

# Akute Promyelozyten Leukämie (APL)

## 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. Hermann Einsele

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>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	3
2.2 Epidemiologie .....	4
2.3 Pathogenese .....	4
2.4 Risikofaktoren .....	5
<b>3 Vorsorge und Früherkennung</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>5</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>5</b>
5.1 Diagnostik .....	5
5.1.1 Morphologie / Zytochemie / Immunphänotypisierung .....	6
5.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie .....	7
5.2 Differenzialdiagnose .....	7
5.3 Prognose .....	8
5.3.1 Früh Tod .....	8
5.3.2 Rezidivrisiko .....	8
<b>6 Therapie</b> .....	<b>9</b>
6.1 Therapiestruktur .....	9
6.1.1 Erstlinientherapie .....	9
6.1.1.1 Therapie bei Standardrisiko: ATO plus ATRA .....	10
6.1.1.1.1 Induktionstherapie .....	10
6.1.1.1.2 Konsolidierungstherapie .....	11
6.1.1.1.3 Erhaltungstherapie .....	11
6.1.1.2 Therapie bei hohem Risiko: ATRA-plus-Chemotherapie .....	11
6.1.1.2.1 Induktionstherapie bei Hochrisiko APL .....	11
6.1.1.2.2 Konsolidierungstherapie bei Hochrisiko APL .....	11
6.1.1.2.3 Erhaltungstherapie bei Hochrisiko APL .....	12
6.1.2 Rezidierte oder refraktäre APL .....	12
6.1.3 ZNS Prophylaxe und Therapie des ZNS-Rezidivs .....	14
6.1.4 Molekulares Monitoring .....	14
6.2 Therapiemodalitäten .....	15
6.2.1 All-trans-Retinsäure (ATRA) .....	15
6.2.2 Arsentrioxid .....	15
6.2.3 Chemotherapie .....	16
6.2.4 Gemtuzumab Ozogamicin .....	17
6.2.5 Supportive Therapie .....	17
6.2.5.1 Gerinnungsstörungen .....	17

6.2.5.2	Hyperleukozytose, .....	17
6.2.5.3	APL-Differenzierungssyndrom (ADS).....	18
6.2.5.4	Infektionen.....	18
6.3	Besondere Situationen.....	19
6.3.1	APL mit seltenen Translokationen .....	19
6.3.2	Ältere Patienten .....	19
6.3.3	Sekundäre APL.....	20
6.3.4	Schwangerschaft .....	20
<b>7</b>	<b>Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>20</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>20</b>
<b>10</b>	<b>Aktive Studien.....</b>	<b>23</b>
<b>11</b>	<b>Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>Studienergebnisse.....</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>Zulassungsstatussiehe Anhang .....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>Links.....</b>	<b>24</b>
<b>15</b>	<b>Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>24</b>
<b>16</b>	<b>Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten (siehe Ta- belle) .....</b>	<b>25</b>

# Akute Promyelozyten Leukämie (APL)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

**ICD-10:** C92.4

**Stand:** August 2020

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Eva Lengfelder, Konstanze Döhner, Jean-Francois Lambert, David Nachbaur, Dietger Niederwieser, Richard F. Schlenk, Felicitas Thol, Uwe Platzbecker

**Vorherige Autoren:** Bernhard Wörmann

## 1 Zusammenfassung

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) ist eine rasch progrediente Form von akuter Leukämie, die unbehandelt schnell zum Tode führt. Die charakteristische Morphologie der promyelozytären Blasten in Kombination mit dem genetischen Nachweis der APL-spezifischen Chromosomentranslokation  $t(15;17)(q22;q21)$  bzw. des Fusionsgens *PML/RARA* erlauben die zweifelsfreie Diagnose einer APL.

Bei Erstmanifestation einer APL ist die Einleitung supportiver Therapiemaßnahmen zur Reduktion der mit den APL assoziierten bedrohlichen Blutungskomplikationen, die schnelle und gezielte Diagnostik sowie der unverzügliche Beginn der antileukämischen Therapie von essenzieller Bedeutung.

Das Therapieziel der APL ist kurativ. Voraussetzung für eine dauerhafte Remission und Heilung ist das Erreichen einer molekularen Remission. Primär durch den Einsatz von Anthrazyklinen, nachfolgend von All-*trans*-Retinsäure (ATRA) und später von Arsenderivaten wurden die Heilungschancen der APL im Verlauf der vergangenen Dekaden kontinuierlich verbessert. Sie liegen heute in Therapiestudien über 90%. Für Patienten mit einer prätherapeutischen Leukozytenzahl  $\leq 10\,000/\mu\text{l}$  (Standard-Risiko APL) stellt die Chemotherapie-freie Kombination von ATRA und [Arsentrioxid](#) (ATO) die aktuelle Standardtherapie dar. Für Patienten mit höherer initialer Leukozytenzahl (Hochrisiko APL) ist die Kombination von ATRA und Anthrazyklin-basierter Kombinationschemotherapie weiterhin der Therapiestandard.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) gehört zu den myeloischen Neoplasien. In der FAB Klassifikation wurde sie als AML M3 bezeichnet, in der aktuellen WHO Klassifikation ist sie unter ‚Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities‘ eingeordnet [1]. Die APL ist durch eine charakteristische Morphologie der Blasten gekennzeichnet und in der Regel mikroskopisch diagnostizierbar. Die mikrogranuläre Variante (AML M3v) ist eine morphologische Sonderform der APL, die überwiegend mit erhöhten Leukozytenzahlen assoziiert ist. Der genetische Nachweis der APL-spezifischen Chromosomentranslokation  $t(15;17)(q22;q21)$ , bzw. des Fusionsgens *PML/RARA* ist diagnostisch beweisend und obligater Bestandteil der Diagnostik. Sehr selten finden sich zytogenetische Varianten.

Charakteristisch für die unbehandelte APL ist eine rasch zunehmende Blutungsneigung aufgrund ausgeprägter plasmatischer Gerinnungsstörungen, ggf. verstärkt durch die Folgen der Thrombozytopenie. Aufgrund der oft foudroyanten Verläufe in der Initialphase ist eine neudagnostizierte APL immer als hämatologischer Notfall einzustufen, der umgehend der diagnostischen Abklärung und ohne Verzug der Einleitung von Therapiemaßnahmen bedarf.

Mit der Kombination von ATRA und anthrazyklinhaltiger Chemotherapie werden in Abhängigkeit vom Risikoprofil Remissionsraten von 80 bis über 90% und Langzeitüberlebensraten über 75% erreicht [2]. Die Kombination von ATO und ATRA hat die Prognose weiter verbessert und stellt den aktuellen Standard für die Primärtherapie der low- und intermediate- Risiko-APL (zusammengefasst als Standardrisiko-APL; prätherapeutische Leukozytenzahl  $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ ) dar. In Therapiestudien konnte hierdurch die Frühmortalitätsrate und die Rezidivrate bei Patienten mit Standard-Risiko-APL weiter reduziert und das Gesamtüberleben dieser Patientengruppe auf über 95% verbessert werden [3- 6]. Auch bei Hochrisikopatienten (prätherapeutische Leukozytenzahl  $>10\,000/\mu\text{l}$ ) ist ATO wirksam. Ein Überlebensvorteil gegenüber der herkömmlichen Therapie ist hier jedoch nicht belegt. In Europa und den USA ist ATO für die Therapie der Hochrisiko APL nicht zugelassen und ATRA-plus-Chemotherapie stellt weiterhin die Standardtherapie dar. Kohortenanalysen zeigen darüber hinaus eine gute Wirksamkeit von ATO plus ATRA auch in anderen Risikosituationen, wie in fortgeschrittenem Lebensalter oder bei therapieinduzierter APL [7, 8].

Parallel zu den positiven Entwicklungen besteht jedoch ein nahezu unverändert hohes Risiko, in der Frühphase der Erkrankung an Blutungskomplikationen zu versterben, sodass die hohe Frühmortalität der APL weiterhin ein ungelöstes Problem darstellt. Dies wird durch nicht-selektionierte Patientendaten aus populationsbasierten Registern mit Frühmortalitätsraten um 25% und deutlich verschlechtertem Gesamtüberleben gegenüber Resultaten von Therapiestudien deutlich [9].

## 2.2 Epidemiologie

Die APL ist selten und macht etwa 5% der Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) aus. Eine höhere Inzidenz wird in Südeuropa, Nord-, Mittel- und Südamerika beobachtet. Diese steigt nach dem 10. Lebensjahr auf ein konstantes Niveau bei jungen Erwachsenen an und nimmt nach dem 60. Lebensjahr wieder ab. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 50 Jahren. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.

## 2.3 Pathogenese

Bei etwa 98% der Patienten mit dem morphologischen Bild einer akuten Promyelozytenleukämie ist genetisch die reziproke Chromosomentranslokation  $t(15;17)(q22;q12)$  mit Beteiligung des *RARA*-Gens (Retinoic Acid Receptor-alpha) auf Chromosom 17 und des *PML*-Gens (Promyelocytic Leukemia Gene) auf Chromosom 15 nachweisbar. Diese Translokation findet auf der Ebene der myeloischen Progenitorzellen statt. Die Expression von *PML/RARA* in hämatopoetischen Vorläuferzellen führt über einen komplexen Pathomechanismus zu dem für die APL charakteristischen Differenzierungsblock und zur fehlenden Zellreifung [10].

Die chromosomale Translokation mit Beteiligung von *RARA* und *PML* und der Generierung des Fusionsgens *PML/RARA* ist eine obligate Voraussetzung für die maligne Transformation. Bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten mit dem zytologischen Bild einer APL finden sich molekulare Varianten, wobei jeweils Gene von Retinsäurerezeptoren, ganz überwiegend von *RARA* involviert sind [11]. Mittels next generation sequencing (NGS) wurden weitere zusätzlich vorliegende genetische Aberrationen mit bisher nicht gesichertem Einfluss auf den Krankheitsverlauf identifiziert. Dazu gehören unter anderem Mutationen in den Genen *FLT3*, *WT1*, *NRAS* und *KRAS* [12].

## 2.4 Risikofaktoren

Die Ursache der APL ist bei den meisten Patienten nicht geklärt, auch nicht die unterschiedlichen regionalen und ethnischen Häufigkeiten. Der Anteil der therapieinduzierten APL nach Chemotherapie, insbesondere nach Topoisomerase-II Inhibitoren (z.B. Mitoxantron für Multiple Sklerose- Therapie) oder nach alkylierenden Substanzen, zeigt gegenüber früheren Studien eine zunehmende Tendenz [13]. Hotspots finden sich in den Bruchpunktregionen von *PML* und *RARA* als präferentielle Orte des Topo-II-induzierten DNA Schadens [14]. Verschiedene Beobachtungen weisen auf eine erhöhte Inzidenz der APL bei starkem Übergewicht/Fettsucht und auf einen ungünstigeren Krankheitsverlauf bei diesen Patienten hin. Die ätiologischen Zusammenhänge sind bislang ungeklärt.

## 3 Vorsorge und Früherkennung

Wie bei allen akuten Leukämien gibt es auch bei der APL keine wirksamen Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung. Oftmals werden jedoch Erstsymptome in Form einer auffälligen Blutungsneigung nicht richtig eingeordnet, wodurch der Zeitpunkt der Diagnosestellung verzögert und das Risiko der Frühmortalität erhöht wird.

## 4 Klinisches Bild

Bei über der Hälfte der APL Patienten bestehen ausgeprägte Gerinnungsstörungen mit einem hohen Risiko für lebensgefährliche zerebrale Blutungen sowie Blutungen in Lunge, Haut und Schleimhäute und Gastrointestinaltrakt. Je nach Ausprägung der Thrombozytopenie wird die Blutungsneigung verstärkt. Wie bei allen anderen Formen von akuter Leukämie können Anämie-bedingte Symptome sowie eine gesteigerte Infektneigung als Folge der Neutropenie auftreten. Seltener sind thromboembolische Komplikationen, die auch große venöse Gefäße betreffen können.

## 5 Diagnose

### 5.1 Diagnostik

Zur Diagnosesicherung sind neben den bei akuten Leukämien immer erforderlichen Basisuntersuchungen spezielle Untersuchungen zum Nachweis der APL notwendig, siehe [Tabelle 1](#). Die Sicherung der Diagnose sollte umgehend mittels molekulargenetischer Techniken wie z.B. die RT-PCR, (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) oder mit Hilfe der Interphase-Zytopenetik (FISH; Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung) oder mittels Immunfluoreszenz erfolgen. Diese Methoden sind im Rahmen der Diagnosesicherung als gleichwertig anzusehen. Die Bestimmung der PML/RARA-Isoform (bcr1, bcr2, bcr3) mittels RT-PCR ist zur späteren Durchführung des molekularen Monitorings der messbaren Resterkrankung (MRD, minimal residual disease) erforderlich. Das Monitoring kann mit keiner der anderen Methoden durchgeführt werden. Bei Einleitung der Therapie sind ergänzende Untersuchungen erforderlich ([Tabelle 2](#)).

**Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf APL**

Untersuchung	Anmerkung
Anamnese und körperliche Untersuchung	insbesondere mit Berücksichtigung von Blutungsneigung, Anämiesymptomen, Infekten
Blutbild und Differentialblutbild	
Knochenmarkaspirat	Zytologie Zytochemie Immunphänotypisierung FISH oder Immunfluoreszenz RT-PCR / RQ-PCR von <i>PML/RARA</i> Zytogenetik, konventionell ( <i>FLT3</i> Mutation, ggf. in Studien, in Routinediagnostik nicht obligat)
Knochenmarkbiopsie	nur bei Punctio sicca
Gerinnungsstatus	Quick, PTT, Fibrinogen, D-Dimere, Faktor XIII

**Tabelle 2: Notwendige ergänzende Untersuchungen bei Therapieeinleitung**

Untersuchung	Anmerkung
Allgemeinzustand	ECOG/WHO Score
Evaluierung der Komorbiditäten	bei sekundärer APL Anthrazyklinvorthérapie beachten
Klinische Chemie, Urinanalyse	besondere Beachtung von Elektrolyten vor ATO
Schwangerschaftstest/Spermienkryokonservierung	falls zutreffend
Röntgen/ ggf. CT Thorax	
EKG	wichtig für QTc- (QTcF-) Zeit-Bestimmung *
Echokardiographie	obligat bei kardialer Vorerkrankung, bei Verabreichung von Anthrazyklinen zu empfehlen.

Legende:

\* Es empfiehlt sich die Bestimmung der QTc-Zeit nach der Fridericia-Korrekturmethode:  $QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$  (QTcF=QT/Kubikwurzel von RR), da die zumeist übliche Bestimmung nach der Bazett-Korrekturmethode  $QTcB = QT / \sqrt{RR}$  zu unnötigen Unterbrechungen der ATO-Therapie führen kann [15].

### 5.1.1 Morphologie / Zytochemie / Immunphänotypisierung

Die charakteristische Morphologie der APL-Blasten ist diagnostisch wegweisend und erlaubt in der Regel bereits die Diagnosestellung einer APL. Auf der Basis des mikroskopischen Bildes werden zwei Subtypen unterschieden, die wesentlich häufigere hypergranuläre Form (AML M3) und die seltene hypo- (mikro-) granuläre Variante (M3v). Die wichtigsten Merkmale sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.



**Tabelle 3: Charakteristika der Subtypen der APL**

	<b>APL (hypergranulär, FAB M3)</b>	<b>APL Variante (mikrogranulär, FAB M3v)</b>
Relative Häufigkeit (%)	90-95	5-10
Blutbild	Leukozytopenie <sup>2</sup>	Leukozytose <sup>2</sup>
Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• große Blasten</li> <li>• zahlreiche Granula</li> <li>• Auerstäbchen, oft in Bündeln</li> <li>• Fagott-Zellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• monozytoide Blasten</li> <li>• mikrogranulär</li> <li>• wenige oder keine Auerstäbchen</li> <li>• Fagott-Zellen</li> </ul>
Zytochemie	POX stark positiv	POX stark positiv
Immunphänotyp <sup>1</sup>	CD2-, CD13+, CD33+, CD34-, CD117+, HLA-DR-	CD2+, CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, HLA-DR-

Legende:

<sup>1</sup> nach CD Klassifikation - Cluster of Differentiation, <sup>2</sup> zumeist, aber Ausnahmen möglich.

### 5.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie

Sind die typischen morphologischen Merkmale der APL vorhanden, so entspricht der zugrunde liegende genetische Defekt in etwa 98% der Translokation t(15;17)(q22;q12), mit dem daraus resultierenden Fusionsgen *PML/RARA*. Das reziproke Fusionsgen *RARA/PML* ist nur bei einem Teil der Fälle detektierbar. Es wird deshalb zur Routinediagnostik nicht eingesetzt. Nur sehr wenige Patienten haben andere Fusionsvarianten, wobei statt des *PML*-Gens jeweils ein anderes Partnergen mit dem Retinsäurerezeptor alpha-Gen (*RARA*) fusioniert (siehe Kapitel 6.3.1., Tabelle 6). Die bekannteste und bisher mit über 30 Fällen am besten dokumentierte Variante ist die Translokation t(11;17)(q23;q21), die auf molekularer Ebene einer Fusion des *ZBTB16* (frühere Bezeichnung *PLZF*) Gens und des *RARA* Gens entspricht. In jüngerer Vergangenheit wurden auch einzelne APL-Formen unter Einbeziehung anderer Retinsäurerezeptoren (*RARB* oder *RARG*) beschrieben [11].

### 5.2 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der APL betrifft in erster Linie andere Subtypen der AML, insbesondere die AML FAB M2 oder M4 (nach WHO Klassifikation 2016 als AML mit Ausreifung bzw. als myelomonozytische AML bezeichnet), welche morphologisch in manchen Fällen schwer von einer APL zu unterscheiden sind [1]. Daneben umfasst die Differenzialdiagnose eine Reihe von hämatologischen und nicht-hämatologischen Erkrankungen mit Panzytopenie (Tabelle 4), an die insbesondere bei aleukämischem Verlauf der APL gedacht werden sollte. Die Anamnese und die klinische Untersuchung sind oft bereits richtungsweisend. Die Knochenmarkaspiration mit Nachweis der charakteristischen Morphologie erlaubt zumeist eine rasche Diagnosestellung der APL, noch bevor die Ergebnisse der genetischen Diagnostik vorliegen.

**Tabelle 4: Wichtige Differenzialdiagnosen der APL bei peripherer Panzytopenie**

• Andere Formen akuter Leukämie (myeloisch, lymphatisch)
• Myelodysplastisches Syndrom
• Aplastische Anämie
• Primäre Myelofibrose
• Non-Hodgkin-Lymphom mit Knochenmarkinfiltration
• Haarzelleukämie
• Hyperspleniesyndrom verschiedener Ursachen
• Reaktive / toxische Knochenmarksveränderungen
• Vitamin B 12 - Mangel
• Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
• Virusinfektionen
• Sepsis

## 5.3 Prognose

### 5.3.1 Fröhrtod

Die hohe Rate an Fröhrtalität vor Therapiebeginn oder kurz nach Therapieeinleitung stellt unverändert eine große Herausforderung in der Behandlung der APL dar, wobei effektive Ansätze zur Reduktion weiterhin nicht erkennbar sind. So ereigneten sich nach den Daten einer aktuellen schwedischen Registerstudie 63% der Fröhrtodesfälle innerhalb der ersten Woche nach Diagnosestellung [9].

Prominente Risikofaktoren für einen Fröhrtod sind höheres Alter (etwa 60 Jahre oder älter) und hohe Leukozyten-/Blastenzahl vor Therapiebeginn. Auch ein erhöhter Kreatininwert und männliches Geschlecht wurden als Risikofaktoren identifiziert [16]. Die Datenlage zeigt, dass diese ursprünglich unter ATRA-plus-Chemotherapie erhobenen Risikofaktoren auch für Behandlung mit ATO Gültigkeit haben [17]. Einflussfaktoren auf tödliche Blutungskomplikationen werden im Kapitel 6.2.5.1 beschrieben.

### 5.3.2 Rezidivrisiko

Bei Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen (AIDA-Protokoll der ital. GIMEMA und span. PETHEMA) erwies sich die Kombination aus prätherapeutischer Leuko- und Thrombozytenzahl (Sanz-Score) als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs [18]. Dieser international eingesetzte Score unterscheidet drei Risikogruppen (Tabelle 5). Niedriges und intermediäres Risiko (jeweils mit initialer Leukozytenzahl  $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ ) werden auch unter dem Begriff Standardrisiko zusammengefasst. Bezogen auf die Protokolle mit ATRA und alleiniger Anthrazyklintherapie erlaubt der Score eine signifikante Abschätzung des Rezidivrisikos und eine Stratifizierung der Therapieintensität [18]. Literaturergebnisse machen deutlich, dass der Sanz-Score nicht auf Protokolle übertragbar ist, welche ATO oder hohe Dosen von Cytosin-Arabinosid (Ara-C) einschließen [19- 21]

Weitere ungünstige Prognosefaktoren unter herkömmlicher Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen sind der Nachweis von *FLT3*-Längenmutationen, bcr3-Isoform, CD56 Expression und zytogenetischer Zusatzaberrationen. In den neueren Therapiestudien mit ATO und ATRA hatten die *FLT3*-Längenmutation oder zytogenetische Zusatzaberrationen keine prognostische Bedeutung [20- 22].

**Tabelle 5: Risiko-Score der APL (Sanz Score) [18]**

Risikogruppe	niedrig	intermediär	hoch
Leukozyten/ $\mu$ l	$\leq 10\ 000$	$\leq 10\ 000$	$> 10\ 000$
Thrombozyten/ $\mu$ l	$> 40\ 000$	$\leq 40\ 000$	

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Bereits bei Verdacht auf eine APL ist auf eine ausreichende Substitutionstherapie zur Stabilisierung von Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie zu achten (siehe Kapitel 6.2.5.1.).

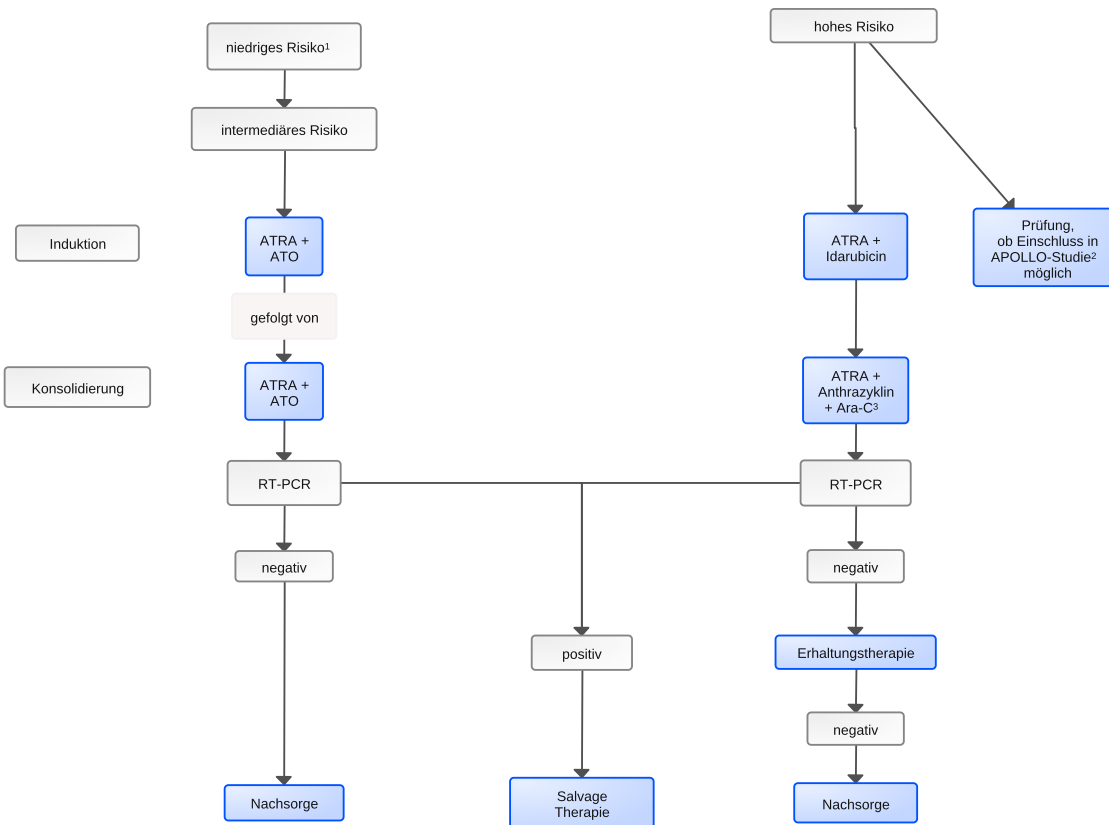
Neben der supportiven Therapie steht die umgehende Einleitung der APL-spezifischen antileukämischen Therapie im Vordergrund. Es wird empfohlen, bereits bei Verdacht auf eine APL, ggf. noch vor dem Vorliegen der genetischen Bestätigung der Diagnose, mit ATRA zu beginnen, da durch Verzögerung des Therapiebeginns das Risiko von Blutungskomplikationen zunimmt. Bei hoher Leukozytenzahl sollte ATRA nicht alleine, sondern in Kombination mit Idarubicin verabreicht werden. Aufgrund der Seltenheit der APL sollte die Therapie an einem hämatologischen Zentrum und möglichst im Rahmen einer Therapie- oder Registerstudie durchgeführt werden (siehe Kapitel 10).

Allgemein gliedert sich die Therapie der APL analog zur AML in die Induktion mit dem Ziel der kompletten hämatologischen Remission (CR) und in die Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR. Die Postremissionstherapie besteht in Abhängigkeit vom gewählten Protokoll aus einer unterschiedlichen Anzahl von Konsolidierungszyklen und bei ATO-freien Konzepten in einer Erhaltungstherapie. Da nur Patienten in molekularer Remission langfristig krankheitsfrei bleiben, ist das Erreichen und Erhalten einer molekularen Remission von PML/RARA spätestens nach Abschluss der Konsolidierungstherapie vordringliches Therapieziel (siehe Kapitel 6.1.1.).

#### 6.1.1 Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der APL wird nach der prätherapeutischen Leukozytenzahl stratifiziert (Abbildung 1). Die aktuelle Standardtherapie für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko (Standardrisiko) besteht aus der Kombination von ATO und ATRA ohne zusätzliche Chemotherapie. Bei Hochrisiko APL ist die herkömmliche Behandlung mit ATRA und kombinierter Chemotherapie weiterhin der Therapiestandard (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie**



Legende:

<sup>1</sup> Risiko-Score, siehe [Tabelle 5](#) (niedriges und intermediäres Risiko wird zusammengefasst auch als Standardrisiko bezeichnet);

<sup>2</sup> Apollo-Studie, siehe [Kapitel 10](#),

<sup>3</sup> Details der Konsolidierungszyklen verfügbar unter

<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/therapieempfehlungen/apl>

ATRA - All-trans-Retinsäure, ATO - [Arsentrioxid](#), RT-PCR - Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion.

— kurativ

### 6.1.1.1 Therapie bei Standardrisiko: ATO plus ATRA

#### 6.1.1.1.1 Induktionstherapie

Die herkömmliche Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen wurde bei Patienten mit Standardrisiko APL durch die simultane Gabe von ATO und ATRA abgelöst, die hier die aktuelle Standardtherapie darstellt. Der Etablierung dieses Therapiekonzeptes gingen zwei in Europa durchgeführte randomisierte Therapiestudien voraus, welche zwei ähnliche Therapiekonzepte von ATO/ATRA gegenüber herkömmlicher Therapie prüften:

- In der italienisch-deutschen APL0406-Studie bei Standardrisiko-APL (GIMEMA-SAL-AML5G) wurde ATO und ATRA täglich bis zum Erreichen der kompletten Remission (max. 60 Tage) verabreicht [3].
- In der britischen Studie AML17-APL, ebenfalls mit ATO und ATRA, wurden höhere Einzeldosen von ATO an weniger Therapietagen über insgesamt 7 Wochen gegeben. Diese Studie schloss alle Risikogruppen der APL ein [4].

Beide Applikationsschemata setzten bis zum Ende der Konsolidierung ähnliche kumulative ATO-Dosen ein und zeigten sich der herkömmlichen ATRA-plus-Chemotherapie hinsichtlich antileukämischer Effizienz und Toxizität überlegen. Die Langzeitergebnisse ergaben signifikante Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens, des ereignisfreien Überlebens und der kumulativen Inzidenz der

Rezidive mit ATO und ATRA [5, 6]. Bei Standard-Risiko APL wird die herkömmliche Therapie mit ATRA-plus-Chemotherapie daher nur noch als Ausweichtherapie empfohlen, wenn ATO nicht gegeben werden kann. Eine genaue Beschreibung der in Deutschland üblichen und hier zugelassenen Therapie analog der italienisch-deutschen Studie mit ATRA/ATO findet sich als PDF-Dokument unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/therapieempfehlungen/apl>

#### **6.1.1.1.2 Konsolidierungstherapie**

Die Konsolidierungstherapie besteht aus vier Zyklen ATO und ATRA. Die gesamte Dauer der Konsolidierungstherapie beträgt bei Einhaltung der vorgesehenen Therapieabfolge 28 Wochen [3]. Spätestens nach dem letzten Konsolidierungskurs sollte eine molekulare Remission (MRD-Negativität) erreicht sein. Andernfalls liegt eine Therapierefraktärität vor (siehe Kapitel 6.1.2.).

#### **6.1.1.1.3 Erhaltungstherapie**

Eine Erhaltungstherapie ist nicht vorgesehen.

### **6.1.1.2 Therapie bei hohem Risiko: ATRA-plus-Chemotherapie**

#### **6.1.1.2.1 Induktionstherapie bei Hochrisiko APL**

Die Therapiestudien der vergangenen Dekaden zeigten auch bei Hochrisiko APL eine sehr gute antileukämische Wirksamkeit der simultanen Gabe von ATRA und Anthrazyklin-basierter Chemotherapie. Da die Mehrheit der Studienergebnisse auf eine Reduktion der Rezidive durch Kombination von ATRA, Anthrazyklinen und höher dosiertem Ara-C hinweisen, wird der Einschluss von Ara-C bei Patienten mit Hochrisiko APL im Alter unter 60 bis 65 Jahren weit verbreitet als Standardtherapie angesehen [19][23- 26]. In Deutschland findet das entsprechende Hochrisiko-Protokoll der italienischen Studiengruppe GIMEMA inzwischen breite Anwendung (Abbildung 1) [24].

Die Therapie mit ATO und ATRA zeigte auch bei Hochrisiko APL eine sehr gute Wirksamkeit. Zur Kontrolle der hohen Leukozytenzahl wurden zumeist zusätzlich Anthrazykline oder Gemtuzumab Ozogamicin verabreicht. Eine Überlegenheit von ATO-basierten Konzepten gegenüber herkömmlicher ATRA-plus-Chemotherapie konnte aus diesen einarmigen Therapiestudien nicht abgeleitet werden [4, 20, 21]. Ein randomisierter Vergleich beider Regime ist Gegenstand der laufenden europäischen Studie für Hochrisiko-APL (APOLLO NCT02688140). Da ATO für die Primärtherapie der Hochrisikopatienten in Europa und den USA nicht zugelassen ist, sollte der Einsatz nur innerhalb von Therapiestudien erfolgen und die Patienten möglichst im Rahmen dieser Studie behandelt werden (Abbildung 1).

#### **6.1.1.2.2 Konsolidierungstherapie bei Hochrisiko APL**

Die Konsolidierungstherapie, dient analog der Therapie der AML der Stabilisierung der Remission. In Abhängigkeit vom gewählten Protokoll sind bis zu drei Konsolidierungszyklen bestehend aus ATRA und Chemotherapie üblich [24, 25].

### 6.1.1.2.3 Erhaltungstherapie bei Hochrisiko APL

Üblicherweise wird bei Patienten nach Erstlinientherapie mit ATRA-plus-Chemotherapie, die nach der Konsolidierung PCR-negativ sind, eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Methotrexat, Purinethol und ATRA empfohlen. Diese Empfehlungen beruhen maßgeblich auf den Resultaten einer randomisierten Studie aus den 90-iger Jahren (French/European APL93 trial), in der neben anderen Fragestellungen auch die Rolle der Erhaltungstherapie untersucht wurde. Die Erstpublikation der Studienresultate sowie die Langzeitdaten ergaben eine signifikante Reduktion der Rezidivrate bei Durchführung der o.g. Erhaltungstherapie. Dieser Effekt war bei Patienten mit höherer initialer Leukozytenzahl ( $>5000/\mu\text{l}$ ) besonders deutlich [26]. Die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie wurde im Laufe der nachfolgenden Jahre aufgrund von retrospektiven Analysen wiederholt in Frage gestellt, eine definitive Empfehlung für einen Verzicht wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt abgeleitet.

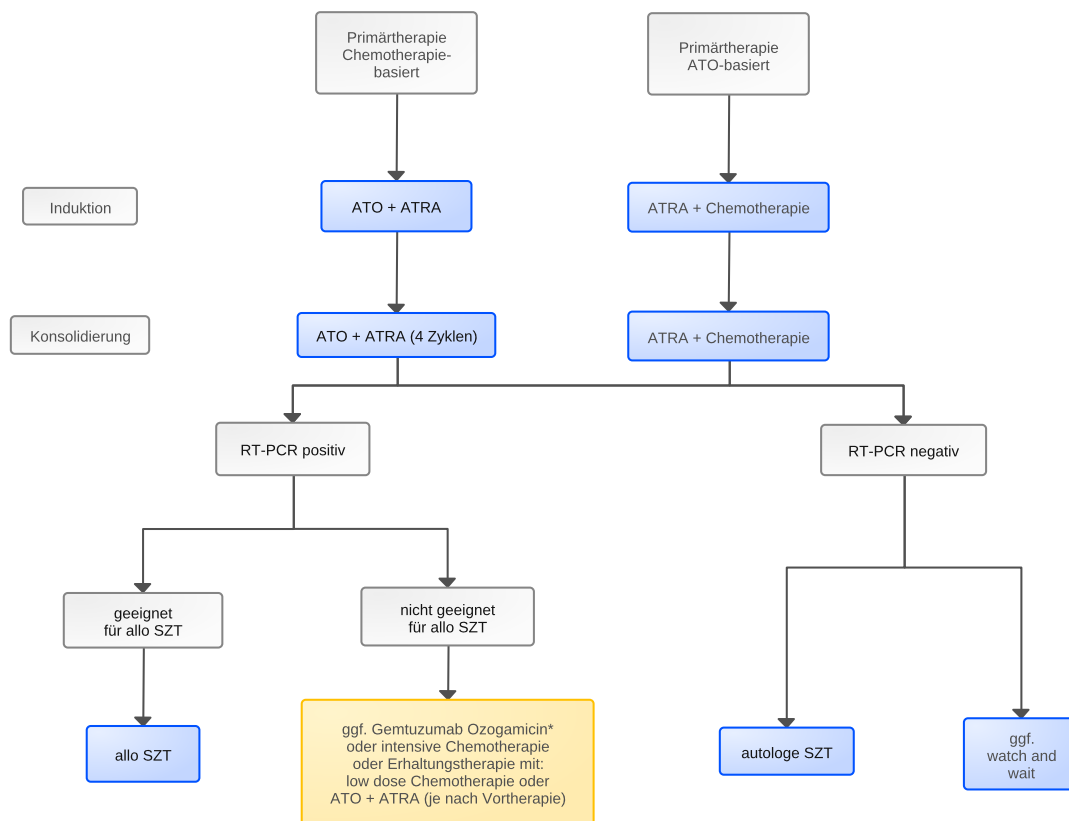
Eine autologe oder allogene periphere Blutstammzelltransplantation (SZT) ist in erster Remission nicht indiziert, wenn eine molekulare Remission erreicht wurde.

Die Einzelheiten der medikamentösen Therapie zur Behandlung der APL sowie die entsprechenden Therapieschemata stehen im Internet über das Kompetenznetz Leukämien als abrufbare Empfehlungen der deutschen AML-Intergroup zur Verfügung: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/therapieempfehlungen/apl>.

### 6.1.2 Rezidierte oder refraktäre APL

Im Falle eines medullären oder extramedullären Rezidivs der *PML/RARA*-positiven APL sowie bei primärer Resistenz (Persistenz einer positiven PCR nach der Konsolidierung) können durch eine Salvage-Therapie lange anhaltende Remissionen und Heilungen erreicht werden. Beim zytologischen Hinweis auf ein mögliches Rezidiv (Blastennachweis) sollte die molekulare APL-Diagnostik immer wiederholt werden, um die Entwicklung einer *PML-RARA* negativen sekundären AML oder eines MDS auszuschließen. Auch im APL-Rezidiv ist das Erreichen einer molekularen Remission das entscheidende Therapieziel. Ein Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

**Abbildung 2: Algorithmus für die Zweitlinientherapie bei Akuter Promyelozytenleukämie**



*Legende:*  
 ATO – *Arsentrioxid*; ATRA – *All-trans-Retinsäure*; RT-PCR – *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*;  
 SZT – *Stammzelltransplantation*; \* *Gemtuzumab ozogamicin (off label)*. — kurativ; — in der Regel palliativ

Nach Datenlage gibt es Hinweise, dass bei Einleitung der Salvage-Therapie bereits im molekularen Rezidiv von einer Reduktion der Früh- und Gesamtmortalität im Vergleich zur Therapie im vollen hämatologischen Rezidiv ausgegangen werden kann [27, 28].

Die Wahl der Therapie im ersten hämatologischen oder molekularen Rezidiv einer APL ist in erster Linie von der Zusammensetzung der Primärtherapie und der Dauer der Erstremission abhängig (siehe [Abbildung 2](#)). So wird bei primärer ATRA-plus-Chemotherapie im Rezidiv eine ATO-basierte Therapie empfohlen und umgekehrt. Bei länger anhaltender Remission über 2 Jahre kann auch die Primärtherapie wiederholt werden (nicht evidenzbasiert) [29].

Bei Patienten mit ATRA-plus-Chemotherapie-basierter Primärtherapie stellt ATO in Kombination mit ATRA aufgrund seiner hohen antileukämischen Effizienz und des günstigen Toxizitätsprofils die Therapie der Wahl im Rezidiv dar [30]. Üblicherweise besteht die Remissionsinduktion aus einem Kurs ATO plus ATRA, gefolgt von mindestens einem weiteren Konsolidierungskurs mit ATO plus ATRA. Analog der Primärtherapie mit ATO hat sich eine Konsolidierungstherapie analog der Primärtherapie der Standardrisiko APL mit vier Konsolidierungszyklen ATO plus ATRA etabliert (siehe Kapitel 14, Empfehlungen der deutschen AML/APL-Intergroup).

Bei Primärtherapie mit ATO gibt es für die Behandlung von Rezidiven keine Evidenz-basierten Empfehlungen. Im Vordergrund stehen herkömmliche ATRA-plus-Chemotherapie Schemata in der Regel mit Einschluss von höher dosiertem Ara-C. Als eventuelle Ausnahmen, bei welchen erneut mit ATO behandelt werden kann, werden lange anhaltende Remissionsdauern (mindestens 2 Jahre) nach ATO-Therapie angesehen [29]. Auch bei individuellen Fällen mit kürzerer Remissionsdauer, die der Toxizität einer intensiven Chemotherapie nicht ausgesetzt werden können oder bis zu einer allogenen Transplantation überbrückt werden müssen, kann eine

erneute Therapie mit ATO erwogen werden. Im Einzelfall mag die Untersuchung auf PML-Mutationen mit Arsenresistenz bei Entscheidungen hilfreich sein [31].

Die weiteren Therapieschritte (Postkonsolidierungstherapie) sind dem individuellen Fall anzupassen. Für geeignete Patienten in zweiter molekularer Remission gilt die **autologe Stammzelltransplantation (SZT)** als Therapie der Wahl [32, 33]. Allerdings gibt es auch neuere Berichte einer über eine begrenzte Anzahl von Patienten, die nach primärer ATRA-plus-Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit ATO und ATRA erhielten und ohne anschließende autologe Transplantation in stabiler Remission blieben [6, 34]. Soweit entsprechende klinische Angaben verfügbar sind, handelte es sich überwiegend um Patienten mit längerer Erstremissionsdauer [34]. Diese Beobachtungen können bei Einzelfallentscheidungen hilfreich sein.

Ausgesprochene Risikokonstellationen, wie das Nichterreichen einer molekularen Remission oder Zweit- und spätere Rezidive stellen in der Regel eine Indikation für den Einsatz einer **allo-genen SZT** dar. Bei nicht durchführbarer Transplantation ist die Entscheidung individuell zu treffen. Hier kann eine weitere Behandlung mit ATO oder Chemotherapie oder mit der Kombination von beidem, ggf. als 'low dose' Dauertherapie bzw. eine experimentelle Therapie erfolgen (**Abbildung 2**). In diesem Zusammenhang ist besonders auf die hohe Wirksamkeit des Toxin-gekoppelten Anti-CD33-Antikörpers Gemtuzumab Ozogamicin (GO) bei multipel vorbehandelten APL-Patienten hinzuweisen [35]. GO wurde nach längerer Nichtverfügbarkeit im September 2017 von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) und nachfolgend von der EMA erneut für selektionierte AML-Patienten zugelassen, nicht jedoch für APL. Ausgehend von Japan kamen synthetische Retinoide (Tamibarotene, in Deutschland nicht verfügbar) mit gegenüber ATRA verbesserter Wirksamkeit zum Einsatz [36].

### 6.1.3 ZNS Prophylaxe und Therapie des ZNS-Rezidivs

Das ZNS stellt die weitaus häufigste Lokalisation des extramedullären Rezidivs dar. Hierbei handelt es sich um isolierte ZNS-Rezidive oder um hämatologische oder molekulare Knochenmarkrezidive unter Beteiligung des ZNS. Obwohl keine verbindlichen Empfehlungen zur Durchführung einer intrathekalen (i.th.) ZNS-Prophylaxe vorliegen (weder bei Chemotherapie noch bei ATO-basierter Therapie) sollte diese, sofern man sich dafür entscheidet, ausschließlich bei Hochrisiko-APL eingesetzt werden. Insbesondere bei hoher Leukozytenzahl sollte die ZNS-Prophylaxe erst nach Erreichen der hämatologischen Remission durchgeführt werden, um Komplikationen, insbesondere Blutungen zu vermeiden [2].

Für die lokale Rezidivtherapie des ZNS werden bis zur Blasten-Clearance wiederholte wöchentliche i.th. Tripeltherapien mit Methotrexat, Ara-C und Hydrokortison empfohlen, danach 6 bis 10 dilatierte Applikationen zur Konsolidierung. Zur Prophylaxe oder Behandlung des üblicherweise nachfolgenden oder simultanen medullären Rezidivs sollte zusätzlich eine systemische Therapie mit guter ZNS-Penetration (ATO oder hoch dosiertes ARA-C) verabreicht werden. Für die Konsolidierung mit autologer oder allogener Transplantation gelten die Empfehlungen des medullären Rezidivs. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer craniospinalen Bestrahlung [2, 29].

### 6.1.4 Molekulares Monitoring

Das molekulare Monitoring mittels PCR (quantitativer REAL-time-PCR (RQ-PCR) oder nested PCR) von *PML/RARA* ist ein obligater Kontrollparameter zur Beurteilung des Therapieansprechens sowie zur frühen Detektion eines molekularen Rezidivs.

Ziel des Monitorings im Verlauf ist die frühzeitige Erfassung des molekularen Rezidivs noch vor dem Übergang in das hämatologische Rezidiv.



In der **Standardrisikogruppe** wird in Abhängigkeit von der Therapie folgendes Vorgehen empfohlen: nach **ATO plus ATRA-Therapie**, ist ein routinemäßiges molekulares Monitoring aus dem Knochenmark bis zum Erreichen einer molekularen Remission (MRD-Negativität) obligat. Nach diesem Zeitpunkt gilt es aufgrund der sehr niedrigen Rezidivrate (<5%) als verzichtbar, sodass ein routinemäßiges Verlaufsmonitoring bei diesen Patienten nicht mehr empfohlen wird. Bei Standardrisiko-APL, die mit **ATRA-plus-Chemotherapie** behandelt wurde, wird der klinische Vorteil eines molekularen Verlaufsmonitorings unterschiedlich eingeschätzt, sodass hier die Entscheidung individuell zu treffen ist [29, 37].

Bei **Hochrisiko-APL** sollte nach Abschluss der Therapie unabhängig von der Primärtherapie immer ein molekulares Verlaufsmonitoring durchgeführt werden. Ebenso empfiehlt es sich nach stattgehabtem Rezidiv [29, 37].

Für die **Dauer des Monitorings** gibt es letztendlich keine evidenzbasierten Empfehlungen. Wird ein Monitoring durchgeführt, entsprechen 3-monatliche Kontrollen über 2 Jahre dem üblichen Vorgehen, unabhängig von der Risikoordnung. Falls die kontinuierliche Überwachung durch PCR aus dem Knochenmarkspirat nicht durchführbar ist, kann alternativ peripheres Blut verwendet werden, auch wenn die Analyse aus dem peripheren Blut weniger sensitiv ist [29, 37].

Bei Einsatz einer qualitativen nested RT-PCR wird eine Sensitivität von mindestens  $10^{-4}$  gefordert. Mit der RQ-PCR, welche die gegenwärtige Standardmethode für das molekulare Monitoring darstellt, kann die Kinetik der MRD genauer erfasst werden. Beim Wiederauftreten eines positiven Transkript-Nachweises soll der Befund kurzfristig (nach etwa 2 bis 4 Wochen) im Rahmen einer erneuten Knochenmarkpunktion kontrolliert werden. Insbesondere bei der hochsensitiven RQ-PCR kann die Interpretation schwierig sein, wenn die Anzahl der Transkripte niedrig ist. In diesem Fall ist der Anstieg der Transkripte bei weiteren Kontrollen der zuverlässigste Marker einer „wahren“ Positivität [29].

## 6.2 Therapiemodalitäten

### 6.2.1 All-trans-Retinsäure (ATRA)

ATRA, ein Derivat der Vitamin A-Säure, bewirkt auf molekularer Ebene eine Aufhebung des Differenzierungsblocks der promyelozytären Blasten und induziert die Ausreifung in reife neutrophile Granulozyten, verbunden mit einer Rückbildung der Gerinnungsstörungen innerhalb weniger Tage. Die außerordentlich hohe Wirksamkeit von ATRA ist APL-spezifisch. ATRA ist obligater Bestandteil der Induktionstherapie bei der APL. Durch eine ATRA-Monotherapie erreichen 80 bis 90% der Patienten mit neu diagnostizierter APL eine hämatologische Remission. Da ATRA keine dauerhaften Remissionen induziert, wird eine ATRA-Monotherapie in der Regel nur unter palliativer Zielsetzung durchgeführt.

Therapeutischer Interventionsbedarf unter ATRA-Monotherapie besteht in erster Linie bei Auftreten des APL-Differenzierungssyndrom (ADS, früher ATRA-Syndrom) und bei raschem Leukozytenanstieg (Kapitel 6.2.5.2 und Kapitel 6.2.5.3). Ein Pseudotumor cerebri wird vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet und ist eine potenziell bedrohliche Komplikation, die eine Dosisreduktion von ATRA erforderlich macht [2]. Auch bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können Dosisanpassungen erforderlich sein.

### 6.2.2 Arsentrioxid

Arsenverbindungen stellen die effektivste Monosubstanz mit kurativem Potenzial bei der APL dar. Die größten klinischen Erfahrungen liegen mit **Arsentrioxid** ( $As_2O_3$ ; ATO) vor. ATO hat neben einer differenzierenden Wirkung überwiegend Apoptose-induzierende Eigenschaften. ATO greift

am PML-Teil des PML/RARA-Proteins an, während der RARA-Teil die Zielstruktur von ATRA ist. Die Kombination der beiden synergistisch wirkenden Substanzen steigert die antileukämische Effizienz und führt zur Degradierung des PML/RARA-Fusionsproteins und als Konsequenz zur Apoptose der APL-Blasten. Die komplette Eradikation des APL-Klons (kurativer Effekt) kann nur durch ATO bewirkt werden [2].

Aufgrund seiner hohen antileukämischen Wirksamkeit im APL-Rezidiv (über 90% hämatologische und etwa 70% molekulare Remission) wurde ATO nachfolgend auch in der Primärtherapie in Studien geprüft. Während bei Standardrisiko-APL ATO und ATRA inzwischen die Standardtherapie darstellen, ist die Rolle ATO-basierter Konzepte bei der Hochrisiko-APL noch ungeklärt. Derzeit wird in einer randomisierten europäischen Studie eine konventionelle risikoadaptierte ATRA-plus-Chemotherapie mit ATRA und ATO plus zwei initialen Gaben von Idarubicin randomisiert verglichen (APOLLO-Studie, NCT02688140). ATO ist in Europa und den USA für die Primärtherapie der Patienten mit Standard-Risiko sowie für die Therapie der rezidivierten APL, nicht aber bei Hochrisiko-APL, zugelassen (siehe auch Kapitel 6.1.1.2.).

Die Wirkungsentfaltung von ATO ist in etwa 50% der Fälle von einem Anstieg der Leukozytenzahl (Hyperleukozytose, siehe Kapitel 6.2.5.2.) und vom Ausschwemmen von Vorstufen der Granulopoese in das periphere Blut begleitet. Eine potenziell gefährliche Nebenwirkung der Therapie ist das ADS, das in bis zu 25% der Fälle beobachtet wird (siehe Kapitel 6.2.5.3.). Unter Therapie mit ATO sind EKG-Veränderungen mit Verlängerungen der QTcF-Zeit (Fridericia-Korrekturmethode, Tabelle 2) und substitutionsbedürftige Elektrolytverschiebungen vor allem von Kalium und Magnesium besonders zu beachten (siehe Kapitel 5.1). Der Kaliumwert sollte über 4 mmol/l und der Magnesiumwert über 1,8 mg/dl liegen. Regelmäßige EKG Kontrollen sind indiziert. Bei einem QTcF-Intervall von über 500 msec wird die Therapie wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen (torsade des pointes) unterbrochen [29]. Eine Komedikation mit Medikamenten, welche ebenso wie ATO die QTcF-Zeit verlängern können, sollte unbedingt vermieden werden und bedarf, falls nicht zu umgehen, einer intensivierten EKG-Überwachung.

Relativ häufige, üblicherweise nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen und Anstieg der Transaminasen, Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Müdigkeit, Fieber, Neuropathie, sowie Diarrhöe. Reaktivierungen von Herpes Zoster Infektionen werden häufiger beobachtet. Hinsichtlich einer generellen Herpes-Prophylaxe gibt es keine gesicherten Empfehlungen. Ausführliche Informationen und Handlungsanweisungen bei unerwünschten Effekten von ATO sind in der Fachinformation von [Arsentrioxid](#) (Trisenox<sup>TM</sup>) enthalten [38].

Orale Arsenverbindungen sind ebenso wie die intervenöse Applikationsform hoch wirksam. Sie sind in der EU nicht verfügbar, werden aber in China breit eingesetzt [39].

### 6.2.3 Chemotherapie

APL-Blasten sind gegenüber Anthrazyklinen äußerst empfindlich. Das ursprünglich eingesetzte Daunorubicin wurde inzwischen weitgehend durch Idarubicin ersetzt, da diese Substanz in der APL-Therapie als wirksamer erachtet wurde. Die Datenlage weist darauf hin, dass der Einschluss von mittelhoch bis hoch dosiertem Ara-C bei Patienten mit Hochrisiko-APL die Rezidivrate senkt [19][23-25]. Die simultane Gabe von ATRA und Chemotherapie gegenüber der sequenziellen Verabreichung erwies sich im randomisierten Vergleich als vorteilhaft und entspricht dem üblichen Vorgehen [26].

Kurz- und mittelfristige Nebenwirkungen intensiver Chemotherapie bei APL entsprechen der AML-Therapie: Übelkeit und Erbrechen, bakterielle und Pilzinfektionen aufgrund der Neutropenie, Anämiesymptome, Blutungsneigung bei ausgeprägter Thrombozytopenie (bei APL verstärkt durch Gerinnungsstörungen), Schleimhauttoxizität, kardiale Symptome durch die Anthra-

zykline, und Alopezie. Zusätzliche langfristige Komplikationen sind Beeinträchtigung der Fertilität und ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome.

#### **6.2.4 Gemtuzumab Ozogamicin**

Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem gegen CD33 gerichteten monoklonalen Antikörper, der kovalent an den zytotoxischen Wirkstoff Calicheamicin gebunden ist. Calicheamicin führt zu Doppelstrangbrüchen in den Zielzellen, vergleichbar der Wirkung von herkömmlicher Chemotherapie. GO zeigte sich im Rezidiv und in der Primärtherapie der APL als hochwirksam [35]. Allerdings kann die Substanz bei APL nur Off-Label eingesetzt werden, da die offizielle Zulassung für die CD33-positive AML die APL nicht einschließt.

#### **6.2.5 Supportive Therapie**

##### **6.2.5.1 Gerinnungsstörungen**

Blutungskomplikationen sind die häufigste Ursache der hohen Frühmortalität. Risikofaktoren für eine letale Blutung noch vor Therapiebeginn oder in den ersten Tagen nach Start der Induktionstherapie sind bereits vorhandene aktive Blutung, Hypofibrinogenämie (<100 mg/dl), erhöhte Spiegel von D-Dimeren oder Fibrinospaltprodukten, verlängerte Prothrombinzeit oder PTT, hohe periphere Leukozyten- oder Blastenzahl, ausgeprägte Thrombozytopenie, erhöhter Kreatininwert und schlechter Allgemeinzustand [16]. Diese Risikofaktoren sind auch in der ATO-Ära weiterhin relevant [17]. Mit potenziellen Blutungskomplikationen verbundene Maßnahmen, wie Lumbalpunktion, Zentralvenenkatheter, invasive Untersuchungen (z.B. Bronchoskopie) sollten vor oder während der Induktionstherapie möglichst nicht erfolgen.

Der Gerinnungsstatus wird mit den globalen Tests der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (INR, Quick), sowie dem Fibrinogenspiegel und der Thrombozytenzahl überwacht. Die relevanten Parameter des Gerinnungsstatus und die Thrombozytenzahl sollten mindestens bis zur Rückbildung der Gerinnungsstörungen ein- bis zweimal täglich kontrolliert werden. Die Substitution erfolgt mit Fibrinogen, FFP (fresh frozen plasma) und Thrombozytenkonzentraten. Ziel sind Fibrinogenwerte über 100 bis 150 mg/dl und Thrombozytenwerte über 30 000 bis 50 000/μl [29].

Die herkömmlichen supportiven Maßnahmen gelten unverändert auch in der ATO-Ära. Eine Behandlung mit dem Antifibrinolytikum Tranexamsäure, Substitution von Faktor XIII oder ATIII kann im Einzelfall erwogen werden. Für eine prophylaktische Heparinisierung und die Gabe von gerinnungshemmenden Substanzen oder Antifibrinolytika gibt es keinen gesicherten Vorteil. Rekombinantes lösliches Thrombomodulin wird in Japan zur Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung eingesetzt und reduzierte in einer retrospektiven Analyse die Früh Todesfälle durch Blutungen. Allerdings fehlen prospektiv kontrollierte Studien [40].

##### **6.2.5.2 Hyperleukozytose,**

Eine hohe Leukozytenzahl (>10 000/μl) ist durch den unverzüglichen Einsatz einer Chemotherapie zu kontrollieren. Dies gilt für die Situation vor Therapiebeginn und bei Leukozytenanstieg nach Einleitung der Induktionstherapie. Eine Leukapherese sollte wegen der möglichen Begünstigung von Blutungskomplikationen vermieden werden. Eine prophylaktische Steroidgabe (Prednison 0,5 mg/kg/Tag) wird teilweise eingesetzt, da dies das Risiko der Entwicklung eines ADS reduzieren kann [2, 29, 38].

Eine typische Begleiterscheinung unter der Therapie mit ATRA oder ATO ist die Entwicklung einer Hyperleukozytose in der Anfangsphase der Therapie, die durch ein stufenweise gesteigertes Schema von Hydroxyurea kontrolliert werden sollte. Auch die Geschwindigkeit des Leukozytenanstieges ist zu beachten. Bei rascher (z.B. täglicher) Verdoppelungszeit ist bereits bei Leukozyten unter 5 000/ $\mu$ l der prophylaktische Einsatz von Hydroxyurea zu erwägen.

### **6.2.5.3 APL-Differenzierungssyndrom (ADS)**

Nach Therapiebeginn mit ATRA oder ATO kann sich sehr rasch ein ADS entwickeln. In der Regel tritt das Syndrom innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn auf, aber auch spätere Zeitpunkte sind möglich. Das ADS wird ausschließlich aufgrund klinischer Kriterien diagnostiziert. Ein ADS gilt als sicher, wenn drei der folgenden Symptome vorliegen, ein Verdacht besteht bereits bei Präsenz eines einzigen Symptoms:

- Gewichtszunahme
- Atemnot
- Fieber ungeklärter Ursache
- Lungeninfiltrate
- Pleura- oder Perikarderguss

Eine Prednisonprophylaxe zur Vermeidung des ADS (0,5 mg/kg/Tag) parallel zur Induktionstherapie wird bei Einsatz von ATO empfohlen und kann auch bei Patienten mit hoher Leukozytenzahl (>10 000/ $\mu$ l) eingesetzt werden.

Bei manifestem ADS ist der Einsatz von Dexamethason (10 mg i.v., alle 12 Stunden) zwingend. Ohne den Einsatz von Steroiden hatte das ADS eine Letalität von über 30%. Deshalb ist bereits bei Verdacht auf ein ADS umgehend eine Therapie mit Dexamethason einzuleiten. Der Einsatz von Dexamethason wird ausdrücklich auch dann empfohlen, wenn nicht sicher zwischen einem ADS und anderen Differenzialdiagnosen (z.B. Pneumonie, Herzinsuffizienz) unterschieden werden kann. Die Therapie sollte über mindesten drei Tage bzw. bis zum Verschwinden der Symptome fortgesetzt werden. Eine zusätzliche diuretische Therapie ist zu empfehlen.

Bei einer leichten Form des ADS unter Kombination von ATO und ATRA kann die Therapie mit beiden Medikamenten unter Dexamethason-Schutz fortgesetzt werden. Bei schwerer oder sehr schwerer Ausprägung des Syndroms, z.B. mit beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz, progredienter Niereninsuffizienz oder Intensivpflichtigkeit aufgrund weiterer Symptome, wird die Therapie unterbrochen und kann nach Rückbildung der Symptome jeweils in 50%-iger Dosis wieder begonnen werden: Bei klinischer Stabilität kann im weiteren Verlauf wieder die volle ATO/ATRA-Dosis eingesetzt werden [41]. Die Leukozytenzahl sollte bei Wiederaufnahme der Therapie mindestens auf <10 000/ $\mu$ l, besser noch stabil in tiefere Bereiche abgesenkt sein (siehe auch Kapitel 6.2.5.2).

### **6.2.5.4 Infektionen**

Zur Prophylaxe und zur Therapie von Infektionen wird auf die spezifischen Onkopedia Leitlinien der AGIHO [Pilzinfektionen-Primärprophylaxe](#) und [Febrile Neutropenie](#) hingewiesen.

## 6.3 Besondere Situationen

### 6.3.1 APL mit seltenen Translokationen

Eine Liste bisher bekannter, insgesamt sehr seltener molekularen Varianten der APL unter Einbeziehung des RARA ist in [Tabelle 6](#) dargestellt. Die häufigste Variante mit der Translokation t(11;17)(q23;q21) ist in der Regel nicht sensitiv gegenüber der Therapie mit ATRA oder ATO. Andere Varianten zeigen zum Teil Empfindlichkeit gegenüber ATRA und/oder ATO. Allerdings beruhen diese Erfahrungen nur auf kleinen Fallsammlungen oder Einzelfällen, was bei Therapieentscheidungen bedacht werden sollte. Bei Resistenz wird eine Chemotherapie wie bei der AML empfohlen [10].

In jüngerer Vergangenheit wurden auch APL-Formen unter Einbeziehung anderer Retinsäurerezeptoren (RARB oder RARG) beschrieben. Soweit untersucht, zeigten sie keine Empfindlichkeit gegenüber ATRA oder ATO [10]

**Tabelle 6: Molekulare Varianten der APL [10]**

Fusionsprotein	Translokation	ATRA-Sensitivität	ATO-Sensitivität
ZBTB16/RARA (früher PLZF/RARA)	t(11;17)(q23;q21)	resistent	resistent
BCoR/RARA	t(X;17)(p11;q21)	resistent	resistent
FIP1L1/RARA	t(4;17)(q12;q21)	sensitiv	n.u.
FNDC3B/RARA	t(3;17)(q26;q21)	unsicher	n.u.
GTF2I/RARA	t(7;17)(q11;q21)	resistent	resistent
IRF2BP2/RARA	t(1;17)(q42;q21)	wahrscheinlich	resistent
NABP1/RARA	t(2;17)(q32;q21)	unsicher	n.u.
NPM1/RARA	t(5;17)(q35;q21)	sensitiv	n.u.
NuMA/RARA	t(11;17)(q13;q21)	wahrscheinlich	n.u.
PRKAR1A/RARA	del(17)(q21;q24)	unsicher	unsicher
STAT3/RARA	t(17;17)(q21;q21)	resistent	resistent
STAT5b/RARA	t(17;17)(q21;q21)	resistent	resistent
TLBR1/RARA	t(3;17)(q26;q21)	resistent	resistent
TGF/RARA	t(3;14;17)(q12;q11;q21)	sensitiv	n.u.

Legende:

n.u.: nicht untersucht

### 6.3.2 Ältere Patienten

Auch im fortgeschrittenen Alter sollte ein kurativer Therapieansatz für Patienten mit APL angestrebt werden [42]. Bzgl. der Therapieempfindlichkeit besteht kein Unterschied zu jüngeren Patienten. Therapielimitierend bei älteren Patienten erwies sich in der Regel die Komorbidität und die therapieassoziierte Toxizität, insbesondere beim Einsatz konventioneller ATRA-plus-Chemotherapie-Konzepte. Nach einer Analyse von Registerdaten profitieren ältere Patienten vom Einsatz ATO-basierter Therapiekonzepte hinsichtlich der Remissions- und Rezidivrate. Dies gilt für Standard- und Hochrisikopatienten (Off-label bei Hochrisiko-APL) [7].

### 6.3.3 Sekundäre APL

Patienten mit sekundärer, therapieassoziierter APL sollten wie eine primäre APL behandelt werden. Eine vorausgehende Anthrazyklinbelastung ist bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Der Einsatz einer ATO-basierten Primärtherapie erwies sich im retrospektiven Vergleich gegenüber ATRA-plus-Chemotherapie als vorteilhaft und erlaubt einen kurativen Ansatz ohne Verabreichung weiterer Chemotherapie [8].

### 6.3.4 Schwangerschaft

Die Betreuung von schwangeren APL-Patientinnen muss interdisziplinär erfolgen. Auch bei Diagnose der APL in der Schwangerschaft bestehen Heilungschancen für die Patientin. Entscheidend für das therapeutische Procedere ist das Stadium der Schwangerschaft. Während bei Erkrankung im ersten Trimenon in der Regel kein erfolgreiches Ende der Schwangerschaft möglich ist, bestehen im zweiten und insbesondere im letzten Trimenon gute Möglichkeiten, diese erfolgreich zu Ende zu führen.

ATRA und ATO haben ein hohes teratogenes Potential. Optionen im ersten Trimenon sind ein Schwangerschaftsabbruch (cave Blutungskomplikationen) oder eine Mono-Chemotherapie mit Daunorubicin. Nach einem Schwangerschaftsabbruch kann die Standardtherapie mit ATRA plus Chemotherapie unverzüglich begonnen werden.

Im zweiten und dritten Trimenon bestehen keine Kontraindikationen gegen eine kombinierte Behandlung mit ATRA und Anthrazyklinen. Eine Zusammenfassung der publizierten Fälle bei der Gesamtheit von AML-Patientinnen zeigt kein erhöhtes mütterliches Risiko und kein erhöhtes Risiko für Missbildungen beim Kind. Allerdings ist die Rate von Aborten, von Frühgeburten und von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht erhöht [43, 44]. Da diese Komplikationen mit der Chemotherapie assoziiert sind, kann bei Schwangeren mit APL in niedrigem oder intermediärem Risiko die Zeit bis nach der Geburt durch eine Monotherapie mit ATRA überbrückt werden. Bei Patientinnen der Hochrisiko-Gruppe ist eine Kombinationstherapie von ATRA und Anthrazyklinen (vorzugsweise Daunorubicin) trotz der damit verbundenen Risiken indiziert.

## 7 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Zum molekularen Monitoring mittels PCR von *PML/RARA* im Rahmen der Remissionsüberwachung wird auf Kapitel 6.1.4. verwiesen.

Zum Beweis eines Rezidivs und zur Abgrenzung einer sekundären Leukämie/MDS ist immer der molekulargenetische Nachweis der APL zu erbringen. Bei nachgewiesenem Rezidiv empfiehlt sich die im Rahmen der Erstmanifestation empfohlene Diagnostik (Tabelle 1 und Tabelle 2).

Die meisten Rezidive treten bis etwa 2 Jahre nach Therapieabschluss auf. Rezidive nach fünfjähriger Remissionsdauer sind sehr selten. Ganz vereinzelt werden jedoch Spätrezidive nach über 10 Jahren beobachtet. Zur Erfassung von Spättoxizität, Spätrezidiven oder sekundärer Leukämie und anderen Zweitmalignomen ist eine Langzeitüberwachung mit einmal jährlichen Kontrolluntersuchungen des Blutbildes und weiterer individuell angepasster Parameter zu empfehlen.

## 9 Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544



2. Sanz MA, Grimwade D, Tallman M et al.: Management of acute promyelocytic leukemia. Recommendations from an expert on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113:1875-1891, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-04-150250
3. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al.: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369:111-121, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1300874
4. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, et al.: Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 Trial. *Leukemia* 27:843-851, 2013. DOI:10.1038/leu.2012.360
5. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al.: Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 35:605-612, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.67.1982
6. Russell N, Burnett A, Hills R, et al.: Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial. *Blood* 132:1452-1454, 2018; DOI:10.1182/blood-2018-05-851824
7. Kayser S, Rahmé R, Martínez-Cuadrón D, et al. Outcome of older ( $\geq 70$  years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide-an International Collaborative Study [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Leukemia* 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0758-4
8. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia* 31:2347-2354, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.92
9. Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, et al.: Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2013. *Leukemia* 31:1457-1459, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.71
10. Ablain J, de Thé H: Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 117:5795-5802, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-02-329367
11. Geoffroy MC, de Thé H: Classic and Variants APLs, as Viewed from a Therapy Response. *Cancers (Basel)*. 12:967, 2020. Published 2020 Apr 14. DOI:10.3390/cancers12040967
12. Madan V, Shyamsunder P, Han L et al.: Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1672-1681, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.69
13. Braun T, Cereja S, Chevret S, et al.: Evolving characteristics and outcome of secondary acute promyelocytic leukemia (APL): A prospective analysis by the French-Belgian-Swiss APL group. *Cancer* 121:2393-9, 2015. DOI:10.1002/cncr.29389
14. Hasan SK, Ottone T, Schlenk RF, et al. Analysis of t(15;17) chromosomal breakpoint sequences in therapy-related versus de novo acute promyelocytic leukemia: association of DNA breaks with specific DNA motifs at PML and RARA loci. *Genes Chromosomes Cancer* 49:726-732, 2010. DOI:10.1002/gcc.20783
15. Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 32:3723-3728, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.51.2913
16. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al.: Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 111:3395-3402, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-07-100669

17. Hou J, Wang S, Zhang Y, et al.: Causes and prognostic factors for early death in patients with acute promyelocytic leukemia treated with single-agent arsenic trioxide. *Ann Hematol* 96:2005-2013, 2017. DOI:[10.1007/s00277-017-3130-7](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3130-7)
18. Sanz MA, Lo-Coco F, Martin G, et al.: Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96:1247-1252, 2000. PMID:[10942364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942364/)
19. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, et al.: High-dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of the German AMLCG. *Leukemia* 23:2248-2258, 2009. DOI:[10.1038/leu.2009.183](https://doi.org/10.1038/leu.2009.183)
20. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al.: Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 129:1275-1283, 2017. DOI:[10.1182/blood-2016-09-736686](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-736686)
21. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al.: Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2:e357-e366, 2015. DOI:[10.1016/S2352-3026\(15\)00115-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00115-5)
22. Cicconi L, Breccia M, Franceschini L, et al.: Prolonged treatment with arsenic trioxide (ATO) and all-trans-retinoic acid (ATRA) for relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with ATRA and chemotherapy. *Ann Hematol* 97:1797-1802, 2018. DOI:[10.1007/s00277-018-3400-z](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3400-z)
23. Adès L, Sanz M, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of the French-Belgian-Swiss and the PETHEMA results. *Blood* 111:1078-1084, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-07-099978](https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-099978)
24. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al.: Front-line Treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk- adapted consolidation for adults younger than 61 year: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 116:3171-3179, 2010. DOI:[10.1182/blood-2010-03-276196](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276196)
25. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al.: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 115:5137-5146, 2010. DOI:[10.1182/blood-2010-01-266007](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-266007)
26. Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al.: Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 115:1690-1696, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-07-233387](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233387)
27. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al.: Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 29:1084-1091, 2015. DOI:[10.1038/leu.2015.12](https://doi.org/10.1038/leu.2015.12)
28. Esteve J, Escoda L, Martín G, et al.: Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia* 21:446-452, 2007. DOI:[10.1038/sj.leu.2404501](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404501)
29. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al.: Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 133:1630-1643, 2019. DOI:[10.1182/blood-2019-01-894980](https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-894980)
30. Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D.: Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 26:433-442, 2012. DOI:[10.1038/leu.2011.245](https://doi.org/10.1038/leu.2011.245)
31. Zhu HH, Qin YZ, Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 370:1864-1866, 2014. DOI:[10.1056/NEJMc1316382](https://doi.org/10.1056/NEJMc1316382)



32. Ganzel C, Mathews V, Alimoghaddam K, et al.: Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *Bone Marrow Transplant* 51:1180-1183, 2016. DOI:10.1038/bmt.2016.96
33. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al.: Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1479-1484, 2009. DOI:10.1016/j.bbmt.2009.07.010
34. Cicconi L, Breccia M, Franceschini L, et al. Prolonged treatment with arsenic trioxide (ATO) and all-trans-retinoic acid (ATRA) for relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with ATRA and chemotherapy. *Ann Hematol* 97:1797-1802, 2018. DOI:10.1007/s00277-018-3400-z
35. Breccia M, Lo-Coco F: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute promyelocytic leukemia: mechanisms of action and resistance, safety and efficacy. *Expert Opin Biol Ther* 11:225-234, 2011. DOI:10.1517/14712598.2011.543895
36. Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, et al. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia* 33:358-370, 2019. DOI:10.1038/s41375-018-0233-7
37. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al.: Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 131:1275-1291, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-09-801498
38. Fachinformation Trisenox: <https://www.teva.de/produkte/library/media/assets/de/label/trisenox-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionslosung---8>
39. Zhu HH, Hu J, Lo-Coco F, Jin J. The simpler, the better: oral arsenic for acute promyelocytic leukemia. *Blood* 134:597-605, 2019. DOI:10.1182/blood.2019000760
40. Matsushita T, Watanabe J, Honda G, et al.: Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. *Thromb Res* 133:772-781, 2014. DOI:10.1016/j.thromres.2014.02.025
41. Sanz MA, Montesinos P: How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 123:2777-2782, 2014. DOI:10.1182/blood-2013-10-512640
42. Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F: Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol* 92:1181-1188, 2013. DOI:10.1007/s00277-013-1788-z
43. Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al.: The Management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. *Clin Leuk* 1:183-191, 2007. DOI:10.3816/CLK.2007.n.006
44. Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, et al.: Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 94:1357-6113, 2015. DOI:10.1007/s00277-015-2372-5

## 10 Aktive Studien

APOLLO-Studie: europäische Studie bei Hochrisiko APL (NCT02688140)

### **Studienleitung und Auskünfte:**

**Prof. Dr. Uwe Platzbecker**  
**Universitätsklinikum Leipzig**  
 Liebigstraße 22, Haus 7

04103 Leipzig  
Deutschland  
[haematologie@medizin.uni-leipzig.de](mailto:haematologie@medizin.uni-leipzig.de)  
Tel.: + (49) 341 97-13050  
Fax: + (49) 341 97-13059

## **11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle**

- [Akute Promyelozytäre Leukämie \(APL\) - Therapieprotokolle](#)

## **12 Studienergebnisse**

- [Akute Promyelozytäre Leukämie \(APL\) - Studienergebnisse](#)

## **13 Zulassungsstatussiehe Anhang**

- [Akute Promyelozytäre Leukämie \(APL\) - Zulassungsstatus](#)

## **14 Links**

Therapieempfehlung für die Primärtherapie der APL und des Rezidivs (deutsche AML/APL-Inter-group): verfügbar über die AML-Studiengruppen und das Kompetenznetz akute und chronische Leukämie <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>;  
<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/therapieempfehlungen/apl>

## **15 Anschriften der Verfasser**

### **Prof. Dr. med. Eva Lengfelder**

Universitätsklinikum Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg  
III. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de](mailto:eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de)

### **Prof. Dr. med. Konstanze Döhner**

Universitätsklinikum Ulm  
Innere Medizin III  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm  
[konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de](mailto:konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de)

### **Dr. Jean-Francois Lambert**

Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique  
site de Nyon 10, ch. de Monastier  
CH-1260 Nyon Suisse  
[jeanfrancois.lambert@ghol.ch](mailto:jeanfrancois.lambert@ghol.ch)

**Univ.-Prof. Dr. David Nachbaur**

Medizinische Universität Innsbruck  
Innere Medizin  
Hämatologie und Onkologie  
Anichstr. 35  
A-6020 Innsbruck  
[david.nachbaur@i-med.ac.at](mailto:david.nachbaur@i-med.ac.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. 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)

**Prof. Dr. med. Felicitas Thol**

Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie  
Onkologie und Stammzelltransplantation  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
[thol.felicitas@mh-hannover.de](mailto:thol.felicitas@mh-hannover.de)

**Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker**

Universitätsklinikum Leipzig  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Hämatologie, Zelltherapie, Internistische Onkologie, Hämostaseologie  
Liebigstr. 22, Haus 7  
04103 Leipzig  
[Uwe.Platzbecker@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Uwe.Platzbecker@medizin.uni-leipzig.de)

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten (siehe Tabelle)**

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

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honore	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI <sup>1</sup>
Lengfelder	Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg	Teva	-	-	Teva	-	-	-
Döhner	Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin III	-	-	-	-	-	-	-
Lambert	GHOL, Hôpital de Nyon CHUV – Universitätsklinikum Lausanne	-	-	-	-	-	-	-
Nachbaur	Medizinische Universität Innsbruck	-	-	-	-	-	-	-
Niederwieser	Universitätsklinikum Leipzig	Bayer, Collectis, Novartis	-	-	-	-	-	-
Platzbecker	Universitätsklinikum Leipzig				Novartis, Janssen, AbbVie, Celgene, Takeda, Geron			
Schlenk	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg	-	-	-			-	-
Thol	Medizinische Hochschule Hannover	-	-	-	-	-	-	-

Legende:

<sup>1</sup> COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt;

<sup>2</sup> – kein Interessenkonflikt