

A 1 Akute Leukämien

C. Baldus, S. Balabanov

Vorbemerkungen

Inzidenz: Altersabhängig, erster Häufigkeitsgipfel im Kindesalter mit Überwiegen von ALL, zweiter Häufigkeitsgipfel im Alter mit Überwiegen von AML. Insgesamt: AML 4,2/100 000/Jahr und ALL 1,7/100 000/Jahr.

Ätiologie/Risikofaktoren: Genetisch (z.B. Trisomie 21, Zwillinge, familiäre Prädisposition), Strahlenexposition, chemische Substanzen (Benzol, Zytostatika u.a.), Viren. Sekundärleukämien (meist AML) nach RTx u/o CTx.

Klassifikation: Einteilung in akute lymphatische und akute myeloische Leukämien nach morphologischen, zytochemischen, immunzytologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Kriterien (⇌ Klassifikationstabellen im Abschnitt „ALL“ bzw. „AML“). Nur sehr selten lässt sich eine akute Leukämie mit diesen Methoden nicht sicher zuordnen (akute undifferenzierte Leukämie).

Klinik: Keine Frühsymptome; evtl. vorangehendes MDS bei AML. Bei Anämie, Blutungsneigung, Infektionen oder Skelettschmerzen meist bereits Vollbild. Häufig anamnestisch kurze Zeit zurückliegender Leistungsknick.

Therapie: Die Tx einer akuten Leukämie sollte nur in Kliniken erfolgen, die sich einer Studiengruppe angeschlossen haben.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Klassifikation

Die FAB-Klassifikation ist für die Einteilung nicht mehr relevant.

Immunologische Klassifikation nach EGIL

	B-Linien-ALL / B-Zell-Antigene				T-Linien-ALL / T-Zell-Antigene				
	pro-B	com-mon	prä-B	reife		pro-T	prä-T	kortikale (thym.)	reife
CD19	+	+	+	+	cyCD3	+	+	±	-
cyCD22	+	+	+	+	CD7	+	+	+	+
CD79α	+	+	+	+	CD2	-	+	+	+
cyIgM	-	-	+	-	CD1a	-	-	+	-
mIgM	-	-	-	+	mCD3	-	-	±	+
Vorläuferzell-Antigene									
TdT	+	+	+	-		+	+	+	±
HLA-DR	+	+	+	+		±	-	-	-
CD10	-	+	±	±		±	±	±	-

WHO-Klassifikation 2016

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, nicht näher bezeichnet (n.n.b.)

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(v;11q23.3); *KMT2a* rearrangiert
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(12;21)(p13.2;q22.2); *ETV6-RUNX1*

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hyperdiploidie

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hypodiploidie

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

– provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, BCR-ABL1-like

– provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit *iAMP21*

T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

– provisorische Entität: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia (ETP-ALL)

Provisorische Entität: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Risikogruppen (nach GMALL)

I. Standardrisiko (SR): *B-Vorläufer-ALL*

– CR an Tag 22 (nach Induktion I) *und*

– Leukozyten < 30 000/μl *und*

– keine pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), MLL rearrangiert

– keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Thymische T-ALL

II. Hochrisiko (HR): *B-Vorläufer-ALL*

– CR erst an Tag 44 (nach Induktion II) *oder*

– Leukozyten > 30 000/μl *oder*

– pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), MLL-AF4 rearrangiert

– keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL (s.u.)

Early-T- oder Mature-T-ALL

III. Höchstrisiko (VHR): t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Klinik

Befallsmuster: KM, LK, Milz/Leber, Tonsillen, Testes, ZNS; Sonderformen: tumorförmig im Mediastinalraum (Thymus) oder Abdominalraum; selten Haut, Auge.

Diagnostik: Zellmorphologie (KM und peripheres BB), Zytochemie, Immunzytologie zur Subtypisierung, selten Histologie. Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist eine *immunologische Klassifikation* zwingend erforderlich. Molekulargenetik und Zytogenetik zur Abklärung einer Hochrisikokonstellation (t(9;22), t(v;11q23); MLL rearrangiert). Untersuchung der individuellen TCR/IgH-Rearrangements als Initialbefund und im Verlauf zur Beurteilung der *minimalen Resterkrankung* (MRD).

Zytologische *Liquoruntersuchung* obligat! *Cave:* Bei hohen peripheren Blastenzahlen oder Blutungsgefahr keine Liquorpunktion bei Diagnosestellung. Frühe HLA-Typisierung des Empfängers und möglicher Spender aus der Familie. CT-Thorax bei T-ALL.

Differenzialdiagnose: AML, leukämische NHL, Mononukleose, akute infektiöse Lymphozytose, Lymphozytose bei Infektion, CML im Blastenschub.

► Therapie

Therapiegrundsätze

Festgelegte Tx-Elemente im Rahmen von Studien: Induktion, Reinduktion, Konsolidierung und Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe (und -Tx). Risikoadaptierte Tx nach klinischen, hämatologischen und zyto- bzw. molekulargenetischen Kriterien und MRD. RTx für bestimmte Organbereiche, z.B. ZNS.

Allogene SZT mit Familien- oder Fremdspender in 1. Remission bei Pat. mit Hoch- und Höchststrisiko und nach MRD (s.u.) und bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (⇨ Kap. C10)!

Einsatz von Rituximab bei B-Vorläufer-ALL mit CD20-Expression. Einsatz von Imatinib bei Ph+ ALL. Einsatz von neuen TKI (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib) in Studien.

Die Prinzipien der **Supportiv-Tx** sind weitgehend identisch mit denen der AML, wegen erhöhter Neuro-Tox. jedoch kein Einsatz von Azolen zur Pilzprophylaxe; auf zusätzliche Prophylaxe der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PjP) mit Cotrimoxazol achten.

Die Tx-Grundsätze gelten für Pat. im Alter von 15–55 Jahren. Bei Pat. > 55 Jahren nach biologischem Alter und klinischem Zustand beurteilen, ob eine Tx nach dem Standardprotokoll vertretbar ist oder ob nach dem ALL-Protokoll für ältere Pat. (Studien s. www.kompetenznetz-leukaemie.de) behandelt werden sollte.

Ph+ Pat. erhalten ab Tag 6 der Induktion Phase I *Imatinib* 600 mg/Tag; wegen hoher Hämato-Tox. kein Anthrazyklin in der Induktion Phase I; aktuelle Studien erfragen (⇨ Studien).

Prophylaktische **Schädel-RTx** (24 Gy auf Neurokranium bis C2) parallel zur CTx in Phase II bei Pat. mit Ph– ALL in CR nach Phase I, alle anderen Pat. erhalten die Schädel-RTx nach Abschluss von Phase II.

Die **reifzellige B-ALL** wird in der neuen WHO-Klassifikation den Burkitt-Leukämien/Lymphomen zugeordnet und wird mit einer dosisdichten Rituximab-haltigen CTx behandelt.

Risikostratifizierung nach MRD:

- Molekulare CR = **negativer MRD-Status** nach Konsolidation I, mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} (d.h. < 1 Leukämiezelle auf 10 000 KM-Zellen) in Referenzlaboren → Fortführung der Tx (Induktion, Reinduktion, Konsolidierung) inkl. konventioneller Erhaltung mit 6-MP/MTX bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren.
- Molekulares Therapieversagen = **positiver MRD-Status** ($> 10^{-4}$) nach Konsolidation I → Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.

Tx bei initialem ZNS-Befall: Sofortige intrathekale CTx entsprechend der Dreifachprophylaxe 2–3x wöchentlich, bis keine Blasten mehr im Liquor nachgewiesen werden können. Danach 3–5 weitere i.th. Gaben. Bei Nichtsanierung Rücksprache mit der Studienzentrale bezüglich früherer Schädel-RTx, sonst RTx während Phase II der Induktion mit 24 Gy (Neurokranium bis C2).

Chemotherapie

Induktion, Reinduktion, Konsolidierung, Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe nach GMAALL-Therapieempfehlungen, aktuelle Studien erfragen (⇨ Studien).

Indikation zur allogenen Transplantation (⇨ Kap. C10)

Refraktäre/rezidierte ALL nach Konsolidierung I sowie MRD-positive ALL im Sinne eines molekularen Rezidivs.

Hoch- und Höchststrisiko-Pat. mit Familien- oder Fremdspender werden in 1. CR nach Konsolidierung I allogene transplantiert. Vor Transplantation ist MRD-Negativität anzustreben. Wenn bis Wo. 14 kein KM-Spender gefunden wurde, wird die Konsolidierung mit subgruppenspezifischen Tx-Zyklen durchgeführt (B-Vorläufer: Blinatumomab; T-ALL: CLAEg, Nelarabin; Rücksprache ⇨ Studien). Für Pat. ohne Spender individuelle Absprache mit der Studienzentrale.

Immuntherapie

Blinatumomab ist für die Behandlung der rezidierten/refraktären B-Vorläufer-ALL und bei nachweisbarer MRD zugelassen. **Inotuzumab-Ozogamicin** ist für die Behandlung der rezidierten oder refraktären CD22-positiven B-Vorläufer-ALL zugelassen.

CAR-T-Zell-Therapie

Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung von pädiatrischen Pat./jungen Erwachsenen bis zu 25 Jahren mit B-Vorläufer-ALL (CD19-positiv), die entweder refraktär sind oder bei denen ein Rezidiv nach der Transplantation oder ein zweites oder späteres Rezidiv eingetreten ist. Die Behandlung erfolgt an ausgewählten Zentren.

Palliative Therapie (Ph– ALL des Erwachsenen außerhalb von Studien)

Für Pat. mit KI gegen eine den aktuellen Studien entsprechende Tx; Studien für „frail“ Pat. sind in Planung (Anfrage ⇨ Studien).

1	Aggressives palliatives Schema (alternativ CHOP; ⇨ Kap. A2, Schema 1)			
	Vincristin ^a	2 mg (abs.)	i.v.	Tag 1, 8, 15, 22
	Daunorubicin	45 mg/m ²	i.v.	Tag 1, 8, 15, 22
	Prednisolon ^b	60 mg/m ²	p.o.	Tag 1–28
2	Minimal aggressive Therapie			
	Vincristin ^a	2 mg (abs.)	i.v.	1 x wö.
	Prednisolon ^b	60 mg/m ²	p.o.	tgl.
	Therapiedauer maximal 4–6 Wo.			

a Maximaldosis 2 mg (oder altersentsprechende Höchstdosis); b danach ausschleichen

ZNS-Prophylaxe und ZNS-Tx sowie Erhaltungs-Tx erfolgen in Anlehnung an das ALL-Studienprotokoll.

Nachsorge

Im Rahmen der Studien.

Prognose

Unterschiedlich nach Risikogruppen. CR nach Induktions-Tx bei ca. 85 % der Erwachsenen, anhaltende Remission nach 5 J. bei etwa 40 % der CR in den GMALL-Studien. Von allen nach Protokoll behandelten Pat. leben nach 4 Jahren etwa 50 %.

Ungünstige Prognosefaktoren: verzögertes Tx-Ansprechen entsprechend MRD-Verlauf, höheres Lebensalter, hohe initiale Leukozytenzahl, bestimmte immunologische Subtypen und zytogenetische Muster. Der wichtigste Prognosefaktor bleibt die MRD.

Leitlinien

DGHO: www.onkopedia.com → Leitlinien Akute Leukosen (aktualisiert 02/18).

Therapieempfehlungen der GMALL (www.kompetenznetz-leukaemie.de).

Studien

Siehe Deutsches Leukämie-Studienregister (www.kompetenznetz-leukaemie.de).

Diagnostik-Referenzlabore:

Immunphänotypisierung: PD Dr. S. Schwartz, Tel. (030) 84 45-26 46, Fax -45 58, stefan.schwartz@charite.de.

Molekulargenetische Diagnostik: PD Dr. T. Burmeister, Tel. (030) 84 45-31 69, Fax -41 47; thomas.burmeister@charite.de.

MRD-Diagnostik: Prof. Dr. M. Brüggemann, Tel. (04 31) 16 97-12 68, Fax -12 64; lab@med2.uni-kiel.de.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Klassifikation

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2016

Akute myeloische Leukämie mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- AML mit t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
- AML mit t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
- provisorische Entität: AML mit *BCR-ABL1*
- AML mit mutiertem *NPM1*
- AML mit biallelischer Mutation von *CEBPA*
- provisorische Entität: AML mit mutiertem *RUNX1*

AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen

Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien

AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)

- AML mit minimaler Differenzierung
- AML ohne Ausreifung
- AML mit Ausreifung
- akute myelomonozytäre Leukämie
- akute monoblastäre/monozytäre Leukämie
- reine Erythroleukämie
- Erythroleukämie, erythroid/myeloisch
- akute megakaryoblastäre Leukämie
- akute Basophilenleukämie
- akute Panmyelose mit Myelofibrose (Syn.: akute Myelofibrose, akute Myelofibrose)

Myeloisches Sarkom

Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom

- myeloische Leukämie bei Down-Syndrom
- transient anormale Myelopoese (Syn.: transiente myeloproliferative Erkrankung)

Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit

- akute undifferenzierte Leukämie
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(v;11q23.3); *MLL/KMT2A* rearrangiert
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B/myeloisch, NOS
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T/myeloisch, NOS

Risikozuordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN 2017) nach zytogenetischen und molekulargenetischen Daten:

ELN-Risiko- gruppe	Aberrationen
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> – inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> – mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i>-ITD (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3</i>-ITD-niedrig^a – biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> – mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i>-ITD-hoch^a (normaler Karyotyp) – Wildtyp-<i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i>-ITD (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3</i>-ITD-niedrig^a (ohne ungünstige genetische Aberrationen) – t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i>^b – zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> – 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, MECOM (EVI1)</i> – -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) – komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen^c) – 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-hoch^a – mutiertes <i>RUNX1</i>^d – mutiertes <i>ASXL1</i>^d – mutiertes <i>TP53</i>

a FLT3-ITD-niedrig = Mutante/Wildtyp-Allel-Quotient < 0,5; FLT3-ITD-hoch = Mutante/Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5.

b 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

c nur zutreffend, wenn keine 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)

d nur als ungünstig einzustufen, wenn keine günstigen Aberrationen vorliegen – diese geben bei Vorhandensein den Ausschlag für eine Einstufung in die *günstige* Risikogruppe

Klinik

Befallsmuster: generell KM; seltener und nach Subtypen unterschiedlich Milz, LK, Haut, Gingiva, Meningen und sonstige Gewebe. Koagulopathie (plasmatisch) mit Blutungsneigung bei APL (hier selten initial thrombembolische Ereignisse), auch bei AMoL.

Diagnostik: Zytologie, ggf. Histologie, Zytochemie, Zytogenetik, Molekulargenetik. Charakterisierung der Blasten im KM/PB (*NPM1*, *FLT3*, *RUNX1*, *IDH1/2*, *TP53*, *ASXL1*), Immunphänotypisierung, Familienanamnese erheben (*cave* myeloische Neoplasien mit Prädisposition in der Keimbahn). MRD-Verlaufsuntersuchungen (molekulargenetisch/FACS).

Differenzialdiagnose: ALL, Agranulozytose, aplastische Anämie, MDS, CML im Blastenschub.

► Therapie

Therapiegrundsätze

- Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in Risikogruppen mit entsprechend angepasster Tx

- Tx in Studien durchführen und Patienten in Leukämierregistern führen
- Evaluation von molekularen Zielstrukturen für den Einsatz von zielgerichteten Tx
- Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Konsolidierungs- oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls; ggf. in Kombination mit zielgerichteter Tx
- MRD Verlaufskontrollen
- SZT: periphere Blut-SZ, KM: \Rightarrow Kap. C10 SZT
- Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. \rightarrow NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata u/o supportive Tx

Zur Beachtung: Die folgenden Ausführungen und Protokollauszüge dienen nur der schnellen Orientierung, sie ersetzen kein Studienprotokoll! Kontaktadressen s.u.

Vorgehen bei ZNS-Befall (keine Leitlinien, nur empirische Empfehlungen)

Liquorpunktion grundsätzlich *nur* bei klinischem Verdacht. Keine Prophylaxe.

Risiko eines ZNS-Befalls/-Rezidivs bis 1 %; hohes Risiko bei 11q23-Aberrationen, Leukämie mit gemischtem Phänotyp oder $> 100\,000$ Leukozyten/ μl bei Diagnose \rightarrow bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Befunde Untersuchung auf meningealen Befall, insb. bei neurologischen Symptomen.

- **Hirnnervenlähmung:** HD-Cytarabin (ZNS-gängig!)
- **myeloisches Sarkom:** ZNS- oder kraniospinale RTx, anschließend 2 x HD-Cytarabin
- **meningealer Befall: intrathekale Tx:**
 - a) Cytarabin 50 mg abs. o. MTX 12 mg abs. 2 x/Wo., bis Liquor frei von Blasten, dann 1 x/Wo. für 4–6 Wochen
 - b) Liposomales Cytarabin 50 mg abs. Tag 1, Wdh. Tag 15 (max. 6 Zyklen) (+ Dexamethason 2 x 4 mg p.o. Tag 1–5), jeweils parallel zur systemischen Tx

Bei HD-Cytarabin-Tx: Liquorkontrolle nach Tx und erst dann ggf. i.th. Tx.

▷ Primärtherapie

Pat. ≤ 60 –65 Jahre: Standardtherapie

Risikoadaptation: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko gemäß ELN 2017 (s.o.).

Induktion

DA 2 x (\Rightarrow Schema 3).

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion ($< 10\%$) an Tag 15, zweiter identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten $> 10\%$ und fehlender medizinischer KI (Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat., s.u.); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen.

Bei unzureichender Blastenclearance an Tag 15 sollte der 2. Induktionsblock vorzugsweise mit hochdosiertem Cytarabin (\Rightarrow Schema 4, 5b) durchgeführt werden.

3	DA-Schema			
	Daunorubicin	60 mg/m ²	Inf. (2h)	Tag 3–5
	Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24h)	Tag 1–7
4	HAM-Cytarabin			
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (1h)	Tag 3–5
	Cytarabin ^{a,b}	3000 mg/m ²	Inf. (3h), alle 12h	Tag 1–3
5a	ID-Cytarabin (2–4 Kurse)			
	Cytarabin ^a	1000–1500 mg/m ²	Inf. (3h), alle 12h	Tag 1, 3, 5

5b HD-Cytarabin (2–4 Kurse)

Cytarabin ^a	3000 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	Tag 1, 3, 5
------------------------	------------------------	-----------------------	-------------

- a Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel
 b bei Pat. >60 Jahre Reduktion der Cytarabin-Dosis auf 1000 mg/m²

Postremissionstherapie

Die Wahl der Postremissionstherapie ist abhängig von Therapieansprechen, Spenderverfügbarkeit und Therapierbarkeit des Pat. sowie vom Risikoprofil der Leukämie (nach ELN 2017):

- günstiges Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x HD-AraC (⇔ Schema 5b)
- intermediäres Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x ID-AraC (⇔ Schema 5a) oder Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach 1–2 Zyklen DA
- ungünstiges Profil: Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach 1–2 Zyklen DA.

Besondere Hochrisikokonstellation: Allogene Früh-SZT in der Aplasie nach 1. Zyklus DA, Konditionierung frühestens am Tag 21 oder, wenn nicht möglich, in der Aplasie nach 2. Zyklus DA, frühestens Tag 15. Bezüglich der schnellen Spenderbereitstellung bzw. Durchführung der SZT im Rahmen der multizentrischen Studien Kontakt mit der Studienzentrale. ⇔ Studien.

FLT3-mutierte AML: Der TKI **Midostaurin** ist für Erwachsene mit neu diagnostizierter AML und Nachweis einer FLT3-Mutation (ITD/TKD) in Kombination mit einer Standard-CTx mit Daunorubicin und Cytarabin i.R. der Induktion und einer HD-Cytarabin-Konsolidierung (⇔ Schema 5b) und anschließender Erhaltungs-Tx (als Mono-Tx) bei Pat. in kompletter Remission zugelassen. *Dosierung:* 50 mg 2 x tgl. p.o. d8–21 in der Induktions- und Konsolidierungs-CTx, bei Erreichen der CR weiter als Mono-Tx für 1 Jahr.

Pat. >65 Jahre bzw. fitte ältere Patienten: Standardprotokoll**Induktion**

DA-Induktion ⇔ Schema 3. In der Regel erfolgt keine Doppelinduktion, sondern eine Reevaluation nach erfolgter Regeneration und dann erst Fortführung der Tx mit 2. Induktion (alternativ: ⇔ Schema 4).

Eine Induktion und Konsolidierung mit liposomalem Daunorubicin/Cytarabin (⇔ Schema 6) ist für die Subgruppe der Pat. mit neudiagnostizierter AML nach vorangegangener Therapie (t-AML) oder auf dem Boden eines MDS (s-AML) zugelassen.

6 Lip.-Daunorubicin/Cytarabin

1. Induktion	44/100 mg/m ²	Inf. (90')	Tag 1, 3, 5
2. Induktion	44/100 mg/m ²	Inf. (90')	Tag 1, 3
Konsolidierung	29/65 mg/m ²	Inf. (90')	Tag 1, 3

Postremissionstherapie

Konsolidierung mit altersangepasstem ID-AraC (⇔ Schema 7) (bei günstigem zytogenetischem Risiko). Die allogene SZT nach dosisreduzierter Konditionierung sollte bei verfügbarem Spender für ältere Pat. in CR nach Induktion in Betracht gezogen werden.

7 ID-Cytarabin altersangepasst (2–3 Kurse) für >60-Jährige

Cytarabin ^a	500–1000 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	Tag 1, 3, 5
------------------------	----------------------------	-----------------------	-------------

- a Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel.

Pat. >65 J. und für Induktions-CTx nicht geeignete Pat.

Die Prognose älterer AML-Pat. ist schlecht, Tx wenn möglich in Studien.

8	„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik)			
	Cytarabin	20 mg	s.c., alle 12 h	Tag 1–10; Wdh. alle 4–6 Wo.
9	Decitabin, alle 4 Wo. bis PD			
	Decitabin	20 mg/m ²	Inf. (1 h)	Tag 1–5
10	5-Azacytidin (⇨ Kap. A9 MDS, Schema 2)			

▷ Immuntherapie

Gemtuzumab-Ozogamicin (⇨ Kap. D5) ist als Kombinationspartner von Daunorubicin und Cytarabin für die Induktion und Konsolidierung bei Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter CD33-positiver AML (mit Ausnahme von APL) zugelassen.

▷ Rezidivtherapie

Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zum Vergleich der Tx-Modalitäten bei AML-Rezidiv. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktions-Tx, die intermediär- oder hochdosiertes AraC einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene SZT die Tx der Wahl.

Intensive Therapieschemata bei refraktärer AML und im Rezidiv

11	FLAG-Ida			
	Fludarabin	30 mg/m ²	i.v.	Tag 2–6
	Cytarabin	1,5–2 g/m ²	Inf. (3h) ^{a,b}	Tag 2–6
	Idarubicin	8–10 mg/m ²	i.v.	Tag 2–4
	Lenograstim	263 µg	1 Amp. s.c.	Tag 1–5
12	S-HAM-Schema			
	Cytarabin ^{b,c}	3 g/m ²	Inf. (3h), alle 12 h	Tag 1, 2, 8, 9
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 3, 4, 10, 11
	G-CSF: Filgrastim 5 µg/kg <i>oder</i> Lenograstim 150 µg/m ² s.c. ab Tag 14			
13	MEC-Schema			
	Mitoxantron	8 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 1-5
	Cytarabin	1000 mg/m ²	Inf. (6h)	Tag 1–5
	Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (1 h)	Tag 1-5

a ab 4 h nach Fludarabin

b Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoidtropfen

c 3 g/m² erhalten Pat. <60 Jahren mit refraktärer AML (Nonresponder und Rezidiv <6 Mon.) oder bei zweitem/folgendem Rezidiv. 1 g/m² erhalten Pat. >60 Jahre oder mit Erstrezidiv nach >6 Mon.

Rezidivtherapie für Patienten mit KI gegen aggressivere Therapien

„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik), Wdh. alle 4–6 Wo. (⇨ Schema 8).

Weitere Protokolle siehe www.dgho.de und www.nccn.org.

▷ **Neue Substanzen** (nur FDA-Zulassung – Stand 12/19)

Venetoclax mit Azacytidin oder niedrigdosiertem Cytarabin ist von der FDA zugelassen als Frontlinien-Tx für die AML bei Erwachsenen ≥ 75 Jahren oder mit Komorbiditäten, die eine intensive Induktions-Tx ausschließen.

Glasdegib in Kombination mit niedrigdosiertem Cytarabin ist von der FDA zugelassen bei AML-Pat. ≥ 75 Jahre oder mit Komorbiditäten, die eine Einleitung mit einer CTx ausschließen.

Ivosidenib (IDH-1-Inhibitor) ist von der FDA zugelassen zur Behandlung von Pat. mit neudiagnostizierter AML (Pat. ≥ 75 Jahren oder mit Komorbiditäten, die eine intensive Induktions-CTx unmöglich machen).

Enasidenib (IDH-2-Inhibitor) wurde von der FDA 2017 für die Mono-Tx von Pat. mit rezidivierter AML und einer Mutation im IDH-2-Gen zugelassen.

FLT3-Inhibitoren sind bei r/r *FLT3*-mut AML durch die FDA zugelassen: **Gilteritinib** (für *FLT3*-ITD/TKD-mut AML).

▷ **Best Supportive Care**

Hydroxurea zur Leukozytenkontrolle, Transfusionen, Infektbehandlung.

Prognose

Im Gesamtkollektiv der erwachsenen **AML**-Pat. erreichen ca. 70 % eine CR im Rahmen der Primär-Tx; eine anhaltende CR > 5 Jahre und damit mögliche Heilung tritt bei etwa 30 % ein. Nach allogener SZT (mit Familienspender) in erster CR ist die krankheitsfreie ÜLR 50 %. Der endgültige Stellenwert der autologen SZT steht noch nicht fest. Günstigere Prognose bei t(8;21) und inv(16).

Studien und weitere Informationen

www.kompetenznetz-leukaemie.de (Studiengruppen, alle Studien).

Akute Promyelozyten-Leukämie

(APL und APL-Variante mit t(15;17))

Therapiegrundsätze

Unverzögerlicher Beginn der Tx wegen möglicher letaler Komplikationen bei hoher kurativer Chance, auch bevor die genetische Diagnose vorliegt. Hämatologischer Notfall mit sofortigem Beginn der supportiven Tx:

- niedriges Risiko: Leukozyten $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 40\,000/\mu\text{l}$
- mittleres Risiko: Leukozyten $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\leq 40\,000/\mu\text{l}$
- hohes Risiko: Leukozyten $> 10\,000/\mu\text{l}$

Kriterien wie APL mit zusätzlichen chromosomalen Aberrationen, CD56-Expression, S-Isoform von *PML-RAR α* sind prognostisch nicht ungünstig und verlangen bei der Induktions-Tx keine Modifikation.

Das vordringliche Ziel ist das Erreichen einer molekularen Remission, d.h. kein Nachweis von *PML-RAR α* in der RT-PCR, wobei dies für die PCR mit geringer Sensitivität (d.h. Nachweisgrenzen von 10^{-3} und 10^{-4}) gilt. Optimaler Zeitpunkt zur Beurteilung: 1 Mon. nach Ende der Konsolidierung, d.h. nach 3–4 Tx-Zyklen mit ATRA und CTx. Früher ist die Prognoseabschätzung mit dem *PML-RAR α* -Nachweis nicht sinnvoll.

▷ **Therapie bei APL mit niedrigem/mittlerem Risiko**

Einsatz der bei APL sehr wirksamen Substanz **Arsentrioxid** (As_2O_3 , ATO) in der Primär-Tx. Bei Pat. ohne Hochrisikoparameter ist die Kombination ATRA-ATO weniger toxisch als ATRA + CTx und deshalb Standard.

Induktionstherapie

14	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2 h)	tgl. ^b
	ATRA ^a	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	tgl. ^b
Prophylaxe des APL-Syndroms bis Ende der Induktions-Tx:				
	Prednison	0,5 mg/kg KG	p.o.	kontinuierlich

a ATRA aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe

b bis zur Vollremission im KM, maximal 60 d

Konsolidierungstherapie

15	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2 h)	Tag 1–5 pro Wo.
für 4 Wo., dann 4 Wo. Pause, für insgesamt 4 Kurse				
	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	tgl.
für 2 Wo., dann 2 Wo. Pause, für insgesamt 7 Kurse				

▷ Therapie bei Hochrisiko-APL

Therapie nach AIDA 2000 (GIMEMA)

Induktionstherapie

16	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	bis zur CR, max. 60 Tage
	Idarubicin	12 mg/m ²	i.v.	Tag 1, 3, 5, 7
Prophylaxe des APL-Syndroms bis Ende der Induktions-Tx:				
	Prednison	0,5 mg/kg KG	p.o.	kontinuierlich

Konsolidierungstherapie

17	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	Tag 1–15
	Idarubicin	5 mg/m ²	i.v.	Tag 1–4
	AraC	1000 mg/m ²	i.v. über 3 h	Tag 1–4
18	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	Tag 1–15
	Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v.	Tag 1–5
19	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	Tag 1–15
	Idarubicin	12 mg/m ²	i.v.	Tag 1
	AraC	150 mg/m ²	i.v. über 3 h	Tag 1–4

Erhaltungstherapie

20	6-MP	50 mg/m ²	p.o.	Tag 1–91, dann 15 Tage Pause (Wdh. Tag 107); 7 Zyklen
	MTX	15 mg/m ²	p.o.	1 x wö. parallel zu MP; 7 Zyklen
	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	Tag 92–106; Wdh. Tag 198 (= jeweils tägl. in den MP/MTX- Pausen)
Cotrimoxazol als Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe (3 Tbl. pro Wo.)				

APL-Differenzierungssyndrom (früher ATRA-Syndrom)

Sowohl unter ATRA- als auch ATO-Tx möglich, mit oder ohne Leukozytose ($> 10\,000/\mu\text{l}$): Dyspnoe, unerklärtes Fieber, Gewichtszunahme, periphere Ödeme, unerklärter Blutdruckabfall, akutes Nierenversagen, Herzinsuffizienz, Lungeninfiltrate im Röntgen. oder pleuro-perikardiale Ergüsse, Prophylaxe s.o.

Bei Verdacht sofortiger Beginn einer Tx mit Dexamethason $2 \times 10\text{ mg/d}$ p.o. oder i.v. für mind. 3 Tage, auch wenn die Symptome durch andere typische Komplikationen wie Infektionen oder Herzinsuffizienz hervorgerufen werden können. Zusätzlich kann noch eine Tx des Differenzierungssyndroms mit *Hydroxyurea* erwogen werden. Vorübergehende Unterbrechung der ATRA- oder ATO-Tx nur bei schwerem APL-Differenzierungssyndrom erforderlich. Dexamethason bis zum vollständigen Abklingen des Differenzierungssyndroms.

APL-Koagulopathie

Bis zu 10 % der Pat. können während der ersten Tage (auch vor Tx-Beginn) tödliche Blutungen erleiden, die in 30–60 % zu den Ursachen der Frühodesfälle zählen. Am häufigsten sind intrazerebrale Blutungen, auch bei Thrombozytenwerten von $20\,000/\mu\text{l}$ möglich. Schwere Blutungen korrelieren nicht mit anormalen Gerinnungstests, sondern eher mit erhöhten Leukozytenzahlen. Auch Thrombosen und Embolien sind möglich.

Sofortige Gegenmaßnahmen: großzügige Substitution von Fresh frozen plasma (FFP), Fibrinogen oder beidem. *Ziel:* Fibrinogen $> 1,5\text{ g/l}$. Thrombozytentransfusionen regelmäßig und ggf. auch mehrfach täglich, um den Wert sicher über $30\,000\text{--}50\,000/\mu\text{l}$ zu stabilisieren.

Prognose

Mit der Kombination von ATRA und CTx der letzten Jahre sind mehrjährige CR (= mögliche Heilung) in 70–80 % erzielt worden. Die Tx mit Arsentrioxid – ohne CTx – verbessert die Prognose bei niedrigem und mittlerem Risiko.