe der AML und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Die myeloablative Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation weist eine ähnlich niedrige therapieassoziierte Mortalität auf wie hochdosiertes Cytarabin und wird vereinzelt als alternative Konsolidierungsoption eingesetzt. Das Rezidivrisiko ist gegenüber der allogenen Transplantation jedoch deutlich erhöht und eine Überlegenheit im Gesamtüberleben gegenüber hochdosiertem Cytarabin konnte bislang nicht gezeigt werden [25]. Allerdings scheint dieses Therapieprinzip vor allem bei Niedrigrisiko-Patienten (CEBPAdm, CBF-AML) einen Stellenwert zu besitzen [26].

#### 6.1.1.1.2.1 Chemokonsolidierung mit Cytarabin - Postremissionstherapie

Außerhalb von Studien sollten Patienten mit zytogenetisch günstigem Risiko, d.h. t(8;21) oder inv(16) eine Chemokonsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin (HDAC) erhalten, da für sie auf diese Weise mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Langzeitremission erreicht werden kann [27], siehe [Anhang Akute Myeloische Leukämie Therapieprotokolle](#). Dies gilt auch für Patienten mit AML und normalem Karyotyp sowie NPM1-Mutation ohne begleitende FLT3-ITD-Mutation [13]. Die Erkrankung dieser Patienten kann durch Messung der minimalen Resterkrankung (MRD)

anhand von mutiertem NPM1 überwacht [28] und bei molekularem Rezidiv oder molekularer Persistenz einem Salvage-Konzept, wenn möglich unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation, zugeführt werden.

Für Patienten mit FLT3-ITDlow und NPM1-Mutation soll in die Entscheidung zur Postremissionstherapie der NPM1-Status zum Zeitpunkt der ersten CR nach Induktionstherapie einbezogen werden. Patienten mit einem NPM1-MRD-Niveau <1-2% können eine Cytarabin-basierte Chemoconsolidierung mit Midostaurin erhalten, während für Patienten mit höherem MRD-Niveau eine allogene Blutstammzelltransplantation angestrebt werden sollte [27, 28].

Da Cytarabin in der älteren Patientengruppe mit einer hohen Toxizität einhergeht [24], kommt zur besseren Verträglichkeit bei älteren Patienten intermediär dosiertes Cytarabin zum Einsatz, siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

#### 6.1.1.1.2.2 Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Patienten mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt - Postremissionstherapie

Das Rezidivrisiko dieser Subgruppen ist mit 20-40% vergleichsweise gering [29, 30], sodass die Postremissionstherapie mit hochdosiertem Cytarabin zu einem relativ hohen Anteil von Langzeitremissionen führt. Der Stellenwert von GO in der Postremissionstherapie ist unklar, da in randomisierten Studien GO entweder nur in der Induktion eingesetzt wurde oder alle Patienten, die während der Induktion GO erhielten, auch in der Postremissionstherapie damit behandelt wurden; der Zulassungsstatus enthält die Gabe von GO in zwei Postremissionstherapien. In zwei randomisierten Studien konnte kein Vorteil von GO in der Postremissionstherapie gezeigt werden.

#### 6.1.1.1.2.3 Patienten mit FLT3-Mutation - Postremissionstherapie

Für Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation und Cytarabin-basierter Chemokonsolidierung können von Tag 8-21 der Konsolidierungstherapie Midostaurin in einer Dosis von 50 mg p.o. zweimal täglich erhalten, wenn in der Induktion Midostaurin eingesetzt wurde. Nach Abschluss der Chemokonsolidierung sollte für diese Patienten eine Midostaurin-Erhaltungstherapie über 12 Zyklen über jeweils 28 Tage angestrebt werden.

Trotz allogener Stammzelltransplantation ist das Rezidivrisiko bei FLT3-ITD-AML erhöht. In der randomisierten plazebo-kontrollierten SORMAIN-Studien konnte bei FLT3-ITD-positiven Patienten, die in erster CR allogene Stammzelltransplantiert wurden, durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib das Risiko für Rezidiv oder Tod um 61% reduziert und das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden (HR 0,45) [31]. Auf der Basis dieser Ergebnisse sollte bei FLT3-ITD-Patienten nach allogener Transplantation eine Sorafenib-Erhaltung über 2 Jahre, beginnend zwischen Tag +60 und +100 nach Transplantation, erwogen werden. Auf Toxizitäten und ggf. Dosisreduktionen sollte geachtet werden.

#### 6.1.1.1.2.4 Patienten mit AML-MRC und Patienten mit therapieassoziierter AML (tAML)

Patienten mit AML-MRC haben ein vergleichsweise hohes Rezidivrisiko, weshalb bei geeigneten Patienten in Remission nach CPX-351 mit verfügbarem Spender die allogene Stammzelltransplantation als Postremissionstherapie empfohlen wird. Diese Empfehlung steht im Einklang mit der Beobachtung aus der Zulassungsstudie, dass Patienten mit allogener SZT nach Gabe von CPX-351 die beste Prognose aufwiesen. Bei fehlender Transplantationsoption steht CPX-351 auch für die Konsolidierung zur Verfügung, allerdings ist sein Stellenwert in der Zulassungsstudie nicht gegen den üblichen Standard Hochdosis-Cytarabin, sondern gegen das in der Konsolidierung unübliche 7+3 verglichen worden [23].

Die Prognose von Patienten mit t(AML) richtet sich nach dem genetischen Profil, sodass die beste Postremissionstherapie entsprechend der Eingruppierung in die ELN-Risikostrata ausgewählt werden sollte.

#### 6.1.1.1.2.5 Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose

Auf Grund des relevanten Rückfallrisikos wird für beide Subgruppen eine allogene SZT als Postremissionstherapie empfohlen, wenn der Patient dazu geeignet ist und ein geeigneter Spender zur Verfügung steht. Ist dies nicht der Fall, kann eine Chemokonsolidierung mit Hochdosis-Cytarabin erwogen werden – auf Grund der geringen Heilungsaussichten wird bevorzugt ein alternatives Konzept im Rahmen von Studien empfohlen.

#### 6.1.1.1.2.6 Allogene Blutstammzelltransplantation (SZT) - Postremissionstherapie

Patienten mit ungünstiger Zyto- und Molekulargenetik (ASXL-1, TP53, RUNX1) oder einer FLT3-ITD-Mutation mit hoher Mutationslast haben ein hohes Rezidivrisiko und sollten als Postremissionstherapie eine allogene SZT erhalten [30, 32]. Da die Transplantationsergebnisse vom Krankheitsrisiko, dem Transplantationsrisiko und von Begleiterkrankungen abhängen, sollten diese Patienten, auch bei reduziertem AZ oder Begleiterkrankungen frühzeitig an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um diese Indikationsstellung gemeinsam mit dem Transplantationsteam vornehmen zu können.

Auch bei Patienten mit intermediärem zytogenetischem Risiko und fehlenden günstigen molekularen Markern (NPM1, CEBPAdm) sollte außerhalb von Studien bei Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwister- oder HLA-identischen Fremdspenders eine allogene SZT angestrebt werden. Patienten ohne Spender, mit signifikanten Komorbiditäten oder schlechtem klinischem Zustand sollen, wenn möglich, eine Chemokonsolidierung mit 2-3 Zyklen hochdosiertem Cytarabin erhalten [33]. Alternativ ist bei geeigneten Patienten ohne HLA-identischen Spender auch eine allogene Stammzelltransplantation mit einem HLA-haploidentischen familiären Spender zu erwägen, siehe [Onkopedia allogene Stammzelltransplantation – Indikationen](#).

Eine mögliche Standardchemotherapie für jüngere Patienten außerhalb von Studien stellt das adaptierte CALGB Protokoll [33] dar, siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

Bei älteren fitten Patienten ohne t(8;21) oder inv(16), die nach Induktionstherapie eine CR erreicht haben, sollte die Möglichkeit einer allogenen SZT nach dosisreduzierter Konditionierung angestrebt werden [34], da hierbei Langzeitremissionen um 30% erreicht werden können, selbst bei Vorliegen eines Mismatches [35].

### 6.1.1.2 Ältere fitte Patienten

Dieser Altersgruppe werden Patienten zugeordnet, die ein biologisches Alter über 65 Jahre haben, und keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen. Da sowohl Remissionsraten als auch Langzeitremissionen mit zunehmendem Alter abnehmen und gleichzeitig das Risiko therapieassoziierter Komplikationen steigt [1, 12, 32] müssen Chancen und Risiken in der Altersgruppe besonders gründlich abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden. Dabei kann eine Abschätzung der individuellen CR-Wahrscheinlichkeit und des Frühmortalitätsrisikos anhand von Scores hilfreich sein, z.B. [www.aml-score.org](http://www.aml-score.org) [36] und der genetischen Risikokonstellation [14].

Zur Einschätzung der optimalen Behandlungsstrategie sollen neudiagnostizierte AML-Patienten an einem erfahrenen Therapiezentrum vorgestellt werden.

Bei folgender Konstellation sollte eher eine palliative Therapie mit zytoreduktiver, ambulanter Chemotherapie (siehe Kapitel 6.1.1.3) oder Best Supportive Care (BSC) erwogen werden, weil



die zu erwartenden Komplikationen einer intensiven Therapie einen möglichen Nutzen übersteigen:

- biologisches Alter >75 Jahre
- Komorbiditäten
  - diabetisches Spätsyndrom
  - Leber- oder Nierenerkrankungen
  - Herzinsuffizienz (EF <30%)
- ECOG  $\geq$ 3
- keine intensive Chemotherapie gewünscht
- ungünstige soziale Situation
- geringe Heilungschancen, hohes Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion

Alle übrigen Patienten sollten für eine intensive kurativ intendierte Therapie evaluiert werden. Die Therapie unterscheidet sich nicht grundlegend von der Therapie jüngerer Patienten und wird im Kapitel [6.1.1.1](#) beschrieben. Modifikationen zwischen jüngeren (in der Regel bis zu einem biologischen Alter von 65 Jahren) und älteren fitten Patienten betreffen lediglich die fehlende Empfehlung zu einer Doppelinduktion (stattdessen Evaluation des Knochenmarks bei regeneriertem Blutbild nach einem Induktionszyklus) und die reduzierte Cytarabin-Dosis in der Konsolidierungstherapie, siehe Anhang Therapieprotokolle.

### **6.1.1.3 Ältere Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit**

Bei Patienten mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG  $\geq$ 3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik (unfit, fragil oder frail) besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität. Neben BSC soll diesen Patienten eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden. Neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl werden die hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacitidin und Decitabin empfohlen, da sie gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung bewirken können [[37](#), [38](#), [39](#)], siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

Auf Grund des Wirkmechanismus der HMA kann es zu einem verzögerten Ansprechen kommen, so dass eine Wirksamkeitsbeurteilung erst nach 3-4 Monaten empfehlenswert ist [[40](#)]. Die Therapie sollte alle vier Wochen bis zum Progress verabreicht werden, da nach Absetzen rasch Rezidive auftreten [[41](#)]. Auf Grund fehlender Direktvergleiche in Studien kann keine der beiden Substanzen auf der Basis von Wirksamkeitsunterschieden bevorzugt empfohlen werden – die Anwendung richtet sich damit auch nach praktischen Gesichtspunkten.

Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea [[42](#)].

Auf Grund der weitreichenden prognostischen Konsequenzen für oder gegen eine intensiv-kurativ intendierte oder palliative zytoreduktive Therapie sollen neudiagnostizierte AML-Patienten zur Einschätzung der optimalen Behandlungsstrategie an einem erfahrenen Therapiezentrum vorgestellt werden.

Ausblick: Besonders die in jüngster Zeit durchgeführte Kombinationstherapien mit Azacitidin/Decitabin plus Venetoclax bzw. LDAC plus Venetoclax und spezifische Therapien bei Vorliegen bestimmter genetischer Mutationen (IDH1/2, FLT3-ITD) zeigen sehr ermutigende Ergebnisse. Auf Grund fehlender randomisierter Ergebnisse sind die genannten Optionen bislang kein therapeutischer Standard und in Deutschland nicht zugelassen. Im Einzelfall kann ihr Einsatz jedoch erwogen werden.

### **6.1.2 Rezidivtherapie**

Bei fitten Patienten, die im Rezidiv mit kurativer Intention behandelt werden sollen, ist die allogene Stammzelltransplantation weiterhin das einzige Verfahren mit der Möglichkeit einer Langzeitremission. Außerhalb von Studien gilt die Re-Induktion mit dem Ziel der Erlangung einer zweiten CR als beste Voraussetzung für eine Langzeitremission nach allogener SZT.

Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zur Überlegenheit einer definierten Therapie-strategie im Rezidiv der AML. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktionstherapie, die intermediär oder hoch dosiertes Ara-C einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Sollte weder ein HLA identer Familienspender noch ein Fremdspender vorhanden sein, kann auch auf alternative Stammzellquellen, insbesondere HLA-haploidentische Transplantate familiärer Spender zurückgegriffen werden.

Im Rezidiv nach allogener SZT kann bei chemosensitiver Erkrankung in Einzelfällen eine erneute SZT erwogen werden [43].

Rezidierte Patienten, die für eine intensive Salvage-Therapie nicht geeignet sind, können mit HMA behandelt werden, siehe Kapitel 6. 1. 3. 4

Die fortgeschrittene klinische Entwicklung neuer zielgerichteter Moleküle gegen FLT3, IDH1/2 und CD33 werden die Therapieoptionen im Rezidiv in absehbarer Zeit ergänzen. Zum Zeitpunkt der Leitlinienaktualisierung sind der FLT3-Inhibitor Gilteritinib, die IDH1- und IDH2-Inhibitoren Ivosidenib und Enasidenib und der konjugierte CD33-Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin als Monotherapie in der Rezidivsituation von der FDA zugelassen, nicht von der EMA. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Gilteritinib und Quizartinib sind im Rahmen eines Early-Access-Programms vom Hersteller erhältlich.

Die Daten, die diesen FDA-Zulassungen bzw. Verfügbarkeiten zugrunde liegen, werden im folgenden Kapitel „Neue Substanzen“ zusammengefasst. Weitere, in fortgeschrittener klinischer Entwicklung befindliche Substanzen werden dort ebenfalls erwähnt.

### **6.1.3 Neue therapeutische Ansätze**

Zahlreiche Substanzen mit verschiedensten, auf die AML-Biologie gerichteten Wirkmechanismen befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung, z.T. mit ermutigenden Ergebnissen aus frühen klinischen Studien. Aktuell ist jedoch noch keine der Substanzen zugelassen bzw. als Standardtherapie etabliert.

#### **6.1.3.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren**

Nach den Daten einer randomisiert-placebokontrollierten Studie kann Midostaurin in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei FLT3-mutierten AML-Patienten bis 60 Jahre sowohl EFS, RFS als auch OS signifikant verlängern [44]. Auf der Basis dieser Studie wurde Midostaurin 2017 für die Kombination mit Standard-Induktionschemotherapie, Chemokonsolidierung und als



Erhaltungstherapie für zwölf 28-Tage-Zyklen bei Patienten mit neudiagnostizierter FLT3-mutierter AML von der EMA zugelassen, siehe [Arzneimittel Bewertung Midostaurin](#).

Sorafenib verlängerte in Kombination mit Standard-Chemotherapie in einer randomisiert-placebokontrollierten Studie bei Patienten bis 60 Jahre unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus das EFS und RFS signifikant; eine Verlängerung des Gesamtüberlebens war nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,5 Jahre nachweisbar, aber nicht statistisch signifikant [45].

Bei Patienten mit FLT3-ITD-positiver Erkrankung, die in erster CR allogene Stammzelltransplantiert wurden, führte eine zwischen Tag +60 und +100 begonnene Sorafenib-Erhaltungstherapie in Standarddosierung von 2 x 400 mg über 2 Jahre in der placebokontrollierten randomisierten SORMAIN-Studie zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens von 53% auf 85% nach 2 Jahren (HR 0,39) und einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,45) [31]. Auf der Basis dieser Daten sollte die Sorafenib-Erhaltung bei FLT3-ITD-positiven Patienten nach allogener Transplantation in der Primärtherapie für 2 Jahre erwogen werden.

Der Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Quizartinib (AC220) weist eine höhere Spezifität für FLT3 auf und inhibiert außer der FLT3-ITD-Mutante zusätzlich u.a. KIT. In der randomisierten QUANTUM-R-Studie wurde bei Patienten mit primär-refraktärer oder innerhalb von 6 Monaten rezidivierter FLT3-ITD-mutierter AML eine Quizartinib-Monotherapie mit einer Standard-Therapie-Option (LDAC oder MEC oder Ida-FLAG) verglichen. Patienten mit Quizartinib-Therapie hatten eine signifikant höhere Rate an kompletten Remissionen mit vollständiger oder unvollständiger Regeneration (CR/CRi/CRp 48% versus 27%), wurden im Anschluss häufiger allogene transplantiert (32% versus 12%) und lebten signifikant länger (medianes Gesamtüberleben 6,2 versus 4,7 Monate). Dabei traten mit Ausnahme von 19% klinisch inapparenten QT-Verlängerungen im Quizartinib-Arm überwiegend weniger Nebenwirkungen auf als im Kontrollarm [46].

Der Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Gilteritinib (ASP2215) weist ebenfalls eine höhere Spezifität für FLT3 auf, inhibiert FLT3-ITD, FLT3-TKD und zusätzlich u.a. AXL. In der randomisierten ADMIRAL-Studie wurde bei Patienten mit primär-refraktärer oder rezidivierter FLT3-mutierter AML eine Gilteritinib-Monotherapie mit einer Standard-Therapie-Option (Aza oder LDAC oder MEC oder Ida-FLAG) verglichen. Patienten mit Gilteritinib-Therapie hatten eine signifikant höhere Rate an kompletten Remissionen mit vollständiger oder unvollständiger Regeneration (CR/CRh 34,0% versus 15,3%), wurden im Anschluss häufiger allogene transplantiert und lebten länger. Dabei traten mit Ausnahme von häufigeren Transaminasen- und AP-Erhöhungen im Gilteritinib-Arm weniger Nebenwirkungen auf als im Kontrollarm [47].

Als dritter Zweitgenerations-Inhibitor mit höherer FLT3-Spezifität und Wirksamkeit sowohl gegen die ITD- als auch TKD-Mutante wird Crenolanib derzeit in verschiedenen klinischen randomisierten Studien untersucht.

### **6.1.3.2 Monoklonale Antikörper**

Gemtuzumab-Ozogamicin (GO), ein Konjugat aus CD33-Antikörper und Zytotoxin Calicheamicin wurde auf der Basis der publizierten Studienergebnisse der französischen ALFA-0701-Studie und anderer randomisierter Studien sowie deren Meta-Analyse [18, 48] von der FDA im Jahr 2017 sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie und sowohl für die Primär- als auch Rezidivtherapie der CD33-positiven AML ohne Altersbeschränkung zugelassen. Die EMA erteilte die Zulassung 2018 nur für die Primärtherapie in Kombination mit Standard-Chemotherapie auf der Basis der ALFA-0701-Studie, siehe [Arzneimittel Bewertung Gemtuzumab Ozogamicin](#) und Anhang [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus](#).

### 6.1.3.3 Zytostatika

CPX-351 ist eine liposomal verkapselte Zubereitung von Cytarabin und Daunorubin in fixem Konzentrationsverhältnis 5:1. Die dadurch veränderte Pharmakodynamik und -kinetik zeigte in frühen klinischen Studien eine höhere Wirksamkeit als 7+3 bei älteren Patienten mit tAML und sAML. Eine auf der Basis dieser Ergebnisse durchgeführte Phase-III-Studie an Patienten  $\geq 60$  Jahre mit tAML oder MDS-assoziiertes AML (AML-MRC) einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit CPX-351 im randomisierten Vergleich mit herkömmlichem Cytarabin plus Daunorubicin [23]. Auf der Basis dieser Ergebnisse erhielt CPX-351 im Jahr 2017 die Zulassung von der FDA und 2018 von der EMA für die Therapie neudiagnostizierter AML-Patienten mit tAML oder AML-MRC, siehe Anhang [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus](#), siehe Kapitel 6.1.1.1 und [Arzneimittel Daunorubicin Cytarabin](#)

### 6.1.3.4 Venetoclax

In frühen klinischen Studien ohne Vergleichsarm zeigen sich in der Kombination aus HMA und dem bcl2-Inhibitor Venetoclax deutlich höhere CR/CRi-Raten von 67% in der Gesamtheit mit den höchsten CR-Raten von 91% bei Patienten mit NPM1-mutierter Erkrankung und den niedrigsten von 47% bei Patienten mit TP53-Mutation. Das mediane Gesamtüberleben betrug 17,5 Monate [49]. Auf der Basis von historischen Kontrollen mit Decitabin (17,8% CR/CRp und medianes OS 7,7 Monate) [38] und Azacitidin (27,8% CR/CRi und medianes OS 10,4 Monate) [39] scheint die Kombination mit Venetoclax deutlich wirksamer zu sein, weshalb die FDA dieser Kombination für die Primärtherapie unfitter AML-Patienten im November 2018 die Zulassung erteilte. Auf Grund des Fehlens randomisierter Vergleiche und der Zulassung durch die EMA kann die Kombination derzeit jedoch nicht als neuer Standard empfohlen werden. Ähnlich verhält es sich mit der Kombination aus niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC) und Venetoclax, die in frühen klinischen Studien mit einer CR/CRi-Rate von 54% und einem medianen OS von 10,1 Monaten einherging [50]. Auch diese Daten sind deutlich günstiger als historische Vergleiche, wie auch für die Kombination mit HMAs gibt es eine FDA-, aber keine EMA-Zulassung. Für beide Kombinationen werden vergleichende Ergebnisse aus randomisierten Studien erwartet, die zeigen werden, ob die Venetoclax Kombinationen sich als neuer Therapiestandard in dieser Patientengruppe etablieren können.

### 6.1.3.5 IDH-Inhibitoren

Bei 10-20% der AML-Patienten findet sich eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen. Das Mutationsprodukt führt zur Reduktion von alpha-Keto-Glutarat zu 2-Hydroxy-Glutarat (2-HG). 2-HG fördert die Hypermethylierung des Genoms, führt dadurch zu einer Hemmung der Zelldifferenzierung und trägt damit zur Leukämieentstehung bei. Der durch die Hemmung des mutierten IDH erzielte antileukämische Effekt bildete die Grundlage für die Entwicklung der IDH-Inhibitoren Ivosidenib (IDH1) und Enasidenib (IDH2) [51]. Auf der Basis günstiger Ansprechraten und nachfolgend Monate andauernder Remissionen unter Ivosidenib- und Enasidenib-Therapie im Rahmen nichtrandomisierter Studien erteilte die FDA 2017 dem Arzneimittel die Zulassung für die Therapie rezidivierender oder refraktärer AML mit nachgewiesener IDH1/2-Mutationen [52], Anhang [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus](#).

### 6.1.3.6 Glasdegib

Als weiterer Kombinationspartner von LDAC ist der Hedgehog-Inhibitor Glasdegib in einer randomisierten Phase-II-Studie evaluiert worden. Die Ergebnisse zeigten ein höheres Ansprechen durch Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC allein (CR/CRi 24,3% versus 5,2%) und eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,3 auf 8,3 Monate (HR 0,46) [53]. Glas-

degib wurde nicht placebokontrolliert untersucht. Die FDA erteilte Glasdegib im November 2018 auf der Basis der genannten Ergebnisse die Zulassung für die Primärtherapie unfitter AML-Patienten. Derzeit wird Glasdegib in einer großen Phase-III-Studie in Kombination sowohl mit Azacitidin als auch mit intensiver Standard-Chemotherapie als Erstlinientherapie evaluiert.

#### **6.1.3.7 Hypomethylierende Substanzen**

Als Weiterentwicklung der bereits bei älteren nichtfittern Patienten zugelassenen HMAs Azacitidin und Decitabin werden derzeit orale Formulierungen von Azacitidin und Guadecidabin in klinischen Studien untersucht.

#### **6.1.4 Supportive Therapie**

Die Prognose neudiagnostizierter AML-Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, vor allem in der jüngeren Patientenpopulation. Angesichts der marginalen Veränderungen bei der zytostatischen Therapie – die Kombination aus Cytarabin plus Anthrazyklin wird bereits seit den 70er Jahren verwendet, das 7+3-Schema stammt vom Beginn der 80er Jahr und die Hochdosis-Cytarabin-Konsolidierung aus der Mitte der 90er Jahre – ist diese Prognoseverbesserung in nicht unerheblichem Maß den Verbesserungen in der supportiven Therapie zu verdanken [3, 4, 54, 55]. Wesentliche Bestandteile der supportiven Therapie sind Infektionsprophylaxe und –therapie immunsupprimierter und stammzelltransplantierter Patienten, Transfusionen, Antiemese und Therapie gastrointestinaler Komplikationen. Zur konkreten Umsetzung wird auf die separaten hierzu vorliegenden Leitlinien zur Supportivtherapie (<https://www.onkopedia.com/onkopedia/guidelines>) und die Anforderungen an die Hygiene immunsupprimierter Patienten des Robert-Koch-Instituts ([http://www.rki.de/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Immunsuppr\\_Rili.html](http://www.rki.de/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Immunsuppr_Rili.html)) verwiesen.

### **6.3 Kinder und Jugendliche**

#### **6.3.1 Grundlagen**

Obwohl die Überlebenschancen für Kinder und Jugendliche mit einer AML in den letzten Jahrzehnten von einer fast immer tödlich verlaufenden Erkrankung auf heute mehr als 70% Überleben verbessert werden konnten, bleibt die AML eine der bedrohlichsten Diagnosen. Bei einer Inzidenz von 7 auf 1.000.000 Kinder erkranken jährlich in Deutschland etwa 100 bis 120 Kinder und Jugendliche [56].

Die Therapie der pädiatrischen AML wurde in den vergangenen 40 Jahren durch populationsbasierte Therapieoptimierungsstudien kontinuierlich weiterentwickelt. In Deutschland, Österreich, der Schweiz, Tschechien und der Slowakei erfolgte dieses durch die AML-BFM Studiengruppe. International haben verschiedene europäische (NOPHO, Skandinavien; AIOEP, Italien; LAME, Frankreich; MRC- Großbritannien), amerikanische (COG; St. Jude) oder auch die japanische Studiengruppe zur Weiterentwicklung der Therapie sowie zur Identifizierung prognostischer Faktoren beigetragen [57].

Nur bei einem kleinen Anteil der pädiatrischen AML liegt eine genetische Prädisposition der Kinder vor, hier sind vor allem die Trisomie 21 oder die Fanconi-Anämie zu nennen. Bei Kindern kann der Ursprung der leukämischen Entwicklung bereits pränatal beginnen [58]. In den Stoffwechselscreeningkarten von Neugeborenen konnten bereits leukämieassoziierte Aberration nachgewiesen werden [59].

Ein besonderes Modell ist die myeloische Leukämie bei Kindern mit Trisomie 21. Die Prädisposition führt zunächst intrauterin zu einer relativ gesteigerten Megakaryopoese (Trisomie 21 ~ 70% vs. Normale ~30%) in der fetalen Blutbildung. Während des 2. Trimenon werden dann vermehrt GATA1 (hämatopoetischer Transkriptionsfaktor) mutierte, megakaryoblastäre Klone nachweisbar, die offensichtlich im Zusammenhang mit weiteren Trisomie-21-bedingten Dispositionen bei den Feten in der Hämatopoese dominant werden können. Diese Proliferation wird dann bei 5-10% der Neugeborenen als transiente Leukämie (TL) diagnostiziert. Bislang ungeklärt sind Faktoren, die bei mehr als 20% der Kinder innerhalb der ersten 4 Lebensjahre zu einer Myeloischen Leukämie bei Down Syndrome (ML-DS) führen. Diese phänotypisch ebenfalls megakaryoblastäre Leukämie (AMKL) weist fast immer die identische GATA1-Mutation wie die TL auf [60]. Auch bei anderen Subgruppen könnte die Disposition, entweder durch neue Mutationen, Polymorphismen oder auch durch prädisponierende Keimbahnmutationen eine relevante Rolle spielen.

### 6.3.2 Klinisches Bild

Die Symptomatik der AML bei Kindern und Jugendlichen ist unspezifisch und erklärt sich im Wesentlichen durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark oder direkt durch hohe Blastenkonzentrationen. Dabei fallen meist die anämiebedingte Blässe, vermehrte Hämatome und Petechien bei Thrombozytopenie oder Infektionen aufgrund der Neutro- und Lymphopenie auf. Bei hohen Blastenzahlen kann es zu Viskositätsproblemen, häufig beginnend mit pulmonalen Symptomen, oder zu schweren Blutungen bei Gerinnungsstörungen kommen.

Insbesondere bei monoblastären Leukämien können multiple Hautinfiltrationen sichtbar werden. Eine Hyperplasie der Gingiva sollte ebenfalls zur weiteren hämatologischen Diagnostik Anlass geben. Weitere extramedulläre Manifestationen können vor allem bei AML, die mit einer Translokation 8;21 assoziiert sind, als Raumforderung in der Orbita imponieren, aber auch als sogenanntes Myelosarkom oder Chlorom an jeder anderen Lokalisation.

### 6.3.3 Diagnose

Die Diagnostik der AML erfolgt primär im Knochenmark, das heißt durch Analyse des Knochenmarkspirats, siehe auch [Tabelle 1](#). Bei AML mit assoziierter Myelofibrose, häufig bei AMKL, kann auch eine Knochenmarkbiopsie erforderlich sein. Bei sehr hohen Leukozytenzahlen mit hohem Blutungsrisiko erfolgt die Diagnostik zunächst aus dem peripheren Blut. Gleiches gilt für die initial obligatorische Lumbalpunktion zum Ausschluss oder Nachweis einer Beteiligung des Zentralen Nervensystems.

Trotz der Fortschritte der molekulargenetischen Methoden behält die primäre morphologische und immunphänotypische Beurteilung ihren hohen initialen Stellenwert, da sie eine schnelle Linienzuordnung als AML erlaubt. Besonders relevant ist sie aber auch zur sofortigen Identifikation einer akuten Promyeloblastenleukämie (APL, AML FAB M3) oder Monoblastenleukämie (hier vor allem in Abgrenzung zur ALL). Beide AML-Subtypen sind als Notfälle zu betrachten, die eine direkte Intervention benötigen.

Die APL hat unter Kindern mit mediterraner/asiatischer Herkunft eine deutliche höhere Häufigkeit als bei Nordeuropäern (>20% vs. 5%), siehe auch [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#). Es sind häufiger ältere Kinder und Jugendliche betroffen. Aufgrund des sehr hohen Blutungsrisikos (u.a. fatale Hirnblutungen) in der Initialphase stellt die APL einen Notfall dar, vor allem wenn die Leukozytenzahl über 10.000/µl ist. Hier muss die sofortige Therapie mit der differenzierenden all-trans-Retinolsäure (ATRA) erfolgen.

Bei der Monoblastenleukämie und der häufig begleitenden Hyperleukozytose müssen schnelle Maßnahmen zur Hemmung der Proliferation (z.B. Cytarabintherapie) gemeinsam mit supportiver Therapie (Rasburicase, Hydrierung, Korrektur der Gerinnungsstörung) eingeleitet werden [57, 61].

### **6.3.4 Prognostische Faktoren und Risikogruppen**

International etabliert ist Stratifizierung in Risikogruppen als günstig, intermediär und ungünstig. Die aktuelle ELN-Klassifikation ist in [Tabelle 4](#) zusammengefasst [11]. In den meisten Studiengruppen erfolgt die Zuteilung aufgrund genetischer Merkmale der leukämischen Blasten. Diese wird ergänzt durch die Bestimmung des Therapieansprechens mittels Morphologie und Immunphänotypisierung.

### **6.3.5 Therapie**

#### **6.3.5.1 Chemotherapie**

Die Behandlung der AML beruht auf einer intensiven Polychemotherapie, deren wichtigsten Komponenten das Cytarabin und die Anthrazykline sind. Die Verbesserungen der letzten Jahrzehnte beruhten vor allem auf der Intensivierung der Behandlung in der Induktionsphase. Voraussetzung hierfür waren vor allem eine verbesserte Supportivtherapie, um die schweren Nebenwirkungen und hohe Infektionsfrequenz kontrollieren zu können, siehe auch Kapitel [6.1.4](#)

Aufgrund der Kardiotoxizität der Anthrazykline wird in den AML-BFM Studien in Deutschland, Österreich, Tschechien, der Schweiz und der Slowakei eine liposomale Formulierung des Daunorubicin angewandt, wodurch eine Verringerung der herzscheidigenden Wirkung erreicht werden soll.

Neben den beiden Substanzen kommen in der Therapie der AML als weitere Zytostatika das Etoposid, Mitoxantron oder Thioguanin zur Anwendung.

In den letzten Jahren wurden ergänzend weitere Substanzen in die Behandlung der pädiatrischen AML eingeführt, um eine zielgerichtete oder eine auf spezielle Mechanismen abzielende Therapie zu erreichen [62, 63]. Sowohl die amerikanische COG als auch die AML-BFM Studiengruppe empfiehlt bei AML mit einer FLT3-ITD die zusätzliche Gabe von Sorafenib im Intervall der Chemotherapieblöcke.

#### **6.3.5.2 Allogene Stammzelltransplantation**

Neben der Chemotherapie kann nach Remission der AML auch eine allogene Stammzelltherapie erfolgen. Die Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation konnten in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Trotzdem bleibt die SZT den Hochrisiko-AML vorbehalten [64].

#### **6.3.5.3 Rezidiv**

Die Therapie des Rezidivs einer AML erfolgt mit einer erneuten Induktionstherapie. Die Internationale AML-Studiengruppe konnte dabei in einer weltweiten Studie in 20 Ländern und 200 Zentren Überlebensraten ab Rezidiv von 38% erreichen. Dabei war in allen Fällen eine SZT in 2. Remission indiziert. CBL-AML hatten sogar Überlebensraten nach Rezidiv von ca. 60% [65]. Seit einiger Zeit werden alle Patienten mit einem quantifizierbaren genetischen Marker nach Remission kontinuierlich überwacht, um so frühzeitig ein molekulares Rezidiv (Anstieg >1 log-Stufe)

zu erkennen. Da das molekulare Rezidiv unbehandelt immer ins offene Rezidiv mündet, untersuchen laufende Studien, ob eine frühe Intervention Therapietoxizität vor der notwendigen Stammzelltransplantation einsparen kann.

#### **6.3.5.4 Myeloische Leukämie bei Trisomie 21**

Kinder mit Trisomie 21 haben ein hohes Risiko, in den ersten 4 Lebensjahren eine AML mit der Mutation des GATA1 zu entwickeln siehe Kapitel [6.3.1](#) Im Gegensatz zu anderen AML, führte bei diesen Kindern aufgrund der gesteigerten Empfindlichkeit für Toxizitäten, eine Reduktion und Anpassung der Therapieintensität zu verbesserten Überlebensraten von etwa 90%.

#### **6.3.5.5 Akute Promyelozytäre Leukämie (APL)**

Wenn die Initialphase mit dem sehr hohen Blutungsrisiko überstanden war, hatte die APL bereits in der Vergangenheit eine sehr gute Prognose [\[66\]](#). Die aktuelle Empfehlung umfasst wie bei Erwachsenen die Kombination von ATRA und Arsentrioxid, siehe auch [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#).

#### **6.3.5.6 Therapieassoziierte AML**

Die AML ist das häufigste Zweitmalignom nach einer vorangegangenen Radio- oder Chemotherapie. Am häufigsten treten myelo-monoblastäre AML auf, meist assoziiert mit einer t(9;11). Insgesamt bleibt die Prognose der therapieassoziierten AML ungünstig. Die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte zeigen, dass mit ein oder zwei Induktionsblöcken eine Remission oder zumindest eine Blastenfreiheit (morphologisch) erreicht werden sollte, um dann eine allogene SZT anzuschließen. Mit diesem Vorgehen einer begrenzten Chemotherapie, konnte zuletzt immerhin ein Überleben von 30-40 % erreicht werden kann.

#### **6.3.6 Spätfolgen**

Schwere Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit AML manifestieren sich in Form von Zweitmalignomen, Kardiotoxizitäten und als Folgen einer Stammzelltransplantation als chronische GvDH. Die kumulative Zweitmalignomrate nach 20 Jahren beträgt etwa <2%. Insgesamt gibt aber etwa die Hälfte aller Langzeitüberlebenden chronische gesundheitliche Probleme an. Schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen sind etwa 3mal so häufig wie in der Vergleichsbevölkerung. Eine späte Kardiotoxizität muss bei ca. 5% der Patienten erwartet werden, allerdings wird diese nur bei der Hälfte klinisch manifest. Schwierig sind aussagen zur Fertilität. Bei Mädchen, die nur Chemotherapie erhalten haben, zeigt sich bei 14% eine deutliche Verminderung des Anti-Müller-Hormons als Zeichen einer Beeinträchtigung der Fertilität [\[67, 68\]](#).

#### **6.3.7 Ausblick**

Mit Ausnahme der APL konnten die neueren, molekular wirkenden Substanzen alleine bislang keine AML heilen. Nur in wenigen Fällen scheinen die Therapieergebnisse durch die Kombination mit der konventionellen Chemotherapie verbesserbar zu sein. Deshalb muss weiterhin die aktuelle Therapie optimiert werden. Das betrifft die Risikostratifizierung, Supportivtherapie und Chemotherapie bzw. Stammzelltransplantation.

Gleichzeitig muss die Forschung zu den Entstehungsmechanismen und gezielteren, nebenwirkungärmeren Medikamenten oder alternative Optionen wie Immun- und Zelltherapien intensiviert werden, um zukünftig die AML bei allen Kindern und Jugendlichen heilbar zu machen.



## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Therapie wird eine Remissionskontrolle im Allgemeinen zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- zwei Wochen nach Beginn von Induktion I („Frühpunktion“)
- nach Ende der Induktionstherapie bei regeneriertem Blutbild
- vor Beginn jeder Konsolidierungstherapie
- nach Ende der Postremissionstherapie

### 8.2 Nachsorge

AML Patienten sollten klinisch und hämatologisch nachgesorgt werden, um ein Rezidiv möglichst frühzeitig zu entdecken. Dafür sind regelmäßige klinische Vorstellungen, sowie Blutbild- und Knochenmarkskontrollen notwendig. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv oder auffälligem Blutbild muss eine Knochenmarkuntersuchung erfolgen. Da der größte Teil der Rezidive innerhalb von 18-24 Monaten nach Erreichen der Remission auftritt, werden Blutbildkontrollen aller 1-3 Monate innerhalb der ersten zwei Jahre empfohlen, danach alle 3-6 Monate für die Jahre 3-5.

## 9 Literatur

1. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW et al.: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* January: 39-59, 1951. [PMID:14801771](#)
2. Crowther D, Bateman CJT, Vartan CP et al.: Combination chemotherapy using L-asparaginase, daunorubicin, and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukaemia. *BMJ* 4:513-517, 1970. [PMID:4921703](#)
3. Shah A, Andersson TM, Racht B et al.: Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 162:509-516, 2013. [DOI:10.1111/bjh.12425](#)
4. Thein MS, Ershler WB, Jemal A et al.: Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer* 119:2720-2727, 2013. [DOI:10.1002/cncr.28129](#)
5. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.: Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113:4179-4187, 2009. [DOI:10.1182/blood-2008-07-172007](#)
6. Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ: Genomic classification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 375:900-901, 2016. [DOI:10.1056/NEJMc1608739](#)
7. Kayser S, Döhner K, Krauter J et al.: The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 117:2137-2145, 2011. [DOI:10.1182/blood-2010-08-301713](#)
8. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ: The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol* 89:E125-132, [DOI:10.1002/ajh.23744](#)

9. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al.: Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* 113:1906-1908, 2009. DOI:[10.1182/blood-2008-10-182782](https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-182782)
10. Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L et al.: Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev* 32:416-425, 2018. DOI:[10.1016/j.blre.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.03.006)
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI:[10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
12. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS: Acute myeloid leukemia in the real world. Why population-based registers are needed. *Blood* 119:3890-3899, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-12-379008](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-379008)
13. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2016. pii:[blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
14. Schlenk R, Döhner H: Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:324-330, 2013. DOI:[10.1182/asheducation-2013.1.324](https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.324)
15. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME et al.: Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 113:28-36, 2009. DOI:[10.1182/blood-2008-05-157065](https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-157065)
16. Bertoli S, Bérard E, Huguet F et al.: Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 121:2618-2626, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-09-454553](https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-454553)
17. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J et al.: Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 106:1090-1098, 2006. DOI:[10.1002/cncr.21723](https://doi.org/10.1002/cncr.21723)
18. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR et al.: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15:986-996, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70281-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70281-5)
19. Schlenk R, Paschka P, Krzykalla J et al.: Gemtuzumab Ozogamicin in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Prospective Randomized AMLSG 09-09 Phase-III Study American Society of Hematology Annual Meeting, Abstract 81, 2018. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper113442.html>
20. Lambert J, Lambert J, Nibourel O et al.: MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin. *Oncotarget* 15:6280-6288, 2014. DOI:[10.18632/oncotarget.2196](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2196)
21. Burnett AK, Hills RK, Milligan D et al.: Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 29:369-377, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2010.31.4310](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4310)
22. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W et al.: Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 133:840-851, 2019. DOI:[10.1182/blood-2018-08-869453](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-869453)
23. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE et al.: CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 36:2684-2692, 2018. DOI:[10.1200/JCO.2017.77.6112](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6112)



24. Krauss AC, Gao X, Li L et al.: FDA Approval Summary: (Daunorubicin and Cytarabine) Liposome for Injection for the Treatment of Adults with High-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 25:2685-2690, 2019. DOI:[10.1158/1078-0432.CCR-18-2990](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2990)
25. Zuckerman T, Beyar-Katz O, Rowe JM: Should autotransplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission be revisited? *Curr Opin Hematol* 23:88-94, 2016. DOI:[10.1097/MOH.0000000000000212](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000212)
26. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y et al.: The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood* 122:1576-1582, 2013. DOI:[10.1182/blood-2013-05-503847](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-503847)
27. Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO et al.: Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol* 29:2709-2716, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2011.35.0371](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0371)
28. Shayegi N, Kramer M, Bornhäuser M et al.: The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. *Blood* 122:83-92, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-10-461749](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-461749)
29. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al.: Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 22:3741-3750, 2004.
30. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF et al.: The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 579-590, 2012. DOI:[10.1038/nrclinonc.2012.150](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.150)
31. Burchert A, Bug G, Finke J et al.: Sorafenib As Maintenance Therapy Post Allogeneic Stem Cell Transplantation for FLT3-ITD Positive AML: Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicentre Sormain Trial. *Blood* 132:661 (Abstract), 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-99-112614](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112614)
32. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al.: Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 107:3481-3485, 2006. PMID:[16455952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455952/)
33. Mayer RJ, Davis RG, Schiffer CA et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 331:896-903, 1994. DOI:[10.1056/NEJM199410063311402](https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311402)
34. Ossenkoppele G, Löwenberg B: How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 125:767-774, 2015. DOI:[10.1182/blood-2014-08-551499](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551499)
35. Savani BN, Labopin M, Kröger N et al.: Expanding transplant options to patients over 50 years. Improved outcome after reduced intensity conditioning mismatched-unrelated donor transplantation for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 101:773-780, 2016. DOI:[10.3324/haematol.2015.138180](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.138180)
36. Krug U, Röllig C, Koschmieder A et al.: Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 376:2000-2008, 2010. DOI:[10.1016/S0140-6736\(10\)62105-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62105-8)
37. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28:562-569, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.23.8329](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8329)
38. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast

- count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.9429
39. Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al.: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126:291-299, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-01-621664
  40. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M et al.: Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *Ann Hematol* 93:1825-1838, 2014. DOI:10.1007/s00277-014-2126-9
  41. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F et al.: Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. *Leuk Res* 39:520-524, 2015. DOI:10.1016/j.leukres.2015.03.006
  42. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109:1114-24, 2007. DOI:10.1002/cncr.22496
  43. Fathi AT, Chen YB: treatment of relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Hematol Malig Rep* 9:186-199, 2014. DOI:10.1007/s11899-014-0209-2
  44. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377:454-464, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1614359
  45. Röllig C, Serve H, Hüttmann A et al.: The Addition of Sorafenib to Standard AML Treatment Results in a Substantial Reduction in Relapse Risk and Improved Survival. Updated Results from Long-Term Follow-up of the Randomized-Controlled Soraml Trial. Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH) 2017, Abstract.621, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106668.html>
  46. Cortes JE, Khaled SK, Martinelli G et al.: Efficacy and Safety of Single-Agent Quizartinib (Q), a Potent and Selective FLT3 Inhibitor (FLT3i), in Patients (pts) with FLT3-Internal Tandem Duplication (FLT3-ITD)-Mutated Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) Enrolled in the Global, Phase 3, Randomized Controlled Quantum-R Trial. *Blood* 132:563 (Abstract), 2019. DOI:10.1182/blood-2018-99-110439
  47. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al. : Gilteritinib significantly prolongs overall survival in patients with FLT3-mutated (FLT3mut+) relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML): Results from the Phase III ADMIRAL trial. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2019: CT184, 2019.
  48. Lambert J, Pautas C, Terré C et al.: Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. DOI:10.3324/haematol.2018.188888
  49. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133:7-17, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-08-868752
  50. Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ et al.: Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 37:1277-1284, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.01600
  51. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA et al.: Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 130:722-731, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-04-779405

52. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133:7-17, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-08-868752
53. Cortes JE, Douglas Smith B, Wang ES et al.: Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. *Am J Hematol* 93:1301-1310, 2018. DOI:10.1002/ajh.25238
54. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S et al.: Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia* 28:289-292, 2014. DOI:10.1038/leu.2013.176
55. Percival ME, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA: Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer* 121:2004-2012, 2015. DOI:10.1002/cncr.29319
56. Kaatsch P, Spix C. Annual report 2015 German Childrens Cancer Registry. Mainz 2015. [http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015\\_s](http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s)
57. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al.: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120:3187-205, 2012. DOI:10.1182/blood-2012-03-362608
58. Gilliland DG, Tallman MS: Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 1:417-420, 2002. DOI:10.1016/S1535-6108(02)00081-8
59. Greaves M: Prenatal origins of childhood leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 7:233-245, 2003. PMID:15024967
60. Klusmann JH, Godinho FJ, Heitmann K, et al.: Developmental stage-specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoiesis and leukemogenesis. *Genes Dev* 24:1659-1672, 2010. DOI:10.1101/gad.1903410
61. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J et al.: Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 18:72-77, 2004. DOI:10.1038/sj.leu.2403188
62. Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, et al.: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg (R)) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 27:269-272, 2004. DOI:10.1159/000075606
63. Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M et al.: Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br J Haematol* 148:768-776, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.08011.x
64. Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M et al.: 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* 97:21-29, 2012. DOI:10.3324/haematol.2011.051714
65. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al.: 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* 31:599-607, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.7384
66. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 149:399-409, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08107.x

67. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D: Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 48:651-62, 2007. DOI:10.1002/pbc.21105
68. Leung W, Hudson MM, Strickland DK et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 18:3273-3279, 2000. DOI:10.1200/jco.2000.18.18.3273

## 10 Aktive Studien

<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studienregister/dlstr>

## 11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle

- [Akute Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle](#)
- [Akute Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle](#)

## 13 Zulassungsstatus

- [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)
- [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

## 15 Anschriften der Experten

### **PD Dr. Christoph Röllig**

Universitätsklinikum Dresden  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
[christoph.roellig@uniklinikum-dresden.de](mailto:christoph.roellig@uniklinikum-dresden.de)

### **Prof. Dr. med. Dietrich Wilhelm Beelen**

Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Knochenmarktransplantation  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
[dietrich.beelen@uk-essen.de](mailto:dietrich.beelen@uk-essen.de)

### **Prof. Dr. med. Jan Braess**

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg  
Onkologisches Zentrum  
Prüfening Str. 86  
93049 Regensburg  
[jan.braess@barmherzige-regensburg.de](mailto:jan.braess@barmherzige-regensburg.de)

### **Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil**

Landeskrankenhaus Salzburg  
Universitätsklinik f. Innere Medizin III  
Onkologisches Zentrum  
Müllner Hauptstr. 48  
A-5020 Salzburg  
[r.greil@salk.at](mailto:r.greil@salk.at)

**Univ.-Prof. Dr. med. Dietger Niederwieser**

Universitätsklinikum Leipzig  
Zentrum für Innere Medizin  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Johannisallee 32  
04103 Leipzig  
[Dietger.Niederwieser@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Dietger.Niederwieser@medizin.uni-leipzig.de)

**Prof. Dr. med. Jakob Passweg**

Universitätsspital Basel  
Hämatologie  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[jakob.passweg@usb.ch](mailto:jakob.passweg@usb.ch)

**Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt**

Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Kinderheilkunde III  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
[dirk.reinhardt@uk-essen.de](mailto:dirk.reinhardt@uk-essen.de)

**Prof. Dr. Richard F. Schlenk**

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)  
Marsilius Arkaden  
Turm West 9 Stock  
Im Neuenheimer Feld 330.3  
69120 Heidelberg  
[richard.schlenk@nct-heidelberg.de](mailto:richard.schlenk@nct-heidelberg.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

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