

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Ratgeber für Patienten



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

**Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen
zur Unterstützung von Erwachsenen mit
Leukämien und Lymphomen e.V.**



Herausgeber:

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228 33889-200

Fax: 0228 33889-222

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Home: www.leukaemie-hilfe.de

Spendenkonto:

Sparkasse KölnBonn

IBAN DE06 3705 0198 0000 0771 31

SWIFT-BIC COLSDE33

Stichwort Broschuere

1. Auflage, November 2024

Wissenschaftliche Beratung:

Prof. Dr. Lars Bullinger, Prof. Dr. Jörg Westermann

Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem steten Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Es wurde größte Sorgfalt darauf verwendet, dass der Inhalt dem aktuellen Wissensstand entspricht. Diese Broschüre kann und soll das Gespräch mit dem behandelnden Arzt nicht ersetzen.

Schutzgebühr: 4,95 Euro



Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	5
2	AML – Was ist das?	6
3	Ursachen	8
4	Krankheitsentstehung	9
5	Symptome und Befunde.....	10
6	Diagnostik.....	12
	6.1 Diagnostik bei Erstdiagnose.....	12
	6.2 Diagnostik im Verlauf, nach der Therapie und bei Rückfall	15
7	Klassifikation der AML	17
8	Risikogruppen nach European Leukemia Net (ELN).....	21
9	Therapie	24
	9.1 Allgemeines	24
	9.2 Definition Therapieansprechen	26
	9.3 Intensive, kurativ intendierte AML-Therapie.....	28
	9.4 Palliative Therapie der AML.....	33
	9.5 Best Supportive Care.....	36
	9.6 Zielgerichtete Medikamente bei AML.....	37
	9.7 Experimentelle Therapien	43
	9.8 Therapie bei einem Rückfall (Rezidiv)	44
	9.9 Allogene Stammzelltransplantation	46
	9.10 Therapie der Akuten Promyelozytenleukämie (APL)	51
	9.11 Akute Leukämien mit unklarer Linienzuordnung.....	53



10	Nebenwirkungen der Therapie.....	54
10.1	Nebenwirkungen der Chemotherapie	54
10.2	Nebenwirkungen neuer Substanzen	56
11	Langzeit- und Spätfolgen der Therapie	59
12	Alternative/komplementäre Behandlung.....	63
13	Teilnahme an Studien	64
14	Psychoonkologische Betreuung	64
15	Das Leben geht weiter: Selbsthilfegruppen	65
16	Glossar.....	66
	Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH e.V.)	74
	INFONETZ KREBS.....	75



1 Vorwort

Sehr geehrte Patienten, sehr geehrte Angehörige,

die Diagnose einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) ist ohne Zweifel ein schwerwiegendes Ereignis. Auch heute noch ist die Diagnose „Akute Leukämie“ mit besonderen Ängsten verbunden. Sehr häufig stellt sich die Frage nach dem „Warum“.

In einer solchen Situation ist es zunächst einmal wichtig zu wissen, dass es heute mit den therapeutischen Möglichkeiten der modernen Hämatologie – insbesondere bei jüngeren Patienten – immer häufiger gelingt, eine AML zu heilen. Die Unterstützung durch Familie und Freunde hat eine ganz herausragende Bedeutung. Gleichzeitig hilft aber auch eine professionelle Aufklärung über die Erkrankung und die therapeutischen Möglichkeiten ganz entscheidend dabei, wieder Mut zu fassen und an eine erfolgreiche Therapie zu glauben. Besonders wichtig ist in einem solchen Prozess das persönliche Gespräch mit dem behandelnden Arzt. Hilfreich kann auch der Austausch mit (ehemals) Betroffenen in Selbsthilfeorganisationen sein.

Diese Broschüre soll dabei helfen, einen Überblick über das Krankheitsbild der AML und die prinzipiellen Möglichkeiten der Behandlung zu bekommen und so einen wichtigen ersten Schritt in der Krankheitsbewältigung zu gehen.

Prof. Dr. Jörg Westermann
Prof. Dr. Lars Bullinger



2 AML – Was ist das?

Der Begriff „Leukämie“ bedeutet „weißes Blut“ und wurde erstmals im 19. Jahrhundert in der Medizin verwendet. Aus dieser Zeit stammt auch die Erkenntnis, dass Leukämien durch eine Vermehrung von weißen Blutzellen, den Leukozyten, entstehen und dass der Ursprungsort dieser Leukämiezellen das Knochenmark ist.

Bei Verwendung des Begriffes „Leukämie“ ist es wichtig, zwischen akuten und chronischen Leukämien zu unterscheiden, da sich diese Leukämieformen biologisch und auch in ihrem klinischen Verlauf deutlich unterscheiden: Die chronischen Leukämien bestehen aus Zellen, welche größtenteils reif sind und demzufolge ein eher langsames Wachstum aufweisen, sodass die Krankheit schleichend beginnt und häufig über längere Zeit symptomlos bleibt. Im Gegensatz hierzu bestehen die akuten Leukämien aus sehr unreifen Zellen, den Blasten, welche normalerweise weniger als 5% aller kernhaltigen Zellen im Knochenmark ausmachen und somit nur in geringer Zahl vorkommen. Im peripheren Blut treten sie normalerweise nie auf. Diese unreifen Blasten vermehren sich sehr schnell, was den meist akuten und sich schnell verschlechternden klinischen Verlauf von akuten Leukämien erklärt.

Neben dieser wichtigen Unterteilung in „akut“ und „chronisch“ werden bei den Leukämien lymphatische und myeloische Unterformen unterschieden. Die lymphatischen Leukämien stammen von lymphatischen Zellen als Unterform der weißen Blutzellen ab, während die myeloischen Leukämien von Vorläuferzellen ausgehen, aus welchen sich normalerweise die Granulozyten und Monozyten als weitere Unterformen der weißen Blutzellen sowie die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und die Blutplättchen (Thrombozyten) entwickeln. Diesen Eigenschaften entsprechend unterscheidet man die Akute Myeloische Leukämie (AML), die Akute Lymphatische Leukämie (ALL), die Chronische Myeloische Leukämie (CML) und die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Die



Therapie und der Verlauf unterscheiden sich zum Teil erheblich. In dieser Broschüre wird ausschließlich die Akute Myeloische Leukämie (AML) behandelt.

Das Blut besteht zu ca. 50% aus Blutzellen. Hierzu zählen die Erythrozyten, die für den Sauerstofftransport von der Lunge zu den Körperzellen und den Kohlendioxidtransport von den Körperzellen zurück zur Lunge zuständig sind, die Leukozyten für die Abwehr von Infektionen sowie die Thrombozyten für die Blutgerinnung.

Bei der AML werden diese Blutzellen durch ein massiv gesteigertes Wachstum von bösartigen, unreifen Blutzellen, den Blasten, immer mehr verdrängt. Meistens finden sich die Leukämiezellen auch im peripheren Blut. Es kommt in typischen Fällen zu einer starken Vermehrung der Leukozyten, was zur Diagnose Leukämie führt. Allerdings kann die Leukozytenzahl im Blut auch normal oder vermindert sein. Die Knochenmark-Punktion ist ein wichtiger Bestandteil der Leukämie-Diagnostik. Dies gilt insbesondere für Fälle, in denen keine Blasten im Blut nachgewiesen werden können.

Die zunehmende Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark durch die Leukämiezellen führt häufig durch den Mangel an Leukozyten und insbesondere der neutrophilen Granulozyten zu Infektanfälligkeit, durch den Mangel an Erythrozyten zu einer Anämie mit Schwäche und Abgeschlagenheit und durch den Mangel an Thrombozyten zu Blutungsneigung, spontaner Blutergussbildung oder kleinen, punktförmigen Hauteinblutungen, den Petechien. Diese Symptome können einzeln oder in Kombination auftreten und führen häufig zum Arzt.



3 Ursachen

Auch wenn man weiß, dass radioaktive Strahlung, bestimmte Stoffe wie Benzol, Pflanzenschutzmittel, Farben und Mineralölprodukte, Tabak oder auch – aufgrund anderer Krebserkrankungen durchgeführte – Chemo- und Strahlentherapien das Leukämierisiko erhöhen, kann bei den meisten AML-Patienten keine eindeutige äußere Ursache für die Leukämieentstehung identifiziert werden.

Eine familiäre Häufung aufgrund von bekannten oder noch nicht identifizierten genetischen Merkmalen ist ebenfalls beschrieben, jedoch insgesamt selten. Bei der Erstdiagnose einer AML gibt es verschiedene Hinweise, die Anlass zu weiterer Diagnostik geben sollten: insbesondere die Diagnose von mehreren Krebserkrankungen beim Patienten selbst und das Vorkommen von Krebserkrankungen bei Verwandten innerhalb von zwei Generationen. Hierbei geht es sowohl um bösartige hämatologische Erkrankungen als auch andere Tumorerkrankungen, welche vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten sind. Eine solche familiäre Belastung sollte den behandelnden Ärzten mitgeteilt werden, evtl. kann dann eine zusätzliche genetische Diagnostik diskutiert werden. Insbesondere im Falle einer geplanten allogenen Stammzelltransplantation mit einem Familienspender könnte eine solche familiäre Krebsneigung Konsequenzen für das Therapiekonzept haben (wie z.B. Fremdspendersuche trotz vorhandenem Familienspender).

Im Hinblick auf eine mögliche Anerkennung der AML als Berufserkrankung kann eine genaue Erfassung einer beruflich bedingten Schadstoffexposition wichtig sein. Hier ist insbesondere eine Exposition gegenüber Lösungsmitteln wie Benzol oder verwandter Stoffe mit ähnlicher chemischer Struktur wie Phenol von Bedeutung. Weitere relevante Stoffe können Pflanzenschutzmittel (Pestizide, Herbizide), Mineralölprodukte (Diesel, Benzin) und Farben sein. Der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs gestaltet sich jedoch häufig schwierig. In jedem



Fall sollten Patienten beim Vorliegen einer möglichen beruflichen Exposition den behandelnden Arzt davon in Kenntnis setzen, sodass dieser einen entsprechenden Verdacht an den Unfallversicherungsträger oder an die für den medizinischen Arbeitsschutz zuständige Landesbehörde melden kann.

4 Krankheitsentstehung

In den letzten Jahrzehnten hat sich aufgrund moderner genetischer Untersuchungsmethoden das Verständnis der Leukämieentstehung deutlich erweitert. So weiß man heute, dass genetische Veränderungen (Mutationen), welche in unreifen Blutzellen auftreten – entweder angeboren oder meistens im Laufe des Lebens erworben – am Anfang der Leukämieentstehung stehen.

Solche vor allem spontan oder unter äußerem Einfluss auftretende Mutationen des Erbmaterials der Zellen sind einerseits ein natürliches Phänomen, da sie in der Natur eine Voraussetzung für Veränderung und Entwicklung während der Evolution darstellen. Sie können aber andererseits auf der Ebene des einzelnen Individuums auch negative, krankheitsauslösende Folgen haben, wie im Fall der mit einer AML assoziierten Mutationen. Grundsätzlich haben Körperzellen zwar natürliche genetische und immunologische Schutzmechanismen, die das Individuum vor solchen krebserzeugenden Veränderungen schützen können. So begehen beispielsweise genetisch stark veränderte Zellen normalerweise „Selbstmord“ (programmierter Zelltod; Apoptose), um den Organismus zu schützen. Wenn jedoch einzelne mutierte Zellen diesen natürlichen Schutzmechanismen entkommen und überleben, zeigen diese oft eine Beeinträchtigung der normalen Zellausreifung und ein bösartiges Wachstumsverhalten.



Daher war bei den im Laufe der Jahre in den AML-Zellen gefundenen genetischen Mutationen davon auszugehen, dass diese Gene betreffen, die für das Wachstum und die Zellausreifung von Leukozyten zuständig sind. In der Tat wurden in den letzten Jahren zahlreiche Belege dafür gefunden, dass spontan auftretende Mutationen in den unreifen Blutzellen des Knochenmarks am Anfang der Leukämieentwicklung stehen. Die Wahrscheinlichkeit, entsprechende genetische Veränderungen zu erwerben, nimmt mit dem Lebensalter zu, sodass die Entstehung der meisten Tumorerkrankungen wahrscheinlich auch als eine Folge der natürlichen Alterung zu sehen ist. Da zum Glück in den meisten Fällen eine einzelne Mutation nicht ausreicht, um eine Leukämie auszulösen, werden mindestens zwei solcher Ereignisse als Voraussetzung angenommen. Dies erklärt einerseits, warum die AML mit ca. 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr eine seltene Erkrankung ist, andererseits aber auch, warum die Häufigkeit mit dem Alter deutlich ansteigt. Mehr als zwei Drittel der Patienten sind bei Diagnosestellung älter als 60 Jahre.

5 Symptome und Befunde

Die Symptome einer AML können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Häufig findet sich ein plötzlicher Beginn der Symptomatik ohne langen Vorlauf. Da viele der im Folgenden genannten Beschwerden unspezifisch sind, d.h. auch in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen auftreten können, kann es aber auch sein, dass sich die Diagnosestellung verzögert.

Wie bereits im Kapitel 2 kurz erläutert, sind die Symptome und Befunde bei der AML letztlich die Folge der Beeinträchtigung der normalen Blutbildung. Aufgrund des Mangels an Erythrozyten kommt es zu einer oft mit einer Blässe der Haut und der Schleimhäute verbundenen Anämie, die mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, allgemeiner Schwäche



und Kurzatmigkeit einhergehen kann. Der Mangel an funktionsfähigen gesunden Leukozyten (und insbesondere neutrophilen Granulozyten) führt zu einer gesteigerten Infektionsneigung. Insbesondere können Infektionen des Mundes, des Rachenraums, der Haut und Lungenentzündungen auftreten. Die starke Verminderung der Thrombozyten steigert die Blutungsneigung deutlich und kann zu punktförmigen Haut- einblutungen (Petechien), insbesondere an den Beinen, Nasenbluten, Blutergüssen, verstärkter und verlängerter Menstruation und verstärkten Blutungen nach geringfügigen Verletzungen oder medizinischen Eingriffen (wie z.B. Ziehen eines Zahns) führen. Die Blutungsneigung kann bei bestimmten Formen der AML aber auch Folge des Mangels an Gerinnungsfaktoren sein, der durch eine plötzliche Aktivierung des Gerinnungssystem entstehen kann.

In seltenen Fällen kann ein neu auftretendes, ungewöhnlich starkes Wachstum des Zahnfleisches auf eine AML hinweisen. Dies ist fast ausschließlich bei Unterformen der AML der Fall, bei denen die Leukämiezellen Eigenschaften von Monozyten – einer bestimmten Unterform der Leukozyten – aufweisen. Auch kann ein Befall von anderen Organen, wie z.B. der Haut, bei der AML auftreten. Dies kann in den sehr seltenen Fällen eines „Myelosarkoms“ auch ohne Beteiligung des Knochenmarks einhergehen. In diesen Fällen kann die richtige Diagnose nur durch eine Gewebeprobe gestellt werden. Ein insgesamt seltener Befall des Nervensystems kann zu neurologischen Beschwerden führen. Schließlich kann es zu unspezifischen Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Gelenk- und Knochenschmerzen sowie Bauchschmerzen kommen.



6 Diagnostik

6.1 Diagnostik bei Erstdiagnose

Die moderne Diagnostik bei der AML steht auf drei Säulen:

- 1) Morphologische Untersuchung der Leukämiezellen im Blut- und Knochenmarkausstrich (mittels Mikroskop)
- 2) Immunologische Untersuchung der Leukämiezellen (mittels Durchflusszytometrie)
- 3) Genetische Untersuchung der Leukämiezellen (mittels Chromosomenanalyse, d.h. Zytogenetik, und Mutationsanalyse, d.h. Molekulargenetik)

Am Anfang der Diagnostik steht die **Untersuchung der Zellen im Blut- und Knochenmarkausstrich unter dem Mikroskop**. Der erste Hinweis auf eine AML ist häufig der Nachweis von Blasten im Blutbild (Differenzialblutbild). Dann ist eine Punktion des Knochenmarks erforderlich, die in einer hämatologischen Praxis oder Klinik tägliche Routine ist. Die Punktion wird normalerweise am Beckenknochen durchgeführt. Neben einer lokalen Betäubung an der Einstichstelle kann in Abhängigkeit vom Patientenwunsch zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht werden, welches zu einem leichten Schlaf mit weiterer Verminderung des Schmerzempfindens führt. Das meist eingesetzte Midazolam, das auch bei Magen- und Darmspiegelungen genutzt wird, führt häufig dazu, dass sich der Patient kaum an den Eingriff erinnern kann. Bei dieser Punktion werden mehrere Proben für die morphologischen Untersuchungen entnommen. Prinzipiell wird zwischen einer Knochenmarkaspiration (Ansaugen von flüssigem Knochenmark mit einer Spritze) und einer Knochenmarkbiopsie (Gewinnen eines kleinen knöchernen Zylinders festen Knochenmarks mit einer Punktionsnadel) unterschieden. Wenn



ausreichend Material angesaugt werden kann, reicht meistens eine Knochenmarkaspiration für die Diagnostik aus. Wenn dies nicht der Fall ist oder andere Erkrankungen in Betracht kommen, kann eine zusätzliche Knochenmarkbiopsie erforderlich werden. Da man häufig erst nach Abschluss der Punktion und Anfertigung eines Knochenmarkausstriches im Labor weiß, ob das Material für die Diagnostik geeignet ist, wird häufig direkt eine zusätzliche Knochenmarkbiopsie durchgeführt, um dem Patienten eine zweite Punktion zu ersparen.

Zudem wird häufig, bei Einverständnis des Patienten, Blut- und Knochenmarkmaterial zum Einfrieren in einer Zellbank entnommen, um zu einem späteren Zeitpunkt weitere für den Patienten wichtige Untersuchungen durchführen sowie auch wissenschaftliche Fragestellungen adressieren zu können.

Neben der mikroskopischen Untersuchung gehört die **immunologische Untersuchung der Zellen im Blut- und Knochenmark mittels Durchflusszytometrie** zur Primärdiagnostik bei der AML. Die Durchflusszytometrie ist eine immunologische Untersuchungsmethode, bei der verschiedene, jeweils an einen fluoreszierenden Farbstoff gekoppelte Antikörper eingesetzt werden. Diese sind gegen bestimmte Moleküle auf den Zelloberflächen gerichtet und erkennen diese somit spezifisch. Dies ermöglicht die Diagnosesicherung und die Klassifizierung der AML. Die Durchflusszytometrie erlaubt zudem eine Aussage über die Zahl der im Blut oder Knochenmark im Therapieverlauf verbliebenen Leukämiezellen. So kann mit dieser Untersuchungsmethode auch das Ansprechen auf die Therapie und das Vorliegen einer messbaren Resterkrankung (= MRD; Measurable Residual Disease) beurteilt werden.

Die mikroskopische und durchflusszytometrische Untersuchung ermöglichen meistens die Diagnosestellung einer AML. Die weiteren **genetischen (d.h. zytogenetischen und molekulargenetischen) Untersuchungen** dienen dazu, die AML genauer zu klassifizieren und die biologischen



Eigenschaften im Hinblick auf das Therapieansprechen und die Rückfallwahrscheinlichkeit und somit die Risikogruppe genauer zu erfassen. Über den diagnostischen und prognostischen Wert hinaus sind die genauen genetischen Untersuchungen zunehmend auch für die Therapieentscheidung wichtig. Der Hintergrund hierfür ist, dass es neben der Standardtherapie bei der AML immer mehr zielgerichtete Therapiestrategien mit neuen Medikamenten [siehe Kapitel 9.6] gibt, welche nur bei bestimmten genetischen Merkmalen der Leukämiezellen innerhalb von Studien und inzwischen auch in der Routineversorgung eingesetzt werden können. Dementsprechend sollten generell die genetischen Befunde für die Festlegung des definitiven Therapieplans vorliegen, vorausgesetzt, dass kein hämatologischer Notfall vorliegt, wie zum Beispiel eine Leukostase mit Verringerung des Blutflusses durch sehr hohe Leukozytenzahlen.

Zusätzlich ermöglicht die Identifikation bestimmter molekularer Marker eine genauere Erfassung der Leukämiezellen im Körper im Verlauf der Erkrankung – viel genauer als dies mit den konventionellen Methoden, d.h. Mikroskopie und Durchflusszytometrie, der Fall ist. Somit lässt sich der Behandlungserfolg im Verlauf der Therapie deutlich besser überwachen.

Insbesondere bei Erstdiagnose einer AML und abhängig vom klinischen Bild des einzelnen Patienten werden weitere Untersuchungen durchgeführt. Hierzu zählen die Anfertigung eines Röntgenbildes der Lunge, eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes und ggf. auch die computertomografische Untersuchung von Brustkorb und Bauchraum. Insbesondere bei Fieber und/oder anderen Hinweisen auf eine Infektion dienen diese Untersuchungen dazu, den Infektionsherd zu finden. Darüber hinaus werden vor Beginn einer Leukämitherapie die Funktion der Organe sowie das Vorhandensein aktiver Infektionen mittels Laboruntersuchungen, EKG, Ultraschalluntersuchung des Herzens und gegebenenfalls Lungenfunktionsprüfung erfasst. Bei Vorliegen von neuro-



logischen Symptomen wird eine Punktion des Nervenwassers (Liquor) im Rückenmarkskanal durchgeführt, um eine mögliche Beteiligung des Nervensystems feststellen zu können.

6.2 Diagnostik im Verlauf, nach der Therapie und bei Rückfall

Nach Therapiebeginn ist es wichtig zu wissen, wie gut die Therapie angesprochen hat. Während einer intensiven Chemotherapie erfolgt die erste Kontrolluntersuchung mit Knochenmarkpunktion meist zwischen Tag 14 und 28 des ersten Zyklus der Induktionstherapie, d.h. der Therapie, mit der die Leukämie beseitigt werden soll. Bei Fortbestehen einer Blastenvermehrung im Knochenmark wird meist eine weitere Kontrolle zu einem vergleichbaren Zeitpunkt während des zweiten Induktionszyklus durchgeführt.

Nach Erreichen eines kompletten Ansprechens werden weitere Knochenmarkpunktionen in der Regel vor Beginn der Konsolidierungstherapie, d.h. der Chemotherapie, die sicherstellen soll, dass die Leukämie nicht mehr zurückkommt, und auch vor einer geplanten Stammzelltransplantation durchgeführt, um die Kontrolle der Erkrankung zu bestätigen. Nach Abschluss der Therapie werden Untersuchungen im peripheren Blut und Knochenmark in der ersten Zeit häufig alle drei Monate durchgeführt. Bei stabilem Ansprechen werden die Intervalle verlängert und schließlich werden Knochenmarkpunktionen nur noch durchgeführt, wenn das Blutbild oder andere klinische Befunde dafür Anlass geben.

Auch während einer nicht-intensiven Therapie erfolgen regelmäßig Blutbildkontrollen. Die Zeitpunkte für eine Kontrolluntersuchung des Knochenmarks sind weniger klar definiert und werden vom behandelnden Arzt nach klinischen Gesichtspunkten festgelegt. So wird unter der nicht-intensiven Standardtherapie mit Venetoclax plus hypomethylierender Substanz (Azacitidin oder Decitabin) bereits früh – z.B. an Tag 14-21 der Therapie – eine erneute Knochenmarkpunktion durchgeführt,



um das Therapieansprechen beurteilen zu können. Dies ist wichtig, um unterscheiden zu können, ob die Blutbildveränderungen weiterhin leukämiebedingt oder Zeichen eines Therapieansprechens sind. Im letzteren Fall kann die Gabe von Venetoclax bis zur Erholung des Blutbildes pausiert und die Dosierung von Venetoclax im zweiten Zyklus ggf. angepasst werden. Dieses Vorgehen hilft dabei, unnötige Nebenwirkungen der Therapie zu vermeiden.

Wie bei der AML-Erstdiagnose kommen bei den Verlaufsuntersuchungen mikroskopische Untersuchungen, Durchflusszytometrie, Zytogenetik und Molekulargenetik zum Einsatz, um den Anteil an restlichen Leukämiezellen im Knochenmark und damit das Ansprechen auf die Therapie zu bestimmen. Während bis vor einigen Jahrzehnten ein Anteil von weniger als 5% Blasten im Knochenmark als optimales Ansprechen („Leukämie-frei“) galt, sind die Untersuchungsmethoden, insbesondere die Durchflusszytometrie und Molekulargenetik, heute viel empfindlicher und können je nach Subtyp der AML und der Untersuchungsmethode auch noch Leukämiezellen in einem Bereich von 0,1 – 0,001% der Knochenmarkszellen nachweisen. Mit dem Anteil dieser restlichen Leukämiezellen im Knochenmark korreliert die Wahrscheinlichkeit eines AML-Rückfalls.

Bei der Diagnostik eines AML-Rückfalls sollte neben den mikroskopischen und durchflusszytometrischen Untersuchungen auch wieder eine genetische Diagnostik erfolgen, da sich die genetischen Merkmale einer AML im Rückfall verändern können. Die erneute Untersuchung dient dann einerseits dazu, prognostisch ungünstige genetische Veränderungen zu identifizieren, andererseits können sich aufgrund von neuen Mutationen neue therapeutische Angriffspunkte ergeben.



7 Klassifikation der AML

Die Klassifikation der AML hat sich während der letzten Jahrzehnte sehr verändert. Während der 1980er Jahre erfolgte die Klassifikation im Rahmen der sog. FAB-Klassifikation (FAB = French American British) allein nach mikroskopischen Kriterien. Seitdem hat sich das Wissen zur Biologie der Krankheitsentstehung der AML erheblich erweitert. Insbesondere ist deutlich geworden, dass bestimmte genetische Merkmale der AML im Hinblick auf die Prognose und Therapie eine wesentlich höhere Aussagekraft besitzen als die mikroskopischen Merkmale. Die neueste AML-Klassifikation der World Health Organisation (WHO) und die International Consensus Classification (ICC), beide von 2022, haben einen hierarchischen Aufbau, in dem genetische Merkmale der AML Vorrang vor rein mikroskopischen haben (siehe Tab. 1). Trotz einiger Unterschiede im Detail sind beide Klassifikationssysteme vergleichbar und basieren darauf, dass eine AML nur noch rein mikroskopisch klassifiziert wird, wenn keine definierenden genetischen Merkmale nachweisbar sind. Im Prinzip wird die AML so in zwei Hauptgruppen eingeteilt:

1) AML mit definierenden/wiederkehrenden genetischen Merkmalen

Diese Gruppe umfasst viele Unterformen, die durch je ein bestimmtes genetisches Merkmal definiert werden können. In diese Gruppe fallen z.B. die sogenannten „Core Binding Factor (CBF)-Leukämien“. Dazu zählen die AML mit einer Translokation $t(8;21)$ und die AML mit einer Inversion $inv(16)$. CBF-Leukämien haben eine günstige Prognose, genauso wie die AML mit NPM1-Mutation (ohne FLT3-ITD-Mutation).

Die AML, die auf dem Boden einer anderen Bluterkrankung im Sinne einer Myelodysplasie (MDS) entsteht, ist ebenfalls durch charakteristische genetische Veränderungen, sogenannte Myelodysplasie-assoziierte Veränderungen, gekennzeichnet. Diesen ist in den neuen Klassifikationen ebenfalls verstärkt Rechnung getragen worden, sodass jetzt



neben zytogenetischen auch molekulargenetische Veränderungen diese Subgruppe definieren können.

Die Therapie-assoziierte AML (t-AML), die als Folge einer vorangegangenen Chemo- oder Strahlentherapie entsteht, und die AML mit familiärer Disposition werden als diagnostische Merkmale und nicht mehr als eigene AML-Untergruppen verstanden.

In der Gruppe der AML mit definierenden/wiederkehrenden genetischen Merkmalen nimmt die Akute Promyelozytenleukämie (APL) mit nachweisbarer Translokation $t(15;17)$ eine besondere Stellung ein. Dies ist einerseits durch die besonders günstige Prognose, andererseits durch die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie bedingt [siehe Kapitel 9.10].

2) AML, die nicht genetisch, sondern nur morphologisch (mikroskopisch) definiert werden kann

In diese Gruppe fallen alle AML-Erkrankungen, welche kein spezifisches genetisches Merkmal aufweisen. Im Prinzip werden sie in Ermangelung genetischer Merkmale rein mikroskopisch klassifiziert.

Im Hinblick auf die Unterschiede zwischen den Klassifikationen WHO 2022 und ICC 2022 ist der für die Diagnose einer AML in Abgrenzung zu den Myelodysplastischen Neoplasien (MDS) und anderen hämatologischen Erkrankungen erforderliche Blastenanteil im Knochenmark erwähnenswert: Während die WHO-Klassifikation erlaubt, bestimmte Unterformen der AML alleine aufgrund des Nachweises bestimmter molekularer Veränderungen und unabhängig vom Blastenanteil zu diagnostizieren, fordert die ICC-Klassifikation für die Diagnose „AML“ mindestens einen Blastenanteil von 10% im Knochenmark. Für einen Blastenanteil zwischen 10 und 19% im Knochenmark definiert die ICC (2022) die neue Kategorie „MDS/AML“, ab 20% Blasten handelt es sich dann um eine AML. Im Moment sind beide Klassifikationen



im Gebrauch. Die Zukunft wird zeigen, welches Klassifikationssystem sich international durchsetzen wird und ob es zu einem späteren Zeitpunkt vielleicht wieder eine gemeinsame Klassifikation geben wird. Für die wichtigen therapeutischen Entscheidungen spielt es im Regelfall keine entscheidende Rolle, welches Klassifikationssystem von den behandelnden Ärzten genutzt wird.

Es gibt weitere AML-Subgruppen, wie die Myelosarkome (= außerhalb des Knochenmarks entstehende AML) und die myeloischen Neoplasien mit Keimbahnprädisposition, welche aber wegen ihrer Seltenheit hier nicht weiter erläutert werden. Die Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie (BPDCN) ist eine ebenfalls sehr seltene leukämieartig verlaufende Erkrankung, welche formal der Gruppe der dendritischen/histiozytären Neoplasien zuzuordnen ist und auf welche hier ebenfalls nicht weiter eingegangen wird.

Seltene, aber wichtige Unterformen der Akuten Leukämien sind die Akuten Leukämien unklarer Linienzuordnung. Es handelt sich hierbei um Akute Leukämien, welche mit den üblichen diagnostischen Verfahren nicht eindeutig als Akute Myeloische Leukämie (AML) oder Akute Lymphatische Leukämie (ALL) zu identifizieren sind. Hierzu zählen die Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (Mixed Phenotype Acute Leukemia, MPAL) und die Akute Undifferenzierte Leukämie (AUL). Bei der MPAL finden sich sowohl myeloische als auch lymphatische Merkmale. Die AUL hat weder klare Eigenschaften einer AML noch einer ALL [siehe Kapitel 9.11].



Tab. 1 Klassifikation der AML nach WHO 2022 und ICC 2022

WHO 2022	ICC 2022
<p>AML mit definierenden genetischen Anomalien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Promyelozytenleukämie mit PML::RARA-Fusion • AML mit RUNX1::RUNX1T1-Fusion • AML mit CBF::MYH11-Fusion • AML mit DEK::NUP214-Fusion • AML mit RBM15::MRTFA-Fusion • AML mit BCR::ABL1-Fusion • AML mit KMT2A-Rearrangement • AML mit MECOM-Rearrangement • AML mit NUP98-Rearrangement • AML mit NPM1-Mutation • AML mit CEBPA-Mutation • AML, Myelodysplasie-assoziiert • AML mit anderen definierten genetischen Veränderungen <p>AML, definiert durch Differenzierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML mit minimaler Differenzierung • AML ohne Ausreifung • AML mit Ausreifung • Akute Basophilenleukämie • Akute Myelomonozytäre Leukämie • Akute Monozytenleukämie • Akute Erythroleukämie • Akute Megakaryoblastenleukämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)/PML::RARA • Akute Promyelozytenleukämie mit anderen RARA-Rearrangements • AML mit t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1 • AML mit inv(16)/CBF::MYH11 • AML mit t(9;11)/MLLT3::KMT2A • AML mit anderen KMT2A-Rearrangements • AML mit t(6;9)/DEK::NUP214 • AML mit inv(3) oder t(3;3)/GATA2;MECOM(EV11) • AML mit anderen MECOM-Rearrangements • AML mit seltenen wiederkehrenden Translokationen • AML mit t(9;22)/BCR::ABL1 • AML mit mutiertem NPM1 • AML mit bZIP (in-frame) CEBPA-Mutation • AML und MDS/AML mit mutiertem TP53 • AML und MDS/AML mit MDS-assoziierten Genmutationen • AML und MDS/AML mit MDS-assoziierten zytogenetischen Anomalien • AML, nicht anders spezifiziert (= not otherwise specified = NOS)
Diagnostische Zusätze*:	Diagnostische Zusätze*:
<ul style="list-style-type: none"> • Nach zytotoxischer Therapie • Mit Keimbahn-Genvariante 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie-assoziiert • Progression aus MDS • Progression aus MDS/MPN • Mit Keimbahnprädisposition
<p>*Diagnostische Zusätze werden hinter den o.g. AML-Subtyp gesetzt, also z.B. „AML mit NPM1-Mutation nach zytotoxischer Therapie (WHO) oder Therapie-assoziiert (ICC)“, wenn der Patient vor Diagnose der AML wegen anderer (maligner) Erkrankungen mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie behandelt wurde.</p>	



8 Risikogruppen nach European Leukemia Net (ELN)

Durch intensive Forschung ist deutlich geworden, dass die Erkrankung AML biologisch heterogen ist und sich daher der Erkrankungsverlauf von Patient zu Patient erheblich unterscheiden kann. Bei den Faktoren, welche den Krankheitsverlauf bestimmen, sind neben den patientenindividuellen Faktoren, wie Alter und allgemeiner Gesundheitszustand, in den letzten Jahren die biologischen Eigenschaften der AML in den Fokus gerückt. Bei den meisten AML-Patienten lassen sich heute, wie beschrieben, genetische Veränderungen finden, von denen wahrscheinlich viele ursächlich für die Krankheitsentstehung sind. Viele der genetischen Veränderungen in den Leukämiezellen beeinflussen aber auch das Ansprechen auf die Therapie und den Erkrankungsverlauf, wobei der Einfluss günstig oder ungünstig sein kann. Die Bedeutung einiger genetischer Veränderungen kann allerdings bis heute nicht abschließend eingeschätzt werden. Diejenigen genetischen Merkmale, deren prognostische Bedeutung am besten verstanden ist, wurden vom European Leukemia Net (ELN) in einer Klassifikation in die drei Risikogruppen „hohes Risiko“, „intermediäres Risiko“ und „niedriges Risiko“ zusammengefasst (siehe Tab. 2). Eine Zuordnung zu einer dieser ELN-Risikogruppen ist heute Standard bei der Erstdiagnose einer AML. Die Risikogruppierung hat nicht nur prognostische Bedeutung, sondern beeinflusst auch die Wahl und den zeitlichen Verlauf der Behandlung und insbesondere den optimalen Zeitpunkt für eine Stammzelltransplantation von einem Spender, falls eine solche in Frage kommt bzw. angezeigt ist. Entsprechend wird dies als risikoadaptierte Therapiestrategie bezeichnet, die zum Ziel hat, Nutzen und Risiken der jeweiligen therapeutischen Vorgehensweise in einem vernünftigen Verhältnis zu halten.



Tab. 2 Risikogruppen für AML-Patienten unter intensiver Therapie nach ELN 2022

Risikogruppe	Genetische Veränderung
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1 • Inv16/CBFB::MYH11 • NPM1+ ohne FLT3-ITD • CEBPA+ (bZIP in frame)
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> • NPM1+ mit FLT3-ITD+ • Normales NPM1 mit FLT3-ITD+ • t(9;11)/MLL3::KMT2A • Genetische Anomalien, die weder als günstig noch als ungünstig klassifiziert werden
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> • t(6;9)/DEK::NUP214 • t(v;11q23.3)/KMT2A • t(9;22)/BCR::ABL1 • t(8;16)/DEK::NUP214 • inv3 oder t(3;3) oder t(3q26.2;v) • -5 oder del(5q), -7 oder -17/abn(17p) • Komplex-aberranter Karyotyp • Monosomaler karyotyp • Folgende Mutationen: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2, TP53

Tab. 3: Risikogruppen für AML-Patienten unter nicht-intensiver Therapie nach ELN 2024

Risikogruppe	Genetische Veränderung
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> • mutiertes NPM1 (ohne FLT3-ITD, NRAS, KRAS und TP53) • mutiertes IDH2 (ohne FLT3-ITD, NRAS, KRAS und TP53) • mutiertes IDH1 (ohne TP53) • mutiertes DDX41 • andere zytogenetische und molekulare Veränderungen (ohne FLT3-ITD, NRAS, KRAS und TP53)
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> • andere zytogenetische und molekulare Veränderungen (mit Mutationen in FLT3-ITD und/oder NRAS und/oder KRAS, aber ohne TP53-Mutation)
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> • TP53-Mutation

Während die in Tab. 2 dargestellten ELN-Risikogruppen in erster Linie für die intensive Therapie der AML bei Erstdiagnose gelten, wurde vom



European Leukemia Net im Jahre 2024 auch eine Risikogruppierung für Patienten mit nicht-intensiver Therapie nach Erstdiagnose einer AML vorgeschlagen. Diese Risikogruppen (siehe Tab. 3) gelten für Patienten, die nicht mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) vorbehandelt sind, unter nicht-intensiven Therapien mit HMA allein, HMA plus Venetoclax und HMA plus Ivosidenib [siehe Kapitel 9.6].

Seltene genetische Veränderungen mit einem Anteil von unter 1% bis max. 5%

- biCEBPA-Mutation
- t(6;9)/DEK::NUP214
- t(5;11)/NUP98-NSD1
- t(v;llq23.3/X-KMT2A
- inv3/t(3;3)/GATA, MECOM (EVII)
- t(9;22)/BCR::ABL1

Andere Genveränderungen

Wichtige genetische Subtypen, die meistens zusammen mit anderen Genveränderungen auftreten:

- FLT3-ITD: ca. 30%,
- FLT3-TKD: ca. 10%
- IDH1/2: ca. 20%

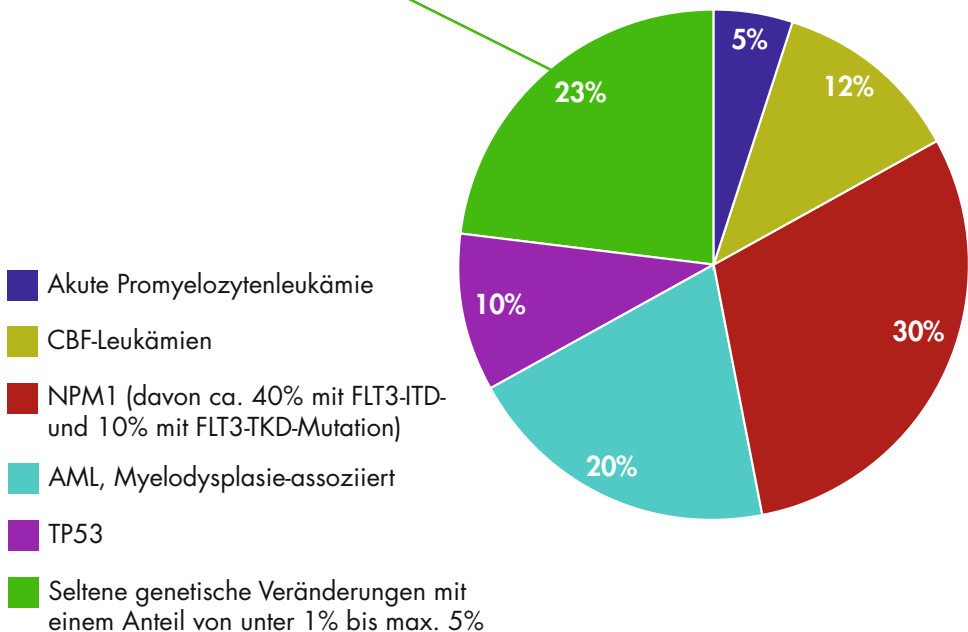


Abb. 1 Zytogenetisch und molekulargenetisch definierte Subgruppen der AML



9 Therapie

9.1 Allgemeines

Bei der Behandlung der AML (siehe Tab. 4) wird grundsätzlich zwischen einem kurativen und einem palliativen Therapieansatz unterschieden. Bei dem kurativen Therapieansatz handelt es sich meist um eine intensive Therapie mit dem Ziel, die Krankheit langfristig zu heilen. Sie besteht aus einer klassischen Chemotherapie, gegebenenfalls gepaart mit zielgerichteten Therapieansätzen. Der Therapieerfolg einer entsprechenden Induktionstherapie wird entweder durch weitere Chemotherapien verfestigt, d.h. konsolidiert, oder es wird nachfolgend eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. Dabei wird das blutbildende System des Patienten durch das eines Spenders mit passenden Zelleigenschaften ersetzt mit dem Ziel, dass das Spender-Immunsystem einen Rückfall der Erkrankung verhindert.

Der palliative Therapieansatz ist häufig weniger intensiv und ist v.a. auf die Kontrolle der Erkrankung und nicht primär auf das Erreichen einer Heilung ausgerichtet. Bei sehr gutem Therapieansprechen auf eine nicht-intensive Therapie kann aber auch noch ein kurativer Therapieansatz mit allogener Stammzelltransplantation angeschlossen werden.

Für Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand aufgrund von schwerwiegenden Begleiterkrankungen, für die eine spezifische Therapie der AML eine zu große Belastung wäre, steht die Möglichkeit einer rein unterstützenden, supportiven Therapie zur Minderung der AML-Symptome zur Verfügung. Sie wird als „Best Supportive Care“ bezeichnet. Dabei steht im Vordergrund, Infektionen durch die Gabe von Medikamenten gegen Bakterien, Pilze und Viren, Blutarmut durch die Gabe von Bluttransfusionen und Blutungen durch die Gabe von Blutplättchen (Thrombozyten) unter Kontrolle zu halten.



Welche Therapie dem einzelnen Patienten empfohlen wird, hängt von den biologischen Eigenschaften der AML sowie dem Alter, dem Allgemeinzustand, den Begleiterkrankungen und den persönlichen Vorstellungen und Zielen des Patienten ab.

Die Therapie der Akuten Promyelozytenleukämie (APL) muss gesondert betrachtet werden, da es hier wesentliche Unterschiede gibt [siehe Kapitel 9.10].

Tab. 4 Therapieansätze bei AML

Therapie	Therapieeigenschaften	Ziele der Therapie
Kurativ intendierte Therapie (Heilung wird angestrebt), meist intensiv	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie (mehrere Blöcke) • +/- zielgerichtete Medikamente • + ggf. allogene Stammzelltransplantation • in der Regel stationär 	Heilung der AML unter Inkaufnahme von höheren therapieassoziierten Risiken und Nebenwirkungen
Palliative Therapie (Krankheitskontrolle wird angestrebt), meist nicht-intensiv	<ul style="list-style-type: none"> • nicht-intensive Chemotherapie • +/- zielgerichtete Medikamente • ambulante Therapie oft möglich 	So lange wie möglich Krankheitskontrolle bei guter Lebensqualität
Best Supportive Care (BSC)	<ul style="list-style-type: none"> • Medikamente gegen Bakterien, Viren und Pilze bei Infektionen • Bluttransfusionen • ggf. Thrombozytentransfusionen • keine AML-spezifische Therapie 	reine Symptomkontrolle

Die Wirkung einer Chemotherapie beruht darauf, schnell wachsende Zellen insbesondere während der Zellteilung abzutöten. Neben der



Wirksamkeit gegen die Krebszellen ergeben sich hieraus die Hauptnebenwirkungen der Chemotherapie, da neben den Krebszellen auch andere gesunde, schnell wachsende Zellen im Körper, wie die Haarwurzeln oder die Zellen der Schleimhaut des Mundes und des Magen-Darm-Trakts, betroffen sind. So kommt es sehr häufig zu Haarausfall sowie zu einer Entzündung der Schleimhaut (Mukositis) in Mund und Magen-Darm-Trakt, verbunden mit Schmerzen beim Essen und Durchfall [zu Nebenwirkungen sowie Langzeit- und Spätfolgen siehe Kapitel 10 und 11]. Weiterhin ergibt sich aus der Chemotherapie-Wirkung die Notwendigkeit mehrerer Therapiezyklen: Da sich nicht alle Leukämiezellen stets in der aktiven Zellteilung befinden, sind mehrere Zyklen notwendig, um möglichst viele Leukämiezellen zu erreichen und abzutöten.

9.2 Definition Therapieansprechen

Das Ansprechen auf die Therapie wird wie folgt beschrieben:

- Komplette Remission (CR):

Reduktion der Blasten im Knochenmark auf unter 5% aller kernhaltigen Zellen bei Beurteilung mit dem Mikroskop (und in der Durchflusszytometrie) **und** Erholung des Blutbildes (≥ 1.000 Neutrophile/ μl Blut, ≥ 100.000 Thrombozyten/ μl Blut, keine Blasten)

- Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi):

Reduktion der Blasten im Knochenmark auf unter 5% aller kernhaltigen Zellen bei Beurteilung mit dem Mikroskop (und in der Durchflusszytometrie), aber unvollständige Erholung des Blutbildes (< 1.000 Neutrophile/ μl Blut **oder** < 100.000 Thrombozyten/ μl Blut, keine Blasten)

- Komplette Remission mit teilweiser hämatologischer Erholung (CRh):

Reduktion der Blasten im Knochenmark auf unter 5% aller kernhaltigen



Zellen bei Beurteilung mit dem Mikroskop (und in der Durchflusszytometrie), aber nur teilweise Erholung des Blutbildes (> 500 Neutrophile/ μl Blut, > 50.000 Thrombozyten/ μl Blut, keine Blasten)

- Messbare Resterkrankung (MRD) und Komplette Molekulare Remission (CMR):

Während die CR/CRi/CRh nur aussagen, dass mit dem Mikroskop weniger als 5% der kernhaltigen Zellen im Knochenmark Blasten sind, kann mit molekulargenetischen oder auch durchflusszytometrischen Untersuchungen eine viel genauere Analyse durchgeführt werden. Dies setzt voraus, dass es einen geeigneten biologischen Marker gibt, der bei Erstdiagnose und im weiteren Therapieverlauf quantitativ gemessen werden kann. Mit diesen Methoden gelingt in der Routine in Abhängigkeit von Methode und Marker der Nachweis von 0,1-0,001% Leukämiezellen im Knochenmark. Hierbei spricht man dann von „Messbarer Resterkrankung“ (MRD). Wenn bei einer CR/CRi/CRh keine MRD mehr nachweisbar ist oder die Messung unterhalb eines definierten Levels liegt, spricht man von einer MRD-negativen kompletten Remission (CR/CRi/CRh-MRD-). Die CR-MRD- stellt die „tiefste“ (beste) Form der Remission dar. Insbesondere bei der NPM1-mutierten AML und CBF-Leukämien ist die MRD-Messung sehr genau und gut standardisiert.

- Partielle Remission:

Reduktion der Blasten im Knochenmark auf Werte zwischen 5 und 25% aller kernhaltigen Zellen bei Beurteilung mit dem Mikroskop (und in der Durchflusszytometrie), aber mindestens Reduktion der Blasten um 50% bezogen auf den Ausgangswert und Erholung des Blutbildes (≥ 1.000 Neutrophile/ μl Blut, ≥ 100.000 Thrombozyten/ μl Blut, keine Blasten)

- Morphologisch Leukämie-freier Zustand (MLFS):

Reduktion der Blasten im Knochenmark auf unter 5% aller kernhaltigen Zellen bei Beurteilung mit dem Mikroskop (und in der Durchflusszyto-



metrie), aber keine Erholung des Blutbildes (< 500 Neutrophile/ μl Blut, < 50.000 Thrombozyten/ μl Blut, keine Blasten)

- Therapieversagen: Nicht-Erreichen einer CR, CRi oder CRh nach zwei Zyklen intensiver Induktionstherapie oder 180 Tage nach Beginn einer nicht-intensiven (palliativen) Therapie

- Rückfall/Rezidiv

Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 5\%$ oder Blasten im Blut oder AML-Befall außerhalb des Knochenmarks nach vorherigem Erreichen einer kompletten Remission.

Die verschiedenen Stufen (Tiefen) der Remission haben unterschiedliche Wertigkeit im Hinblick auf die Langzeitprognose. Die beste Prognose besteht bei Erreichen einer Kompletten Remission (CR) ohne Nachweis von MRD. Die Partielle Remission und der „Morphologisch Leukämie-freie Zustand (MFLS) zeigen zwar ein gewisses Ansprechen auf die vorangegangene Therapie, sind aber als Therapieergebnis der Induktionstherapie nicht ausreichend.

9.3 Intensive, kurativ intendierte AML-Therapie

Die intensive Therapie der AML, welche eine Ausheilung der Erkrankung zum Ziel hat, besteht häufig aus einer milden **Vorphase** zum Absenken der Leukozytenzahl bei initial sehr hohen Leukozytenwerten, einer intensiven **Induktionstherapie** zur möglichst vollständigen Abtötung der Leukämiezellen im Körper und einer **Konsolidierungstherapie** zur Festigung des zuvor erreichten Therapieerfolges. Als Vorphasetherapie wird sehr oft Hydroxyurea, eine Chemotherapie in Tablettenform, eingesetzt. Als Induktionstherapie bezeichnet man meist eine intensive Chemotherapie ggf. in Kombination mit zielgerichteten Substanzen. Für eine Konsolidierungstherapie kann entweder eine über mehrere Monate dauernde Chemotherapie mit mehreren Blöcken gegeben oder



eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Welche Therapie im Einzelfall empfohlen wird, hängt von den zytogenetischen und molekulargenetischen Merkmalen der AML und dem damit einhergehenden Rückfallrisiko, dem Alter und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten sowie von der Verfügbarkeit eines geeigneten Stammzellspenders ab. In manchen Therapiekonzepten wird nach der Konsolidierungstherapie eine meist ambulant in Tablettenform verabreichte **Erhaltungstherapie** durchgeführt. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um die Gabe zielgerichteter Medikamente (FLT3-Inhibitoren) oder um eine milde hypomethylierende Substanz (Azacitidin als Tablette) bei speziellen Formen der AML bzw. in bestimmten Situationen [siehe Kapitel 9.3c].

a) Induktionstherapie

Die Induktionstherapie besteht im Wesentlichen aus zwei Chemotherapie-Wirkstoffen, namentlich Cytarabin (auch Ara-C genannt) und einem Anthrazyklin (überwiegend Daunorubicin oder Idarubicin). Da Cytarabin über sieben Tage und das Anthrazyklin über drei Tage intravenös gegeben werden, spricht man hier auch vom „7+3“-Schema. Das Ansprechen auf den ersten Induktionszyklus wird in der Regel zwischen Tag 14 und Tag 28 nach Beginn der Behandlung mittels einer Knochenmarkspunktion untersucht. Bei einem schlechten Ansprechen auf den ersten Zyklus der Induktionstherapie erfolgt insbesondere bei jüngeren und fitten Patienten oftmals eine Therapieintensivierung im zweiten Induktionszyklus mit einer höheren Dosierung von Cytarabin und häufig der Gabe eines anderen Anthrazyklins. Spätestens nach dem zweiten Induktionszyklus ist die Induktionstherapie beendet. Voraussetzung für den Beginn der Konsolidierungstherapie ist das Erreichen einer CR oder CRi/CRh. Tritt eine solche Remission nach zwei Zyklen Induktionstherapie nicht ein, wird von einer „primär refraktären“ AML gesprochen, welche eine andere Therapie erfordert, die der Behandlung von Rückfällen ähnelt.



Das „7+3“-Chemotherapieprotokoll kann als „Grundgerüst“ der Induktionstherapie betrachtet werden. Bislang gibt es keinen eindeutigen Beweis dafür, dass eine andere Chemotherapie in dieser Situation überlegen ist. Dennoch gibt es aufgrund der historischen Entwicklung innerhalb der verschiedenen Studiengruppen Induktionstherapieprotokolle, welche außer Cytarabin und Anthrazyklinen noch weitere Substanzen enthalten. Darüber hinaus kann bei der MDS-assoziierten oder therapieassoziierten AML eine neue Zubereitungsform der altbekannten Chemotherapeutika Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt werden, bei der die beiden Wirkstoffe in einem festen Verhältnis in Fettkörperchen (Liposomen) verpackt sind. Von diesem als CPX-351 bezeichneten Präparat profitieren insbesondere ältere Patienten mit den genannten Unterformen der AML im Hinblick auf das Gesamtüberleben mit und ohne allogene Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer „7+3-artigen“ Standardtherapie.

In Abhängigkeit von den biologischen Eigenschaften der AML werden außerdem weitere zielgerichtete Medikamente zusätzlich zur Chemotherapie in der Induktionstherapie eingesetzt. Beispiele hierfür sind die Tyrosinkinaseinhibitoren Midostaurin und Quizartinib bei der FLT3-mutierten AML [siehe Kapitel 9.6]. Midostaurin ist für die FLT3-ITD- und FLT3-TKD-mutierte AML zugelassen, Quizartinib nur für die FLT3-ITD-mutierte AML.

Gemtuzumab-Ozogamicin ist ein gegen das Oberflächenmolekül CD33 auf AML-Zellen gerichteter Antikörper, an den ein Zellgift (Ozogamicin) gekoppelt ist [siehe Kapitel 9.6]. Gemtuzumab-Ozogamicin ist für die Therapie der CD33-positiven AML zusätzlich zur Standard-Chemotherapie zugelassen. Ein Überlebensvorteil bei Verwendung von Gemtuzumab-Ozogamicin plus Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein wird insbesondere bei jüngeren fitten Patienten aus der guten (und intermediären) Risikogruppe nach ELN beobachtet.



b) Konsolidierungstherapie

Nach Erreichen einer CR oder CRi/CRh in der Induktionstherapie beginnt die Konsolidierungstherapie, die der Festigung des erreichten Therapieerfolges dient. Für die Konsolidierung gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten:

- i) Therapie mit 2-4 Zyklen einer Chemotherapie oder
- ii) Allogene Stammzelltransplantation [siehe Kapitel 9.9]

Unter dem Aspekt einer Nutzen-Risiko-Abwägung, d.h. der Abwägung zwischen dem Risiko eines AML-Rückfalls und dem Nutzen und den Risiken einer allogenen Stammzelltransplantation, wird eine Konsolidierung mit Chemotherapie heute den Patienten der günstigen Risikogruppe nach ELN und auch den Patienten der intermediären Risikogruppe nach ELN, die keinen optimalen Stammzellspender haben, empfohlen. Allen fitten Patienten der ungünstigen Risikogruppe nach ELN und den Patienten der intermediären Risikogruppe mit vorhandenem optimalem Spender wird eine allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierung nahegelegt. Aufgrund neuerer Daten können auch Patienten der intermediären ELN-Risikogruppe mit Chemotherapie konsolidiert werden, wenn sie an definierten Zeitpunkten MRD-negativ sind, d.h. keine messbare Resterkrankung vorliegt. Für diese Entscheidung spielt auch die Verfügbarkeit eines verlässlichen MRD-Markers/MRD-Befundes eine wichtige Rolle.

Im Zuge der Konsolidierungstherapie kommt als Chemotherapie mittel-hoch dosiertes Cytarabin zum Einsatz, welches bei Patienten über 60 Jahren in einer altersadaptierten Dosierung gegeben wird. Von dieser Chemotherapie werden 2-4 Zyklen im Abstand von ca. 4-6 Wochen verabreicht. Neben Cytarabin werden häufig zusätzliche Substanzen gegeben (z.B. Anthrazykline oder auch zielgerichtete Medikamente). Bei älteren Patienten über 60 Jahren wird die Konsolidierung häufig auf zwei Zyklen begrenzt, da speziell in dieser Altersgruppe nicht bewiesen ist, dass mehr Konsolidierungszyklen zu besseren Langzeit-



ergebnissen führen. Auch kann die neue Substanz CPX-351 bei Patienten mit MDS-assoziiierter oder therapieassoziiierter AML in der Konsolidierungstherapie, gegebenenfalls auch vor einer allogenen Stammzelltransplantation, eingesetzt werden.

Auch wenn eine allogene Stammzelltransplantation zum Teil erst nach Versagen der Erstlinientherapie bzw. bei einem Krankheitsrückfall eingesetzt wird und auch in dieser Situation noch kuratives Potenzial besitzt, sollte die Entscheidung für oder gegen eine Transplantation bereits während der Induktionstherapie der Erstlinientherapie getroffen und die Transplantation – sofern man sich dafür entscheidet – im Zuge der Konsolidierungstherapie durchgeführt werden, da eine spätere Transplantation oft zu schlechteren Ergebnissen führt. Die Entscheidung für die frühe Stammzelltransplantation sollte getroffen werden, sofern die ELN-Risikogruppierung und MRD-Messung, das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten sowie die Spenderverfügbarkeit dafür sprechen. Es ist dann davon abzuraten, eine allogene Stammzelltransplantation für sich nur in Betracht zu ziehen, wenn die „normale“ Chemotherapie versagt.

Bei der Wahl des Spenders ist zu bedenken, dass die Langzeitergebnisse mit HLA-identischen Familienspendern und HLA-kompatiblen Fremdspendern durch deutliche Fortschritte in der HLA-Typisierung, in der unterstützenden Behandlung (Supportivtherapie) und in der Therapie mit Wirkstoffen, die das Immunsystem unterdrücken, vergleichbar geworden sind. Auch die haploidente allogene Stammzelltransplantation [siehe Kapitel 9.9] ist in den meisten großen Zentren Routine geworden.

c) Erhaltungstherapie

In den letzten Jahren wird bei der AML wieder häufiger eine Erhaltungstherapie diskutiert und eingesetzt. So sind für die Erhaltungstherapie bei einer FLT3-mutierten AML Midostaurin und Quizartinib zugelassen, obwohl der Vorteil dieser Erhaltungstherapien im Vergleich



zum abwartenden Vorgehen in den jeweiligen Zulassungsstudien nicht eindeutig bewiesen wurde.

Zusätzlich ist Azacitidin in Tablettenform für die Erhaltungstherapie nach einer intensiven Erstlinientherapie unabhängig vom genetischen AML-Subtyp bei Patienten zugelassen, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommen. Die Zulassung beruht zwar auf einer hochwertigen Studie bei älteren AML-Patienten, jedoch gab es in dieser Studie sehr spezielle Einschlusskriterien, die nicht auf alle AML-Patienten im Alltag zutreffen. Die Patienten sollten die Vorteile der Erhaltungstherapie wie längeres Gesamtüberleben und Überleben ohne Krankheitsrückfall bei insgesamt guter Verträglichkeit und die Nachteile wie eventuelle chronische Nebenwirkungen der länger andauernden Therapie individuell mit ihrem Arzt besprechen.

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation bei FLT3-ITD-mutierter AML konnte für eine Erhaltungstherapie mit dem FLT3-Hemmer Sorafenib [siehe Kapitel 9.6] in einer Studie gezeigt werden, dass dadurch sowohl das Risiko für einen Rückfall oder Tod als auch das Gesamtüberleben verbessert werden können. Diese Erhaltungstherapie ist in Deutschland nicht zugelassen, jedoch werden entsprechende Anträge bei der Krankenkasse in der Regel genehmigt.

9.4 Palliative Therapie der AML

Ziel der palliativen AML-Therapie ist primär nicht die Heilung der Erkrankung, sondern eine möglichst lange Krankheitskontrolle bei möglichst guter Lebensqualität sowie möglichst wenigen Nebenwirkungen. Die wesentlichen medizinischen Gründe, welche einer Entscheidung für eine palliative und gegen eine intensive Chemotherapie zugrunde liegen, sind das Alter, der Allgemeinzustand (unabhängig von der Leukämieerkrankung), die Begleiterkrankungen des Patienten sowie die biologischen Eigenschaften der AML. Das rein numerische Alter des



Patienten spielt gegenüber den biologischen Faktoren wie dem allgemeinen Gesundheitszustand und den biologischen Risikomerkmale der AML eine untergeordnete Rolle, wenngleich ein Alter von mehr als 75 Jahren Anlass sein sollte, Nutzen und Risiken einer intensiven Therapie besonders kritisch gegeneinander abzuwägen. Es ist auch zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die älter als 60 Jahre alt sind, das Risiko schwerer Komplikationen zunimmt. Zudem ist eine intensive Chemotherapie bei Patienten mit ungünstigem ELN-Risikoprofil ohne eine anschließende allogene Stammzelltransplantation meist wenig sinnvoll. Jedoch ist die Therapieentscheidung mit jedem einzelnen Patienten individuell und orientiert an dessen Situation und Wünschen zu treffen.

Komplette Remissionen (CR) waren mit palliativer Chemotherapie unter Verwendung von Azacitidin und Decitabin (hypomethylierende Substanzen, kurz HMA) oder niedrig-dosiertem Cytarabin vor Einführung der zielgerichteten Therapie mit Venetoclax selten (10-20%). Mit Kombinationen aus hypomethylierender Substanz und Venetoclax werden jedoch Gesamtansprechraten um 60% mit bis zu knapp 40% kompletten Remissionen erzielt. Dementsprechend kommt es heute immer häufiger vor, dass ein Patient unter ursprünglich palliativ intendierter Therapie nach Erreichen einer kompletten Remission und damit einhergehend häufig deutlicher Besserung des Allgemeinzustandes doch noch mit dem Ziel der langfristigen Heilung allogene stammzelltransplantiert werden kann. Die palliative Chemotherapie bei AML wird daher heute im Allgemeinen mit **Venetoclax plus hypomethylierender Substanz (HMA)** durchgeführt. Venetoclax ist eine seit 2021 in Deutschland zugelassene, zielgerichtete Substanz, welche für die Leukämiezellen wichtige Überlebenssignale hemmt und die Leukämiezelle so in den Zelltod treibt [siehe Kapitel 9.6]. Die HMA **Azacitidin** und **Decitabin** haben einerseits eine milde chemotherapeutische Wirkung ähnlich niedrigdosiertem Cytarabin, andererseits können sie mittelfristig eine für die AML typische vermehrte Methylierung der DNA in den Leukämiezellen, die das bösartige Zellwachstum antreibt, rückgängig machen. Während die Kombi-



nation aus Venetoclax und HMA heute den Standard in der palliativen AML-Therapie darstellt, können die beiden Substanzen Azacitidin und Decitabin auch alleine eingesetzt werden.

Die Gabe von Azacitidin erfolgt meist unter die Haut (subkutan, s.c.), entweder im Krankenhaus an sieben aufeinanderfolgenden Tagen oder im ambulanten Bereich von Montag bis Freitag sowie Montag und Dienstag der nachfolgenden Woche. Decitabin wird intravenös an fünf aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Die Therapie wird in der Regel alle 4 Wochen wiederholt und solange gegeben, wie eine Wirksamkeit besteht.

Orales Decitabin, eine Fixkombination aus Decitabin und Cedazuridin, wird als Tablette eingenommen und ist für die palliative Erstlinien-Chemotherapie der AML zugelassen.

Auch niedrigdosiertes Cytarabin wird in der palliativen AML-Therapie eingesetzt. Die Substanz wird in der Regel an 10 aufeinanderfolgenden Tagen im Monat unter die Haut gegeben. Die Therapie wird alle 4 Wochen wiederholt, solange sie eine Wirksamkeit zeigt. Aufgrund der Studienlage ist davon auszugehen, dass Azacitidin und Decitabin in der palliativen Erstlinientherapie gegenüber Cytarabin und auch Hydroxyurea überlegen sind.

Für die Subgruppe der AML mit IDH1-Mutation ist die Kombination aus dem IDH1-Inhibitor **Ivosidenib** [siehe Kapitel 9.6] und Azacitidin eine gute Alternative für die palliative Therapie.

Die ELN-Risikoklassifikation für neudiagnostizierte AML-Patienten unter nicht-intensiven HMA-basierten Therapien, die nicht mit HMA vorbehandelt sind, ist in Kapitel 8 dargestellt.

Die Kombination aus Glasdegib [siehe Kapitel 9.6] und niedrig-dosiertem Cytarabin ist zwar formal auch für die palliative Erstlinientherapie



der AML zugelassen, jedoch wird den Kombinationen Venetoclax/HMA und Ivosidenib/Azacitidin (bei IDH1-mutierter AML) in der Praxis aus Wirksamkeitsgründen der Vorzug gegeben.

Auch wenn statistische Überlebenszeiten unter AML-Therapien im Einzelfall sehr unzutreffend sein können und darum mit Vorsicht zu betrachten sind, ist es für die Entscheidung für oder gegen eine intensive Therapie, insbesondere bei älteren Patienten, hilfreich zu wissen, dass die **mittlere** Überlebenszeit mit einer palliativen Therapie (z.B. Venetoclax/HMA bzw. Ivosidenib/Azacitidin bei IDH1-mutierter AML) im Bereich von 15 bzw. 24 Monaten liegt. So wird verhindert, dass die Langzeiteffektivität einer palliativen Therapie vom Patienten überschätzt und deshalb eine mögliche intensive Therapie abgelehnt wird. Zum besseren Verständnis von Prognoseangaben kann auf www.leukaemie-hilfe.de das Infoblatt „Hinweis zum Umgang mit Prognoseangaben“ heruntergeladen werden. Wer kein Internet hat, kann es in der DLH-Geschäftsstelle anfordern.

9.5 Best Supportive Care

Best Supportive Care (BSC) heißt übersetzt „beste unterstützende Versorgung“ und bezeichnet eine Therapie, welche nicht spezifisch gegen die AML gerichtet ist, sondern darauf abzielt, Krankheitssymptome abzumildern und die Lebensqualität so lange wie möglich zu erhalten. Dabei verzichtet man bewusst auf eine AML-spezifische Therapie, und es werden im Wesentlichen Infektionen mit Wirkstoffen gegen Bakterien, Pilze und Viren, die Blutarmut durch die Gabe von Bluttransfusionen und die Neigung zu Blutungen durch die Gabe von Thrombozyten behandelt. Außerdem werden Medikamente gegen Schmerzen und weitere krankheitsbedingte Symptome gegeben.

Für diese Form der Behandlung entscheidet man sich in der Regel nur, wenn eine spezifische Therapie wegen sehr umfangreicher und erfolgloser Vorbehandlungen nicht mehr möglich ist bzw. das Nutzen-Risiko-Profil zu ungünstig erscheint. Dies kann im Einzelfall – bei sehr alten



und aufgrund von schweren Begleiterkrankungen in ihrem Allgemeinzustand stark beeinträchtigten Patienten – schon bei der Erstdiagnose der AML der Fall sein.

Die Entscheidung für Best Supportive Care ist eine Einzelfallentscheidung, die stets nach sorgfältiger Abwägung und Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen getroffen wird. Dabei spielen nach entsprechender ausführlicher Aufklärung über therapeutische Möglichkeiten und Grenzen die Ziele und persönlichen Vorstellungen des Patienten eine entscheidende Rolle.

9.6 Zielgerichtete Medikamente bei AML

In den letzten Jahrzehnten wurde ein zunehmendes Verständnis für die biologischen Prozesse gewonnen, welche zur Entstehung einer AML führen und das massiv gesteigerte Zellwachstum unterhalten. Bei den neuen zielgerichteten Wirkstoffen, welche bereits Eingang in die Klinik gefunden haben, handelt es sich um:

- 1) Wirkstoffe, welche das Wachstum der Leukämiezellen spezifisch hemmen.
- 2) Wirkstoffe, welche die gestörte Ausreifungsfähigkeit der Leukämiezellen wieder herstellen und das Absterben der Leukämiezellen bewirken.
- 3) Monoklonale Antikörper, welche gegen spezielle Oberflächenstrukturen der Leukämiezellen gerichtet und an ein Zytostatikum gebunden sind. Nach Bindung der Antikörper an die Leukämiezellen werden sie samt Zytostatikum in die AML-Zelle aufgenommen und töten diese durch den Wirkstoff ab.
- 4) Wirkstoffe, welche in die krankhaft veränderte genetische Regulation von Leukämiezellen so eingreifen, dass die veränderte Regulation wieder – zumindest teilweise – aufgehoben wird.
- 5) Wirkstoffe, welche die krankhaft gesteigerte Überlebensfähigkeit von Leukämiezellen beeinträchtigen und die Leukämiezellen in den Zelltod treiben.

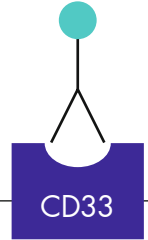


3

Monoklonale Antikörper, gekoppelt an Zellgift (Zytostatika):

Binden an die Oberflächenstruktur CD33, werden von der AML-Zelle aufgenommen und töten diese ab.

Wirkstoff: Gemtuzumab-Ozogamicin



AML-ZELLE

4

Hypomethylierende Substanzen und IDH1/2-Hemmer:

Verbessern gestörte genetische Regulation bzw. hemmen das Enzym Isocitrat-Dehydrogenase-1/2, das durch eine Mutation eine Fehlfunktion hat, welche AML-Zellen begünstigt.

Wirkstoffe: Azacitidin, Decitabin (HMA), Ivosidenib, Enasidenib (IDH1/2-Hemmer)

5

BCL2-Hemmer:

Hemmen das Protein BCL2, welches die Überlebensfähigkeit von Leukämiezellen steigert, und treibt diese so in den Zelltod (Apoptose).

Wirkstoff: Venetoclax

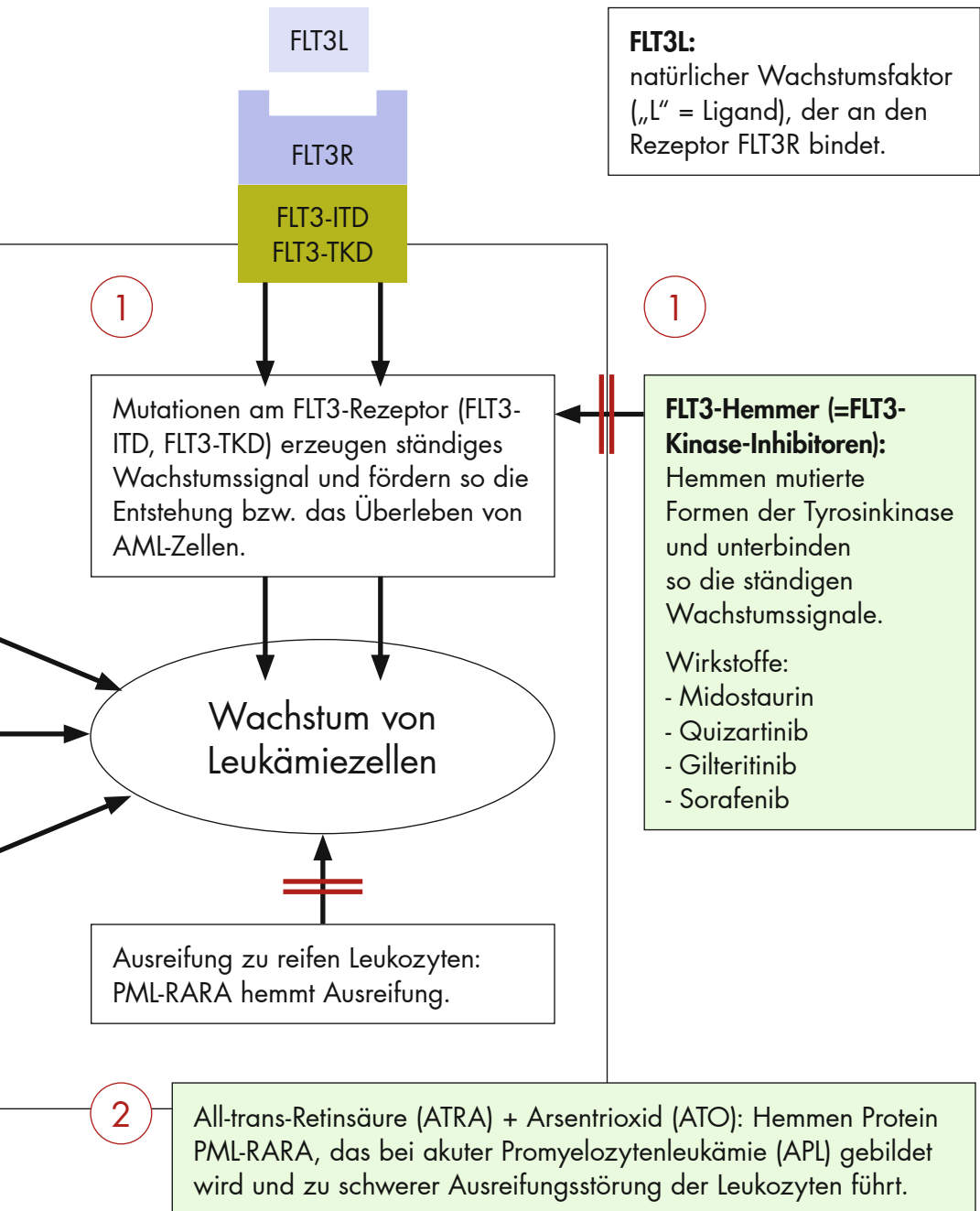
6

Hedgehog-Signalweghemmer:

Zielen auf Leukämie-Stammzellen und hemmen diese über den sog. Hedgehog-Signalweg.

Wirkstoff: Glasdegib

Abb. 2 Neue zielgerichtete Medikamente, die in der Therapie der AML eingesetzt werden. Die Abbildung erklärt die Wirkmechanismen, welche auf unterschiedliche Art und Weise dazu führen, dass das Wachstum der Leukämiezellen gehemmt wird.





6) Wirkstoffe, welche auf die leukämischen Stammzellen als ganz unreife Leukämiezellen zielen. Von diesen leukämischen Stammzellen wird angenommen, dass sie das Leukämiewachstum unterhalten.

Beispiele für zugelassene Medikamente mit zielgerichteten Wirkstoffen werden im Folgenden erläutert:

1) FLT3-Hemmer

In die Gruppe der Wirkstoffe, welche das Wachstum der Leukämiezellen spezifisch hemmen, gehört der Tyrosinkinase-Hemmer Midostaurin. Dieser wurde, zusätzlich zur intensiven Chemotherapie, für die Erstlinienbehandlung der FLT3-mutierten AML als einer speziellen Unterform der AML im Jahr 2017 zugelassen.

In der Zellbiologie ist die Aktivität von Tyrosinkinasen eng mit dem Zellwachstum verknüpft. Durch Mutationen kann es in Leukämiezellen zu Veränderungen an den Tyrosinkinasen kommen, welche dazu führen, dass diese permanent Wachstumssignale aussenden und so die Leukämieentstehung bzw. das Überleben der Leukämiezellen fördern. FLT3 ist eine solche Tyrosinkinase, deren mutierte Form durch den Wirkstoff Midostaurin gehemmt wird. In einer großen internationalen Studie konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Midostaurin in der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung dazu führte, dass im Vergleich zum Kontrollarm ohne Midostaurin etwa 7% mehr Patienten nach 5 Jahren noch lebten. Das Medikament wurde daraufhin für die Erstlinientherapie der FLT3-mutierten AML zugelassen.

Eine weitere Substanz aus der Gruppe der FLT3-Inhibitoren ist Quizartinib, welches aber nur eine bestimmte Art von FLT3-Mutationen, nämlich FLT3-ITD, hemmt. In einer randomisierten Studie konnte mit Quizartinib zusätzlich zur Standard-Chemotherapie plus anschließender Erhaltungstherapie mit Quizartinib eine ähnliche Verbesserung des Gesamtüberlebens wie mit Midostaurin erzielt werden. Quizartinib ist für die Erstlinientherapie der FLT3-ITD-mutierten AML zugelassen.



Gilteritinib ist ein weiterer FLT3-Inhibitor, welcher bei FLT3-ITD- und bei FLT3-TKD-Mutationen wirkt. Gilteritinib ist für die Behandlung von Patienten mit FLT3-mutierter AML und Krankheitsrückfall oder Nicht-Ansprechen auf eine andere Therapie zugelassen. Der Wirkstoff war in einer randomisierten Phase-III-Studie in diesem Anwendungsgebiet einer Standard-Chemotherapie hinsichtlich CR-Rate und Gesamtüberleben überlegen.

Sorafenib ist ebenfalls ein FLT3-Inhibitor, welcher nur bei FLT3-ITD-Mutationen wirkt. Dieser FLT3-Inhibitor wird zur Erhaltungstherapie bei FLT3-ITD-positiver AML nach allogener Stammzelltransplantation eingesetzt, ist aber in Deutschland nicht zugelassen. Darum muss die Therapie mit Sorafenib bei der Krankenkasse beantragt werden.

2) ATRA/ATO

All-Trans-Retinsäure (ATRA) ist eine Substanz, die sich von Vitamin A ableitet. Arsentrioxid (ATO) ist mit Arsen verwandt. Beide Substanzen werden erfolgreich als Medikamente bei der Akuten Promyelozytenleukämie [APL; siehe Kapitel 9.10] eingesetzt und führen dazu, dass die Leukämiezellen der APL ausreifen und absterben.

3) Monoklonale Antikörper mit angebundenem Zytostatikum

Bei dem Wirkstoff Gemtuzumab-Ozogamicin handelt es sich um den monoklonalen Antikörper Gemtuzumab, an den das Zellgift Ozogamicin gekoppelt ist. Der Antikörper bindet an die Zell-Oberflächenstruktur CD33. Nach der Bindung werden der Antikörper und das Zellgift in die AML-Zelle aufgenommen und die Leukämiezelle wird abgetötet. Der Wirkstoff ist in der EU zusammen mit Cytarabin und Daunorubicin als intensive Chemotherapie für die Erstlinientherapie von AML-Patienten mit der Struktur CD33 auf den Leukämiezellen zugelassen. Die Zulassung beruht auf einer Analyse mehrerer Studien (Metaanalyse), die gezeigt hat, dass insbesondere jüngere/fitte AML-Patienten in der günstigen (und intermediären) ELN-Risikogruppe von der zusätzlichen Therapie mit Gemtuzumab-Ozogamicin profitieren.



4) Hypomethylierende Substanzen und IDH1/2-Hemmer

Zu den Wirkstoffen, welche in die krankhaft veränderte genetische Regulation von Leukämiezellen eingreifen, zählen neben den hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin und Decitabin auch neue zielgerichtete Wirkstoffe wie Ivosidenib. Die HMA haben einerseits eine milde chemotherapeutische Wirkung ähnlich niedrigdosiertem Cytarabin, andererseits können sie mittelfristig eine für die AML typische vermehrte Methylierung der DNA in den Leukämiezellen, die das bösartige Zellwachstum antreibt, rückgängig machen.

Ivosidenib hemmt selektiv das Enzym Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1), das für die krankhaft veränderte genetische Regulation wesentlich verantwortlich ist. Ivosidenib ist in Kombination mit Azacitidin für die Erstlinientherapie bei Patienten mit AML und IDH1-Mutation, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, zugelassen. Mit Enasidenib wurde auch ein IDH2-Inhibitor entwickelt, der jedoch in der EU noch nicht zugelassen ist. Im Falle des Rückfalls einer IDH2-mutierten AML kann ein Antrag auf Kostenübernahme bei der Krankenkasse gestellt werden.

5) BCL2-Hemmer

Ein Beispiel für einen Wirkstoff, welcher die krankhaft gesteigerte Überlebensfähigkeit von Leukämiezellen hemmt, ist Venetoclax. Die Wirkung beruht auf der Hemmung des Proteins BCL2, welches die Überlebensfähigkeit von Leukämiezellen steigert. Durch die BCL2-Hemmung unterliegen die Leukämiezellen wieder dem natürlichen, programmierten Zelltod (Apoptose). Seit 2021 ist Venetoclax in der EU für die Erstlinientherapie von AML-Patienten zugelassen, bei denen eine intensive Chemotherapie nicht durchgeführt werden kann. Der Wirkstoff kommt zusammen mit einem hypomethylierenden Wirkstoff wie Azacitidin oder Decitabin zum Einsatz.

6) Hedgehog-Signalweghemmer

Zu den Wirkstoffen, welche auf leukämische Stammzellen zielen, zählt Glasdegib. Glasdegib hemmt in diesen Leukämiezellen den Hedgehog-



Signalweg, welcher für das Überleben der Krebszellen wichtig ist. Seit 2020 ist der Wirkstoff in der EU in Kombination mit niedrig-dosiertem Cytarabin als milder Chemotherapie für die Behandlung von neu erkrankten Patienten mit AML zugelassen, wenn bei diesen eine Standard-induktionstherapie nicht angewendet werden kann. Allerdings ist diese Kombination in der nicht-intensiven Erstlinientherapie von der Kombination Venetoclax/HMA (siehe oben) praktisch verdrängt worden.

9.7. Experimentelle Therapien

Auch in der Immuntherapie der AML wurden Fortschritte erzielt. In der klinischen Entwicklung sind bispezifische Antikörper. Diese Antikörper können zwei verschiedene Oberflächenstrukturen erkennen. Entsprechend können über bispezifische Antikörper Leukämiezellen und bestimmte Immunzellen (T-Zellen) in direkte Nachbarschaft gebracht werden. Hierbei wird die T-Zelle aktiviert und sie tötet die Leukämiezelle ab. Die Entwicklung dieser Immuntherapie gestaltet sich bei der AML allerdings schwierig, weil noch keine typische Oberflächenstruktur identifiziert werden konnte, die auf allen AML-Zellen zu finden ist, jedoch nicht auf den gesunden Leukozyten. So gibt es bislang für die Behandlung der AML keinen zugelassenen bispezifischen Antikörper.

Ähnliches gilt auch für die Entwicklung genetisch veränderter T-Zellen, welche die AML-Zellen erkennen und abtöten können (sog. CAR-T-Zellen, CAR = chimärer Antigen-Rezeptor). Dieser Therapieansatz befindet sich bei der AML noch in einem frühen Entwicklungsstadium.

Eine weitere, bislang nur im Rahmen von Studien durchgeführte Therapie ist die Gabe von Menin-Inhibitoren zusätzlich zur Standard-Chemotherapie. Menin spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum von Leukämiezellen mit speziellen genetischen Merkmalen, nämlich einer NPM1-Mutation oder einer Veränderung des KMT2A(MLL)-Gens. Bei diesen speziellen AML-Unterformen kann man durch eine Hemmung der Menin-Funktion eine zusätzliche Wachstumshemmung der Leukä-



miezellen erreichen. Erste Studien mit dieser Substanzklasse haben zu ermutigenden Ergebnissen geführt. Die weitere Entwicklung muss jedoch abgewartet werden.

9.8 Therapie bei einem Rückfall (Rezidiv)

Im Falle des Wiederauftretens der AML muss entschieden werden, ob weiterhin eine kurative Behandlung mit dem Ziel der Heilung angestrebt wird oder ob die weitere Behandlung mit palliativer Zielsetzung erfolgen soll. Dies ist eine sehr individuelle Entscheidung, die von objektiven medizinischen Fakten und von den Wünschen des einzelnen Patienten bestimmt wird.

Die prinzipielle Festlegung des therapeutischen Gesamtkonzeptes ist wichtig, denn die Entscheidung für eine intensive Chemotherapie ist meist nur gerechtfertigt, wenn die Möglichkeit besteht, die Erkrankung mittel- oder langfristig mittels einer allogenen Stammzelltransplantation zu kontrollieren. Zu bedenken ist hierbei, dass insbesondere bei älteren Patienten mit einer intensiven Therapie die Möglichkeit des Lebenszeitgewinns und eventuell der Heilung oft mit einem höheren Risiko für schwere oder sogar tödliche Nebenwirkungen erkauft wird.

Bei der Entscheidung für eine kurativ intendierte Rückfalltherapie setzt sich diese aus einer remissionsinduzierenden Therapie und einer sich daran anschließenden allogenen Stammzelltransplantation zusammen. Für jüngere bzw. fitte Patienten im ersten Krankheitsrückfall ist dieses Vorgehen bei Verfügbarkeit eines geeigneten Stammzellspenders die Therapie der Wahl, da diese Therapieform trotz aller Risiken langfristig die beste Chance bietet, die AML zu heilen. Als Chemotherapie werden Schemata auf Basis von hochdosiertem Cytarabin mit Anthrazyklin, Etoposid oder Fludarabin eingesetzt. Gut etablierte Protokolle sind FLAG-Ida (Fludarabin, Hochdosis-Cytarabin mit G-CSF, Idarubicin), FLAG (Fludarabin, Hochdosis-Cytarabin mit G-CSF) und MEC (Mitoxantron, Etoposid, Hochdosis-Cytarabin). [G-CSF ist ein Wachstumsfaktor



für Leukozyten (G-CSF= Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor), der helfen soll, die Phase mit sehr niedrigen Leukozytenwerten (Leukopenie) zu verkürzen.] Neuere Studien weisen darauf hin, dass durch die zusätzliche Gabe von Venetoclax die Therapieergebnisse mit FLAG-Ida verbessert werden können (FLAVIda-Schema). Bei älteren Patienten im Krankheitsrückfall können solche Schemata in altersadaptierter Dosierung eingesetzt werden. Im Einzelfall und insbesondere bei hoher Anthrazyklin-Vorbelastung oder eingeschränkter Herzfunktion kann eine Rückfalltherapie mit Hochdosis-Cytarabin allein durchgeführt werden.

Optimale Voraussetzung für die sich anschließende allogene Stammzelltransplantation ist eine komplette, noch besser MRD-negative Remission. Es ist allerdings Gegenstand der Diskussion, ob in jedem Fall eine remissionsinduzierende intensive Chemotherapie vor Beginn der eigentlichen Stammzelltransplantation erforderlich ist. Die Ergebnisse der im Jahre 2024 publizierten sog. „ASAP-Studie“ legen nahe, dass eine sofortige allogene Stammzelltransplantation eine Alternative sein kann. Da das Vorgehen im Einzelfall jedoch von vielen Faktoren abhängt, sollte die optimale Therapiestrategie immer individuell festgelegt werden.

Für FLT3-mutierte AML-Patienten ist bei Krankheitsrückfall der FLT3-Hemmer Gilteritinib zugelassen [siehe Kapitel 9.6]. Gilteritinib war in einer Phase-3-Studie der konventionellen Rückfall-Chemotherapie bei FLT3-mutierter AML überlegen und stellt in dieser Subgruppe mittlerweile den Therapiestandard in der Rückfallsituation dar.

Bei weniger aggressiven Verläufen ohne hohe bzw. ansteigende Leukozytenwerte, bei zytogenetischen Merkmalen, die auf eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapie schließen lassen, oder in Fällen, in denen die Möglichkeit einer späteren allogenen Stammzelltransplantation nicht geklärt ist, können hypomethylierende Substanzen, wie z.B. Azacitidin, eingesetzt werden. Häufig wird diese Therapie zusammen mit Venetoclax durchgeführt. Da Venetoclax aber nur in der



Erstlinientherapie zugelassen ist, muss für die Rückfalltherapie gegebenenfalls ein Antrag auf Kostenübernahme bei der Krankenkasse gestellt werden. Im Falle eines guten Ansprechens kann dann prinzipiell nach individueller Abwägung auch noch eine Entscheidung zugunsten einer allogenen Stammzelltransplantation getroffen werden.

9.9 Allogene Stammzelltransplantation

Grundsätzlich sind die autologe und die allogene Stammzelltransplantation zu unterscheiden. Im Fall der autologen Stammzelltransplantation werden die Zellen aus dem Blut des Patienten gewonnen und dienen der Abmilderung einer besonders lang andauernden Blutbildungsstörung im Knochenmark nach einer vorhergehenden Hochdosischemotherapie. In Deutschland spielt die autologe Stammzelltransplantation bei der AML-Behandlung kaum noch eine Rolle, da bessere Therapieergebnisse als bei Anwendung konventioneller Chemotherapie nicht bewiesen sind.

Die Begriffe „allogene Stammzelltransplantation“ und „allogene Knochenmarktransplantation“ haben im alltäglichen Gebrauch die gleiche Bedeutung. Die Bezeichnung „allogene Knochenmarktransplantation“ verweist darauf, dass früher Knochenmark transplantiert wurde, während heute Stammzellen aus dem peripheren Blut aufgrund der einfacheren Gewinnung übertragen werden. Dennoch gibt es auch heute noch einzelne Anwendungsgebiete, wie z.B. Aplastische Anämie, bei denen Knochenmark als Stammzellquelle bevorzugt wird.

Im Falle der allogenen Stammzelltransplantation stammen die Stammzellen von einer anderen Person. Nach einer auf die Transplantation vorbereitenden Chemotherapie, d.h. einer Konditionierungstherapie (mit oder ohne begleitende Strahlentherapie) werden dem Patienten diese Stammzellen über eine Infusion in die Vene „transplantiert“ und finden ihren Weg zurück ins Knochenmark. Dort führen sie dazu, dass



neue Blutzellen gebildet werden und die sich aus den transplantierten Stammzellen entwickelnden Immunzellen ggf. im Körper verbliebene Leukämiezellen als fremd erkennen und abtöten. Hierbei handelt es sich um den Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL-Effekt; Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt), der für die Heilung nach einer allogenen Stammzelltransplantation verantwortlich ist.

Die Vorbereitung der allogenen Stammzelltransplantation beginnt mit der Suche nach einem geeigneten Spender. „Geeignet“ meint hier, neben der allgemeinen gesundheitlichen Eignung, eine möglichst 100%ige Übereinstimmung bei den Gewebemerkmale, die vererbt werden und auf der Oberfläche fast aller Körperzellen zu finden sind. Diese sogenannten HLA-Merkmale kennzeichnen Zellen als „zum Körper gehörend“, sodass die Immunzellen diese nicht angreifen. Standardmäßig werden heute für eine allogene Stammzelltransplantation 10 dieser HLA-Merkmale bestimmt. Ein gut passender Spender ist somit ein Stammzellspender, bei dem die 10 geprüften HLA-Merkmale mit denen des Stammzellempfängers übereinstimmen. Da die HLA-Merkmale vererbt werden, ist ein gut passender Spender am wahrscheinlichsten unter den leiblichen Geschwistern des Stammzellempfängers zu finden. Entsprechend beginnt eine Stammzellspendersuche mit der Testung der leiblichen Geschwister, wobei mit der Zahl der Geschwister die Chance auf einen passenden Spender steigt.

Wenn ein Patient keine geeigneten Geschwister hat, wird eine deutschland-, europa- oder auch weltweite Fremdspendersuche eingeleitet. Da die meisten erfassten Stammzellspender aus den westlichen Industrienationen stammen, hängt der Erfolg dieser Suche auch von der ethnischen Zugehörigkeit des Patienten ab. Die Chance, einen passenden Fremdspender zu finden, liegt aktuell in Deutschland bei ca. 70-80%. Wenn kein Spender mit einer Übereinstimmung in 10 von 10 HLA-Merkmalen gefunden wird, entscheidet der Arzt unter Berücksichtigung der Art und Menge der nicht übereinstimmenden HLA-Merkmale (= Mismatch) nach einer gründlichen Nutzen-Risiko-Abwägung über



das weitere Vorgehen. Alternativ kommt zu einer Transplantation von Fremdspenderstammzellen mit einem Mismatch auch eine sogenannte haploidente Stammzelltransplantation infrage. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass zwischen Spender und Empfänger nur 50% der HLA-Merkmale übereinstimmen (haplo = halb). Als Spender kommen hier Eltern, Kinder und Geschwister infrage. Eine solche Art der allogenen Stammzelltransplantation ist zwar prinzipiell mit einem höheren Risiko immunologischer Komplikationen verbunden, jedoch können diese Probleme heutzutage durch spezielle medikamentöse Maßnahmen in der Vorbereitung zur Transplantation und danach gut beherrscht werden. So haben sich in den großen Transplantationszentren die Ergebnisse der haploidenten Stammzelltransplantation und der Fremdspendertransplantation im letzten Jahrzehnt immer mehr angenähert. Die haploidente Stammzelltransplantation trägt dazu bei, den Anteil an Patienten mit verfügbarem Spender wesentlich zu erweitern.

Wenn ein geeigneter Spender gefunden ist, beginnt die Stammzelltransplantation mit der Konditionierungstherapie. Hierbei handelt es sich um eine Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie, welche darauf abzielt, das Immunsystem des Empfängers so zu unterdrücken, dass das Transplantat angenommen und nicht abgestoßen wird sowie – je nach verwendetem Schema – restliche im Körper verbliebene Leukämiezellen abzutöten. Es gibt intensive (myeloablative) und weniger intensive (Reduced Intensity Conditioning, RIC) Schemata, die basierend auf dem individuellen Patientenrisiko ausgewählt und angepasst werden.

Nach der Konditionierung erfolgt die Stammzelltransplantation in Form einer Infusion der Stammzellen des Spenders (ähnlich einer Bluttransfusion).

Im Anschluss an die Stammzelltransplantation ist für zumeist mindestens drei Monate eine Behandlung mit Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken, wie z.B. Ciclosporin A und Cortison (z.B. Prednison), erforderlich. Die Unterdrückung des Immunsystems verhindert, dass



die transplantierten Stammzellen, die aus einem fremden Körper stammen, den Körper des Stammzellempfängers angreifen [Graft-versus-Host-Disease (GvHD); siehe unten]. Im Laufe der Zeit stellt sich meist eine vollständige Toleranz der transplantierten Zellen gegenüber dem Körper des Stammzellempfängers ein, und die das Immunsystem unterdrückenden Medikamente können langsam abgesetzt werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen einer allogenen Stammzelltransplantation sind Infektionen während der Regeneration des blutbildenden Systems und der Immunsuppression und die Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Deutlich seltener kann es zu einer Abstoßung der transplantierten Stammzellen durch den Stammzellempfänger kommen.

Aufgrund der vorübergehend starken Unterdrückung des Immunsystems durch die Konditionierungstherapie und gegebenenfalls Bestrahlung treten nach der Stammzelltransplantation neben den üblichen bakteriellen Infektionen auch Infektionen auf, die normalerweise durch ein intaktes Immunsystem kontrolliert werden. Hierzu zählen Virusinfektionen, u.a. mit dem Zytomegalievirus (CMV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Mit diesen Viren hat sich ein großer Teil der Bevölkerung infiziert, meist schon in der Kindheit und Jugend. Die meisten Menschen haben aufgrund einer intakten Immunabwehr diese Infektionen entweder überwunden oder sie traten gar nicht in Erscheinung. Trotzdem überleben wenige dieser Viren meist lebenslang im Körper und können sich in Situationen einer geschwächten Immunabwehr wieder vermehren und zu einer Erkrankung führen.

Zu dieser Gruppe von Infektionen zählt auch die *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Hierbei handelt es sich um eine Lungenentzündung durch einen pilzartigen Erreger, welcher oft in den Atemwegen in geringer Menge vorkommt, von einem intakten Immunsystem aber kontrolliert wird.



Insbesondere in den ersten Monaten nach der Stammzelltransplantation werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt, um Infektionen mit diesen Erregern frühzeitig zu entdecken und behandeln zu können. Außerdem werden in der Regel vorbeugende Maßnahmen zum Schutz vor diesen und auch anderen Infektionen durchgeführt.

Bei der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft versus Host Disease; GvHD) handelt es sich um eine Immunreaktion, bei der aus dem Transplantat stammende Immunzellen, insbesondere Lymphozyten, den Körper des Patienten (den „Wirt“) angreifen. Die Ursache der GvHD ist, dass es trotz einer HLA-Übereinstimmung in 10 von 10 Merkmalen zwischen zwei Menschen weitere Merkmale gibt, die unterschiedlich sein können und dem Immunsystem präsentiert werden (sog. mHLA-Antigene; m = minor). Wenn sich diese zwischen Stammzellspender und -empfänger unterscheiden, kann es zu einer Immunreaktion des Transplantats gegen solche „fremden“ Eigenschaften kommen. Die Immunreaktionen betreffen am häufigsten die Haut, die Leber und den Darm. Aber auch andere Organe können betroffen sein. Dies ist der wesentliche Grund dafür, dass nach einer allogenen Stammzelltransplantation für eine gewisse Zeit eine medikamentöse Immunsuppression, d.h. eine Unterdrückung des Immunsystems, durchgeführt werden muss. Wenn die transplantierten Stammzellen und das daraus entstandene neue Immunsystem den Körper des Empfängers schließlich tolerieren, kann die Immunsuppression nach 3-4 Monaten langsam und unter Minderung der verabreichten Dosis abgesetzt werden. Kommt es hingegen über die akute GvHD hinaus zu einer langandauernden, gegen den Empfänger der Stammzellen gerichteten Immunreaktion, handelt es sich um eine chronische GvHD, die eine längerfristige Behandlung erfordert. In der Zeit nach der Stammzelltransplantation ist es daher eine Herausforderung für den behandelnden Arzt, eine gute Balance zwischen der Stärke und Dauer der erforderlichen Immunsuppression mit dem Risiko von Infektionen und der Geschwindigkeit bzw. dem Zeitpunkt des Absetzens der Immunsuppression mit dem Risiko einer GvHD zu finden.



Die primäre Abstoßung der transplantierten Stammzellen durch den Körper des Empfängers ist eine Komplikation, die in ihrer Häufigkeit von den Patienten oft überschätzt wird. Bei regelrecht durchgeführter Konditionierungstherapie und guter Qualität der transplantierten Stammzellen tritt diese Komplikation sehr selten auf. Gegebenenfalls muss dann eine erneute Transplantation erfolgen.

Weitergehende Informationen zur allogenen Stammzelltransplantation sind bei der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe erhältlich.

9.10 Therapie der Akuten Promyelozytenleukämie (APL)

Die APL ist eine spezielle Unterform der AML und macht etwa 5% der AML-Fälle aus. Die Diagnose gelingt meistens sehr gut bereits im Blutausstrich anhand der typischen Leukämiezellen (Promyelozyten). Oft sind die Leukozytenwerte im Blutbild vermindert. Allerdings gibt es auch eine APL mit hohen Leukozytenwerten und eine spezielle Unterform, die manchmal mikroskopisch schwerer zu diagnostizieren ist (APL-Variante). Die Prognose der APL ist sehr gut.

Ein typisches Merkmal der APL ist die besonders starke Blutungsneigung. Diese wird ausgelöst durch Substanzen in den Leukämiezellen, welche einen Einfluss auf die Gerinnung des Blutes haben und bei Freisetzung – bei gleichzeitig häufig vorhandenem Thrombozytenmangel – Blutungen und (seltener) auch Thrombosen auslösen können.

Die APL ist durch eine genetische Veränderung, eine sog. „reziproke Translokation t(15;17)“ gekennzeichnet. Entsprechend sind Teile auf den Chromosomen 15 und 17 miteinander vertauscht. Hierdurch befinden sich die beiden Gene PML (Promyelozytenleukämie) und RARA (Retinoidsäure-Rezeptor-Alpha) in direkter Nachbarschaft und bilden das für die APL typische Leukämie-spezifische Fusionsgen PML::RARA, welches eine schwere Ausreifungsstörung der Leukozyten auslöst. Der Nachweis der Translokation t(15;17) und/oder des PML::RARA-Fusionsgens be-



weist die Diagnose einer APL. Meist können die Leukämiezellen aber, wie erwähnt, schon sehr gut unter dem Mikroskop erkannt werden.

Anhand der Leukozyten- und Thrombozytenwerte bei der APL-Diagnose erfolgt die Einstufung der Erkrankung in die Risikogruppen „niedriges Risiko“, „intermediäres Risiko“ und „hohes Risiko“ (siehe Tab. 5). Diese Risikoeinteilung ist wichtig für die Auswahl der Therapie. Patienten mit APL, welche zur niedrigen oder intermediären Risikogruppe zählen, werden heute standardmäßig mit All-trans-Retinsäure (ATRA) und Arsen-trioxid (ATO) und somit ohne klassische Chemotherapie behandelt. Hierbei werden Heilungsraten von über 90% erreicht. Typischerweise besteht die Therapie aus einer Induktion und vier Konsolidierungen mit ATRA und ATO.

Patienten, welche der hohen Risikogruppe zuzuordnen sind, werden aktuell außerhalb von Studien mit ATRA plus Chemotherapie behandelt. Eine randomisierte Studie untersuchte, ob eine Therapie mit ATRA und Arsen-trioxid auch in der Hochrisikogruppe als gleichwertig oder ggf. sogar als besser betrachtet werden kann. Erste Ergebnisse dieser Studie wurden im Juni 2024 auf dem Europäischen Hämatologenkongress (EHA) vorgestellt: Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Therapie mit ATRA und ATO auch bei der Hochrisikogruppe gut wirksam bzw. der Standardtherapie überlegen ist.

Aufgrund der sehr guten Therapieergebnisse werden Patienten mit APL primär nicht stammzelltransplantiert. Eine Stammzelltransplantation bleibt der Therapie bei Krankheitsrückfall vorbehalten (je nach Situation autolog oder allogene).

Bei der APL sind eine schnelle Diagnosestellung und insbesondere ein rascher Therapiebeginn wichtig, da ohne Behandlung und auch in der frühen Therapiephase ein sehr hohes Risiko für Blutungskomplikationen besteht.



Tab. 5 Risikogruppierung der Akuten Promyelozytenleukämie (APL) nach Sanz

Risikogruppe	niedrig	Intermediär	Hoch
Leukozyten/ μ l	< 10.000	< 10.000	\geq 10.000
Thrombozyten/ μ l	> 40.000	\leq 40.000	

9.11 Akute Leukämien mit unklarer Linienzuordnung

Es gibt Unterformen der Akuten Leukämie, bei welchen die Zugehörigkeit zur myeloischen oder lymphatischen Zelllinie nicht eindeutig geklärt werden kann. Hierzu zählen die Mixed Phenotype Acute Leukemia (Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp; MPAL) und die Akute Undifferenzierte Leukämie (AUL).

9.11.1 Therapie der Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL)

Die MPAL ist eine seltene Unterform der Akuten Leukämie, bei welcher die Linienzugehörigkeit der Zellen (myeloischer oder lymphatischer Ursprung) nicht eindeutig zu bestimmen ist. Sie hat Eigenschaften beider Zellreihen (myeloisch und lymphatisch). Die Therapie erfolgt in der Regel in Anlehnung an Therapieprotokolle für die Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Die Prognose ist sehr heterogen und wird wesentlich von genetischen Merkmalen bestimmt.

9.11.2 Therapie der Akuten Undifferenzierte Leukämie (AUL)

Die AUL ist auch eine seltene Unterform der Akuten Leukämie und hat weder klare Eigenschaften einer AML noch einer ALL. Sie wird immer weniger diagnostiziert, da Akute Leukämien heute besser der AML oder ALL zugeordnet werden können als früher. Die Prognose der AUL ist ebenfalls heterogen und wird vermutlich von genetischen Merkmalen bestimmt. Ein höheres Alter ist tendenziell mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf assoziiert. Für die Behandlung der AUL gibt es bislang keinen Standard, sodass die Therapie individuell festgelegt werden muss.



10 Nebenwirkungen der Therapie

10.1 Nebenwirkungen der Chemotherapie

Die wichtigsten allgemeinen Nebenwirkungen der Chemotherapie erklären sich aus dem Wirkungsmechanismus dieser Medikamente, welcher im Wesentlichen in der Abtötung sich schnell teilender Zellen besteht. Dazu gehören Leukämiezellen, aber auch gesunde Gewebe mit natürlicherweise schnellem Zellwachstum, wie z.B. die normale Blutbildung im Knochenmark, Schleimhäute sowie die Haarfollikel. Folgen einer Chemotherapie sind somit eine vorübergehende Wachstumsstörung der Blutzellen im Knochenmark, eine Entzündung der Schleimhäute (Mukositis), insbesondere im Mund und Magen-Darm-Trakt, sowie Haarausfall.

Während die durch den Erythrozytenmangel ausgelöste Anämie sowie die durch den Thrombozytenmangel ausgelöste Thrombozytopenie durch Transfusionen so weit behandelt werden können, dass schwere Symptome meist verhindert werden, kann der Mangel an Leukozyten (insbesondere der für die Infektionsabwehr wichtigen neutrophilen Granulozyten) nicht ausgeglichen werden und so führt dieser zu einer Infektanfälligkeit, deren Stärke vom Ausmaß des Leukozytenmangels abhängig ist. Infektionsbedingtes Fieber mit oder ohne klar definierte Ursache ist eine der häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie. Der Ort der Infektion ist dabei sehr oft die Lunge, d.h. es kommt zu einer Lungenentzündung. Häufig kann jedoch kein Entzündungsherd gefunden werden. Man spricht dann von einem Fieber unklarer Herkunft (FUO = Fever of Unknown Origin). Die häufigsten Erreger sind Bakterien und Pilze, jedoch können auch virale Infektionen auftreten. Obwohl in dieser Situation und insbesondere bei viralen Infekten eine Ansteckung durch eine andere Person möglich ist, ist die überwiegende Quelle von Infektionen der eigene Körper. Der Grund hierfür ist die Besiedelung der Haut, der Atemwege und des Darms mit Bakterien und



Pilzen, welche normalerweise von einem intakten Immunsystem kontrolliert und daran gehindert werden, in den Körper bzw. die Blutbahn einzuwandern und eine Infektion zu verursachen. Nach einer Chemotherapie und somit in der Phase mit einem deutlichen Leukozytenmangel besteht jedoch keine ausreichende natürliche Abwehr, sodass es zu Infektionen kommen kann, welche sonst nicht auftreten würden. Darum werden während der Phase einer schweren Leukopenie bzw. Neutropenie vorbeugend Antibiotika und gegebenenfalls auch Medikamente gegen Pilze (Antimykotika) eingesetzt. Die während der Behandlung auftretenden Infektionen werden mit Antibiotika bzw. Antimykotika so lange behandelt, bis eine nachhaltige Entfieberung eingetreten ist.

Zu den häufigen allgemeinen Nebenwirkungen der Chemotherapie zählen außerdem Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkung kann mit Medikamenten (Antiemetika) in den meisten Fällen gut beherrscht werden. Ebenso kann es zu einer Erhöhung der Leberwerte oder zu Beeinträchtigungen der Nierenfunktion kommen. Diese Nebenwirkungen bilden sich meist nach Ende der medikamentösen Therapie zurück. Neben allgemeinen Nebenwirkungen der Chemotherapie gibt es zudem wirkstoffspezifische Nebenwirkungen. Für Cytarabin ist das sogenannte „Cytarabin-Syndrom“ zu nennen, welches durch Fieber, Muskelschmerzen, Knochenschmerzen, Bindehautentzündung und Unwohlsein gekennzeichnet ist. Diese Symptome können einzeln oder in Kombination zumeist etwa 6-12 Stunden nach der Gabe des Medikamentes auftreten. Weiterhin sind Hautausschläge eine häufige Nebenwirkung von Cytarabin. Diese Nebenwirkungen können lokal, beispielsweise an den Augen, auftreten oder den ganzen Körper betreffen. Sie können sowohl vorbeugend als auch therapeutisch mit Cortison behandelt werden. Fieber kann allerdings auch eine infektiöse Ursache haben, welche mit Antibiotika behandelt wird. Insbesondere bei höheren Dosierungen von Cytarabin, wie z.B. in der Konsolidierungstherapie und bei der Behandlung von Erkrankungsrückfällen, kann es zu Nebenwirkungen wie Gang- und Bewegungsunsi-



cherheit, Schwindel, Sprachstörungen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit und selten auch Krampfanfällen kommen. Begünstigend für diese Nebenwirkungen sind ein hohes Alter, Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion, Alkoholmissbrauch, vorausgegangene Behandlungen des Zentralnervensystems, wie Bestrahlung, oder eine in die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit eingebrachte Chemotherapie. Die Nebenwirkungen bilden sich in den meisten Fällen nach Ende der Therapie zurück.

Eine Nebenwirkung der Anthrazykline, wie Daunorubicin und Idarubicin, und des Anthrachinons Mitoxantron, sind Beeinträchtigungen der Herzfunktion, welche akut oder mit Verzögerung auftreten können. Diese Nebenwirkung wird begünstigt durch eine Vorbehandlung mit herzscheidenden Substanzen (u.a. Anthrazykline) wegen anderer Krebserkrankungen, eine Bestrahlung in der Vorgeschichte, bei welcher das Herz im Strahlenfeld lag, sowie andere Herzerkrankungen. Da Anthrazykline neben Cytarabin den wichtigsten Pfeiler der Induktionschemotherapie bei AML bilden und das Erreichen einer kompletten Remission durch die Induktionschemotherapie unabdingbare Voraussetzung für die Heilung der Erkrankung ist, ist das Weglassen oder die Dosisreduktion der Anthrazykline im Sinne der Minderung von Nebenwirkungen am Herzen immer eine sorgfältig abzuwägende Einzelfallentscheidung.

10.2 Nebenwirkungen neuer Substanzen

CPX-351

CPX-351 ist ein Chemotherapeutikum, welches aus Fettkörperchen (= Liposomen) besteht, die die Wirkstoffe Daunorubicin und Cytarabin in einem festen Verhältnis enthalten. Die Zulassung besteht für die Erstlinientherapie einer AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen und einer therapieassoziierten AML (t-AML). Die Nebenwirkungen entsprechen im Wesentlichen denen der Chemotherapie. Allerdings ist die Zeit bis zur Erholung der Neutrophilen und der Thrombozyten im Vergleich zur Standardchemotherapie etwas verlängert.



Gemtuzumab-Ozogamicin

Der mit einem Zellgift gekoppelte und gegen das Oberflächenmerkmal CD33 auf Leukämiezellen gerichtete Antikörper Gemtuzumab-Ozogamicin ist zugelassen für die Erstlinientherapie der CD33-positiven AML in Kombination mit intensiver Chemotherapie. Neben den allgemeinen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wurden unter der Therapie mit Gemtuzumab-Ozogamicin eine längere Zeit bis zur Erholung der Thrombozytenwerte, Blutungen und Leberschädigung vermehrt beobachtet, letztere insbesondere im Anschluss an eine nachfolgende allogene Stammzelltransplantation.

Gilteritinib

Gilteritinib ist als Monotherapie zur Behandlung von AML-Patienten mit einer FLT3-Mutation bei Krankheitsrückfall oder bei Nichtansprechen auf eine andere Therapie zugelassen. Neben den sonst auch unter konventioneller Chemotherapie üblichen und vorübergehenden Blutbildveränderungen sowie infektiösen Komplikationen kann es zu einer Erhöhung der Leberwerte kommen. Vor und unter einer Gilteritinib-Therapie werden EKG-Kontrollen empfohlen, insbesondere dann, wenn auch noch andere Medikamente eingenommen werden, die einen Einfluss auf die elektrische Reizleitung des Herzens haben können.

Glasdegib

Glasdegib wird in Kombination mit niedrig-dosiertem Cytarabin zur Behandlung von neu diagnostizierter AML angewendet, wenn für die Patienten eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt. Als spezifische Nebenwirkungen können Muskelkrämpfe und eine veränderte Reizleitung am Herzen auftreten.

Ivosidenib

Ivosidenib wird angewendet in Kombination mit Azacitidin in der Erstlinientherapie von AML-Patienten mit IDH1-Mutation, die sich einer intensiven Therapie nicht unterziehen können. Eine typische Nebenwirkung ist das Differenzierungssyndrom. Dieses ist charakterisiert durch



eine rasche Ausreifung und Vermehrung von myeloischen Zellen mit Freisetzung von verschiedenen Stoffen, die Symptome hervorrufen können, die häufig an eine Infektion erinnern. Typisch sind Fieber, Atemnot, niedriger Blutdruck, Flüssigkeitsansammlungen im gesamten Körper mit Gewichtszunahme und eine Nierenfunktionsstörung. Unbehandelt kann das Differenzierungssyndrom lebensbedrohlich sein. Es wird – am besten so früh wie möglich – mit Cortison behandelt. Bei längerer Dauer und/oder schwerem Verlauf wird die Behandlung mit Ivosidenib unterbrochen oder auch abgebrochen. Auch unter Ivosidenib-Therapie werden EKG-Kontrollen empfohlen.

Midostaurin

Der Tyrosinkinase-Hemmstoff Midostaurin ist u.a. zugelassen für die Erstlinientherapie der FLT3-mutierten AML in Kombination mit intensiver Chemotherapie. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind die auch unter konventioneller Chemotherapie auftretenden Blutbildveränderungen und infektiösen Komplikationen. In der Zulassungsstudie wurden im Vergleich zu Placebo geringfügig häufiger Anämien und Hautausschläge beobachtet. Übelkeit und Erbrechen sind ebenfalls typische Nebenwirkungen von Midostaurin. Außerdem gehört die Substanz zu einer Klasse von Medikamenten, die zu Veränderungen der Reizleitung am Herzen führen können. Dies kann insbesondere bei Kombination mit anderen Substanzen, die ähnliche Effekte haben, bedeutsam werden. Die Einnahme zusätzlicher Medikamente ist daher immer mit dem behandelnden Hämatologen/Onkologen zu besprechen. Gegebenenfalls müssen regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen.

Quizartinib

Der Tyrosinkinase-Hemmstoff Quizartinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie der FLT3-ITD-mutierten AML in Kombination mit intensiver Chemotherapie. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind auch hier die ebenfalls unter konventioneller Chemotherapie auftretenden Blutbildveränderungen und infektiösen Komplikationen. Auch Quizartinib gehört zu einer Klasse von Medikamenten, die zu Veränderungen der



Reizleitung am Herzen führen können. Dies kann insbesondere bei Kombination mit anderen Substanzen, die ähnliche Effekte haben, bedeutsam werden. Die Einnahme zusätzlicher Medikamente ist daher immer mit dem behandelnden Hämatologen/Onkologen zu besprechen. Gegebenenfalls müssen regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen.

Venetoclax

Mit Venetoclax in Verbindung mit den hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin und Decitabin werden neu diagnostizierte AML-Patienten behandelt, die nicht für eine intensive Chemotherapie infrage kommen. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind bei Patienten unter Venetoclax und HMA ein deutlicher Mangel an Leukozyten und Thrombozyten sowie Infektionen. Bei einer Therapie mit Venetoclax ist es besonders wichtig, auf die Begleitmedikation zu achten, da Venetoclax über einen bestimmten Stoffwechselweg (CYP3A) abgebaut wird. So kann es im Falle der gleichzeitigen Gabe von Medikamenten, welche diesen Abbauweg hemmen, zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen mit vermehrten Nebenwirkungen, wie insbesondere langanhaltende Verminderung von Leukozyten und Thrombozyten mit Infektionsneigung, kommen. Diese Wechselwirkungen bestehen insbesondere zwischen Venetoclax und Antimykotika (= Anti-Pilz-Medikamente), wie z.B. Posaconazol und Voriconazol, sodass in diesem Fall die Venetoclax-Dosierung reduziert werden muss.

11 Langzeit- und Spätfolgen der Therapie

Neben den bislang genannten Nebenwirkungen einer AML-Therapie gibt es auch Langzeit- und Spätfolgen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Erschöpfung (Fatigue)

Eine Verminderung der allgemeinen Leistungsfähigkeit und vermehrte Müdigkeit sind nicht nur Symptome einer AML. Sie bestehen bei den



meisten Patienten auch während der Therapie. Nach Abschluss der Therapie und auch in den Therapiepausen bilden sich diese Symptome unterschiedlich schnell zurück. Manche Patienten fühlen sich schon einige Wochen nach Therapieende wieder leistungsfähig, andere Patienten brauchen viele Monate. Wenn diese Symptome ungewöhnlich lang und ohne offensichtlichen Grund weiterbestehen, spricht man von einem chronischen Fatigue-Syndrom. Die Ursachen hierfür sind bis heute nicht vollständig verstanden. Nach Ausschluss anderer Erkrankungen, welche zu diesen Symptomen führen können, sollte der behandelnde Arzt auf diese Problematik gezielt angesprochen werden. Obwohl hier keine einfache und immer zum Erfolg führende Standardtherapie existiert, kann häufig ein individuell abgestimmtes Rehabilitationsprogramm mit individuell dosierter zunehmender körperlicher Aktivität und Physiotherapie zu einer Besserung der Symptomatik beitragen.

Herzschwäche

Anthrazykline, wie z.B. Daunorubicin und Idarubicin, sowie das Anthrachinon Mitoxantron, gehören zu den Medikamenten, welche zu einer Herzmuskelschwäche führen können. Diese kann akut auftreten und sich im weiteren Verlauf unter entsprechender kardiologischer Therapie wieder zurückbilden. Allerdings kann eine solche Herzmuskelschwäche auch lange fortbestehen und stellt dann eine Langzeitfolge der Chemotherapie dar. Um diese Nebenwirkung möglichst früh zu erkennen, werden vor, während und nach Abschluss der Therapie Herzuntersuchungen, insbesondere ein Herzultraschall, durchgeführt. Bei einer Vorbehandlung mit herzscheidigenden Substanzen (u.a. Anthrazykline) wegen anderer Krebserkrankungen, nach einer Strahlentherapie, bei der das Herz im Strahlenfeld lag, sowie anderen Herzerkrankungen, ist das Risiko für eine Herzmuskelschwäche erhöht, insbesondere wenn die Gesamtdosis der Anthrazykline hoch war. Daher muss vom behandelnden Arzt das individuelle Risiko einer Herzschädigung gegen das Risiko abgewogen werden, bei Weglassen oder Dosisreduktion der Anthrazykline das erwünschte Therapieziel nicht zu erreichen.



Zweittumoren

Da Chemotherapie über eine Schädigung des Erbmaterials der Leukämiezellen wirkt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer unbeabsichtigten Schädigung des Erbmaterials gesunder Zellen durch die Therapie kommt und sich somit zu einem späteren Zeitpunkt andere Krebserkrankungen entwickeln können. Die Sorge vor einer solchen, insgesamt seltenen Spätfolge sollte jedoch keinesfalls zur Unterlassung der bei der AML potenziell lebensrettenden Standardtherapie führen.

Fertilität (Fruchtbarkeit)

Es ist möglich, dass die Fruchtbarkeit bereits durch das Auftreten der Leukämieerkrankung beeinträchtigt wird. Bei Männern kann sich dies durch eine schlechtere Spermaqualität, bei Frauen durch das Ausbleiben des Monatszyklus äußern. Auch wenn die Ursachen im Einzelfall nicht bekannt sind, können hierfür hormonelle Störungen oder auch eine starke Gewichtsabnahme infolge der Leukämieerkrankung verantwortlich sein. Darüber hinaus kann die Chemotherapie infolge einer Schädigung des Keimzellgewebes in den Hoden und Eierstöcken zu einer vorübergehenden oder auch dauerhaften Unfruchtbarkeit bei Mann und Frau führen. Dies ist abhängig von der Therapie-Intensität, den eingesetzten Substanzen und spezifischen Faktoren des Patienten. Bei einer allogenen Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung ist der Effekt besonders stark ausgeprägt und in der Regel irreversibel, jedoch können auch weniger intensive Therapien zu bleibender Unfruchtbarkeit führen.

Obwohl es heute Maßnahmen wie das Einfrieren von Spermien beim Mann bzw. von Eizellen bei der Frau gibt, ist deren Einsatz wegen des akuten und bedrohlichen Verlaufs bei AML aus zeitlichen Gründen vor Beginn der Chemotherapie häufig nicht möglich. Bei nicht abgeschlossener Familienplanung sollte mit dem Arzt über die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten gesprochen werden. Schwerpunkt einer solchen Besprechung ist immer die Abwägung zwischen den mit solchen Maß-



nahmen verbundenen Chancen und den Gefahren durch die Verzögerung der Behandlung, insbesondere wenn Komplikationen auftreten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist der Einsatz von Medikamenten, welche auf die hormonelle Funktion der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) wirken, eine weitere Möglichkeit, die Fruchtbarkeit zu schützen. Es handelt sich dabei um sogenannte Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten). Diese Medikamente unterdrücken die Funktion der Hirnanhangdrüse, welche die hormonelle Funktion der Eierstöcke reguliert. GnRH-Agonisten sollen für die Dauer der AML-Therapie die Funktion der Eierstöcke hemmen, um so einen Schutz vor Schädigungen durch die Chemotherapie zu erreichen. Dadurch wird gleichzeitig auch die Monatsblutung gehemmt, was während einer Chemotherapie mit einer erhöhten Blutungsneigung ein positiver Begleiteffekt ist. GnRH-Agonisten werden als Spritze monatlich unter die Haut gegeben. Auch wenn die fertilitätserhaltende Wirkung der GnRH-Agonisten nicht unumstritten ist, wird diese Substanzklasse aufgrund ihres günstigen Nutzen-Risiko-Profiles häufig eingesetzt.

„Chemohirn“

Bei den unter „Chemohirn“ zusammengefassten Nebenwirkungen handelt es sich um meist vorübergehende kognitive Einschränkungen. Dabei können die Konzentration, Merkfähigkeit, Lernfähigkeit, Wortfindung und Aufmerksamkeit, das Kurz- und Langzeitgedächtnis, das verbale und visuelle Gedächtnis sowie die Koordination beeinträchtigt sein.

„Chemohirn“ kann durch die Erkrankung oder die eingesetzten Arzneimittel hervorgerufen werden. Hinzu können psychosoziale Faktoren wie Sorgen und Ängste kommen. Es gilt bei „Chemohirn“, den Tagesablauf passend zu strukturieren und geistig anspruchsvolle Tätigkeiten so zu planen, dass erfahrungsgemäß die Einschränkungen gering sind. Auch können Entspannungsübungen helfen. Weiterhin ist an die Durchführung von Konzentrationsübungen zu denken. Diese können



einfach sein, wie z.B. Spiele wie Memory und Scrabble oder das Auswendiglernen von Texten. Das Führen eines Tagebuchs kann hilfreich sein, um zu erfassen, wie sich die geistige Leistungsfähigkeit mit der Zeit entwickelt.

12 Alternative/komplementäre Behandlung

Bei vielen Erkrankungen und Beschwerden gibt es alternative bzw. komplementäre Therapieansätze, welche einen günstigen Einfluss auf die Symptome oder den Krankheitsverlauf nehmen können. Jedoch muss betont werden, dass es aus diesem Bereich keinerlei Behandlungen gibt, welche einen nachweislich direkten Einfluss auf die AML haben. Im Falle einer AML-Diagnose ist es daher sehr wichtig, bezüglich solcher Verfahren kompetent und neutral beraten zu werden, sodass wichtige und gegebenenfalls lebensrettende Maßnahmen und Therapien nicht durch falsche Hoffnungen verzögert oder gar unterlassen werden. Gewarnt werden muss auch vor dem Verschweigen der Anwendung zusätzlicher unkonventioneller Substanzen gegenüber den behandelnden Ärzten. Prinzipiell können alle Substanzen Nebenwirkungen und insbesondere allergische Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen. Zudem kann es zu abschwächenden oder verstärkenden Wechselwirkungen kommen. Wenn die behandelnden Ärzte von der zusätzlichen Therapie nichts wissen, werden sie gegebenenfalls falsche Schlussfolgerungen ziehen, was eventuell negative Konsequenzen für den weiteren Therapie- und Krankheitsverlauf hat. Betroffene, die eine zusätzliche unkonventionelle Therapie wünschen, sollten daher zu dieser Thematik unbedingt vorher mit den behandelnden Ärzten Rücksprache halten.



13 Teilnahme an Studien

Fast alle Fortschritte der modernen Medizin und auch solche in der Leukämiebehandlung gehen auf Erkenntnisse zurück, die im Rahmen von Studien gewonnenen wurden. Dabei kann es sich um nicht-interventionelle Studien, wie z.B. **Registerstudien**, handeln. Hierbei werden Krankheitsdaten gesammelt, deren Auswertung neue Erkenntnisse zur Häufigkeit der Erkrankung, zu Krankheitsverläufen und zu prognostischen Faktoren erlaubt. In **Therapiestudien** wird die Behandlung mit ganz neuen oder mit bereits zugelassenen, aber neu kombinierten Medikamenten getestet. Dabei werden der mögliche Nutzen und die möglichen Risiken immer sehr sorgfältig gegeneinander abgewogen. Eine Genehmigung der Studie durch Ethikkommissionen und Behörden ist Voraussetzung. Ein hohes Maß an Sicherheit ist somit gewährleistet. Durch die Teilnahme an Therapiestudien werden neue Erkenntnisse zur Behandlung der Erkrankung gewonnen, die zukünftigen Patienten möglicherweise nutzen werden. Auch hat ein an einer Therapiestudie teilnehmender Patient die Chance, frühzeitig eine Therapie zu erhalten, die vielleicht in Zukunft Standard sein wird. Darüber hinaus ist die medizinische Überwachung von Patienten innerhalb von Therapiestudien besonders gründlich, was häufig zur Sicherung des Therapieerfolgs beiträgt. Insgesamt spricht sehr viel für die Teilnahme an Studien. Wer Interesse an Therapiestudien hat, kann sich an die behandelnden Ärzte oder an die DLH-Geschäftsstelle wenden.

14 Psychoonkologische Betreuung

Da die Diagnose AML für die meisten Patienten und auch Angehörige ein äußerst schweres Ereignis darstellt, ist in dieser belastenden Situation neben einer optimalen medizinischen Versorgung eine stabile soziale Situation sowie – falls vom Patienten gewünscht – eine unterstützende psychoonkologische Betreuung hilfreich. Diese Form der



Unterstützung kann insbesondere nach der Diagnosestellung einen großen Beitrag zur Krankheitsbewältigung leisten. Sie trägt häufig dazu bei, dass der Patient wieder Mut fasst und Vertrauen in die Therapie gewinnt. In den meisten hämatologischen Zentren gibt es ein solches Angebot und die Patienten können individuell entscheiden, ob sie es wahrnehmen möchten. Bei Skepsis gegenüber einer psychoonkologischen Betreuung kann dies mit dem Arzt besprochen und gegebenenfalls ein „Probetermin“ vereinbart werden. Nach dem Probetermin kann die Entscheidung getroffen werden, ob die unterstützende Betreuung fortgesetzt werden soll oder nicht.

15 Das Leben geht weiter: Selbsthilfegruppen

Für viele Patienten und auch deren Angehörige ist das Gespräch mit anderen Betroffenen, die das gleiche Schicksal erlitten und überstanden haben, eine große Hilfe und zusätzliche Quelle von Zuversicht im Hinblick auf die Krankheitsbewältigung. Ratschläge zum Alltag rund um das Krankheitsgeschehen gibt es in diesbezüglich erfahrenen und kompetenten Selbsthilfegruppen. Auf der Website www.leukaemie-hilfe.de sind alle der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH e.V.) bekannten Selbsthilfegruppen für Blutkrebs Erkrankte im deutschsprachigen Raum gelistet.



16 Glossar

allogene Stammzelltransplantation

Übertragung der Blutstammzellen von einem Familien- oder Fremdsponder mit passenden Gewebe-merkmalen

Anämie

Blutarmut, Mangel an Hämoglobin, dem roten Blutfarbstoff

Antiemetika

Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen

Anthrazykline

Medikamentengruppe, welche das Zellwachstum hemmt (Zytostatika). Dazu zählen Daunorubicin und Idarubicin. Mitoxantron ist ein Anthrachinon und mit den Anthrazyklinen verwandt.

Apoptose

Natürlicher, programmierter Zelltod

autologe Stammzelltransplantation

Rückübertragung eigener Blutstammzellen nach Hochdosischemotherapie

Blasten

Vorläuferzellen der weißen Blutkörperchen; bei akuter Leukämie entsprechen die Blasten im Wesentlichen den Leukämiezellen

Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

Die BPDCN ist eine sehr seltene und meist aggressiv verlaufende hämatologische Neoplasie. Sie äußert sich initial häufig durch Hautbefall. Meistens kommt es bereits früh zu einer rasch voranschreitenden Ausbreitung mit Befall von Knochenmark, peripherem Blut und Lymphknoten.

CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine Krebsimmuntherapie, bei der die T-Zellen des Patienten entnommen und gentechnisch so verändert werden, dass sie nach Rückgabe in den Patienten Krebszellen erkennen und abtöten können.

CBF

Core Binding Factor; Proteinkomplex zur Regulation der normalen Blutbildung



CD33

Oberflächenstruktur auf myeloischen Zellen

Cytarabin

Zytostatikum, auch Ara-C genannt

Differenzialblutbild

Blutbild mit Zählung der verschiedenen Arten der Leukozyten unter dem Mikroskop

DNA

Erbmaterial; Desoxyribonukleinsäure

Durchflusszytometrie (FACS, Fluorescence-Activated Cell Sorting)

Messverfahren, bei dem die bezüglich ihrer Oberflächeneigenschaften markierten Zellen mit hoher Geschwindigkeit in einem Flüssigkeitsstrom an einem Laserstrahl vorbeifließen und dabei identifiziert und gezählt werden.

Echokardiografie

Ultraschall des Herzens

EKG

Elektrokardiogramm; Aufzeichnung der elektrischen Aktivität der Herzmuskelfasern

Enzym

Eiweißmolekül, welches Stoffwechselprozesse beschleunigt. Das Enzym wirkt dabei als Katalysator.

Erhaltungstherapie

Therapie zur Erhaltung des Behandlungserfolgs

Erythrozyten

Rote Blutkörperchen

Etoposid

Medikament, welches das Zellwachstum hemmt (Zytostatikum).

extramedulläre AML

Befall außerhalb des Knochenmarks, z.B. in der Haut

FAB-Klassifikation

French-American-British-Klassifikation

Familiäre Disposition

Erbte Veranlagung für eine Erkrankung; auch Keimbahnprädisposition genannt

Fertilität

Fruchtbarkeit



FLT3

Mutationen von FLT3 – z.B. FLT3-ITD oder FLT3-TKD – können zu einer Aktivierung des Enzyms Tyrosinkinase führen. Zusammen mit anderen Mutationen bewirken sie, dass die Zelle bösartig wird. ITD steht für „interne Tandemduplikation“. TKD steht für „Tyrosinkinase-Domäne“.

Fludarabin

Medikament, welches das Zellwachstum hemmt (Zytostatikum)

fluoreszierender Farbstoff

Farbstoffe, die Licht einer bestimmten Wellenlänge abstrahlen, wenn sie mit Laserlicht einer anderen Wellenlänge bestrahlt werden.

FUO, Fever of Unknown Origin

Fieber unbekannter Herkunft

G-CSF

Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor. G-CSF ist ein Wachstumsfaktor für Leukozyten (neutrophile Granulozyten), welcher nach einer Chemotherapie die Phase mit sehr niedrigen Leukozytenwerten verkürzt.

GnRH-Agonisten

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten unterdrücken die Funktion der Hirnanhangdrüse und der Eierstöcke

Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Empfänger-Krankheit; GvHD)

Reaktion des Immunsystems des Stammzellspenders gegen Gewebe des Empfängers

Graft-versus-Leukemia-Effekt (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt; GvL-Effekt)

Abtötung der Leukämiezellen durch das Immunsystem des Stammzellspenders

Granulozyten

Untergruppe der Leukozyten

haploident

halbidentisch; von einer haploidenten Stammzelltransplantation spricht man, wenn der Spender in den HLA-Merkmalen zu 50 % mit dem Empfänger übereinstimmt. Als Spender kommen hierbei Eltern, Kinder und Geschwister infrage.



HLA-Antigene

Humane Leukozyten-Antigene; sie werden vererbt und befinden sich auf den Oberflächen der Körperzellen

Hydroxyurea

Medikament, welches das Zellwachstum hemmt (Zytostatikum)

hypomethylierende Substanzen (HMA= hypomethylating agents)

Medikamente, welche das Zellwachstum hemmen und die Methylierung des Erbmaterials reduzieren bzw. verhindern. Hierzu zählen Azacitidin und Decitabin.

Idarubicin

Medikament, welches das Zellwachstum hemmt (Zytostatikum). Es zählt zu den Anthrazyklinen.

Immunsuppression

Unterdrückung des Immunsystems

Immuntherapie

alle Behandlungsansätze, die Bestandteile oder Mechanismen des Immunsystems nutzen, um bösartige Zellen zu bekämpfen

Induktionstherapie

intensive initiale Chemotherapie mit dem Ziel der Abtötung möglichst aller Leukämiezellen im Körper

Inhibitoren

Hemmstoffe

Inversion 16

Umkehrung des Genmaterials auf Chromosom 16; entspricht einer CFB::MYH11-Genfusion; Abkürzung inv(16)

kognitive Defizite

Einschränkungen bei Wahrnehmung, Konzentration und Denkvermögen

Komplementärmedizin

Breites Spektrum von Behandlungsansätzen, die definitionsgemäß ergänzend zur Schulmedizin eingesetzt werden.

Komplette Remission

Vollständiges Ansprechen auf die Therapie

Konjunktivitis

Bindehautentzündung



Konsolidierungstherapie

Therapie zur langfristigen Festigung des durch die Induktionstherapie erreichten Therapieerfolgs

Kortikosteroide (Cortison)

Von der Nebennierenrinde gebildete Hormone; Wirkstoffe sind u.a. Prednison/Prednisolon und Dexamethason

kurative Therapie

Therapie mit dem Ziel, die Krankheit langfristig zu heilen

Leukopenie

Mangel an Leukozyten

Leukozyten

weiße Blutzellen

Leukostase

Verringerung des Blutflusses durch sehr hohe Leukozytenzahlen, damit verbunden sind Organschäden durch den eingeschränkten Blutfluss in den kleinsten Blutgefäßen; es handelt sich um einen hämatologischen Notfall.

Liposom

Fettkörperchen, welches als Hülle für andere Moleküle, wie z.B. arzneiliche Wirkstoffe, dient.

Liquor

Nervenwasser

MDS

Myelodysplastische Neoplasien. Durch genetische Veränderungen in den Blut-Stammzellen werden fehlgestaltete (dysplastische) Blutzellen gebildet. Zu einem Übergang in eine AML kommt es bei ca. 20-25% der Patienten.

Metaanalyse

Analyse mehrerer Studien

Methylierung

Transfer von Methylgruppen (-CH₃) innerhalb einer chemischen Reaktion von einem Molekül auf ein anderes; eine vermehrte Methylierung kann das bösartige Zellwachstum fördern.

mHLA-Antigene, Minor-HLA-Antigene

Minor-HLA-Antigene (mHLA) sind Eiweißfragmente (Peptide), welche im Kontext von HLA-Molekülen auf der Zelloberfläche präsentiert werden und Immunreaktionen auslösen können.



Mitoxantron

Medikament, welches das Zellwachstum hemmt (Zytostatikum). Als Anthrachinon ist es mit den Anthrazyklinen verwandt.

molekularer Marker

eindeutig identifizierbare Veränderung im Erbmaterial der Zelle, die kennzeichnend für einen bestimmten Subtyp der Erkrankung ist.

Monoklonale Antikörper

Antikörper, die mittels Gentechnologie von einer Zell-Linie gebildet werden und sich gegen eine ganz bestimmte Zielstruktur richten.

Monozyten

Unterform der Leukozyten (weiße Blutkörperchen)

MRD, messbare Resterkrankung

Measurable Residual Disease; verbliebene Leukämiezellen nach einer Therapie

Mukositis

Entzündung von Schleimhäuten insbesondere im Mund, im Magen-Darm-Trakt und im Urogenitaltrakt

Mutation

Genveränderung. Mutationen, die nur im krebsartig veränderten Gewebe vorkommen, sind nicht erblich (somatische Mutation). Lediglich Mutationen, die in den Ei- und Samenzellen vorkommen, sind erblich (Keimbahnmutation).

Myeloische Zellen

Zu den myeloischen Zellen gehören Erythrozyten, Thrombozyten sowie die zu den Leukozyten zählenden Granulozyten und Monozyten.

Myelosarkom

Tumor aus unreifen Zellen der myeloischen Reihe außerhalb des Knochenmarks

Neoplasie

Neubildung

Neutropenie

Mangel an neutrophilen Granulozyten

NPM1-Mutation

Das Gen Nucleophosmin 1 (NPM1) ist bei etwa einem Drittel aller neu diagnostizierten AML-Patienten mutiert.



palliatives Therapieziel

Kontrolle der Erkrankung, ohne Heilung anzustreben

Persistenz

Fortbestehen der Erkrankung

Petechien

kleine, punktförmige Hauteinblutungen

Pneumonie

Lungenentzündung

prognostische Faktoren

Faktoren zur Vorhersage des wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlaufs

Protein

Eiweiß

Randomisierung

Zufallszuteilung zu verschiedenen Therapiearmen einer Studie

refraktär

nicht (ausreichend) auf die Behandlung ansprechend oder sehr früher Rückfall

Remission

Ansprechen auf die Behandlung. Ein wichtiges Therapieziel bei der AML ist das Erreichen einer vollständigen Remission (komplette Remission, CR).

Rezidiv

Krankheitsrückfall

Sekundärneoplasie

Zweitumor

Sepsis

Eine Sepsis, oft auch „Blutvergiftung“ genannt, ist eine Blutstrominfektion, die als lebensbedrohliche Komplikation bei verschiedenen Infektionskrankheiten auftreten kann.

supportive Therapie

Therapie, die nicht primär der Heilung einer Erkrankung dient, sondern den Heilungsprozess durch zusätzliche Behandlung unterstützt oder die Symptomatik abschwächt.

Therapie-assoziierte AML

Die Therapie-assoziierte AML entsteht als Folge einer vorangegangenen Chemo- oder Strahlentherapie. Sie wird mit t-AML abgekürzt.



Thrombozyten
Blutplättchen

Thrombozytopenie
Mangel an Thrombozyten

Translokation t(8;21)
Austausch von Chromosomenmaterial zwischen den Chromosomen 8 und 21 (entspricht einer RUNX1::RUNX1T1-Genfusion)

Translokation t(15;17)
Austausch von Chromosomenmaterial zwischen den Chromosomen 15 und 17 (entspricht einer PML::RARA-Genfusion)

Venetoclax
Arzneimittel zur Behandlung von Blutkrebs; erster Vertreter der Wirkstoffklasse der BCL2-Hemmer

Vorphasetherapie
Milde Chemotherapie zur Absenkung der Leukozytenzahl bei initial sehr hohen Leukozytenwerten (zytoreduktive Vorphase)

Zellmorphologie
Gestalt der Zellen unter dem Mikroskop

ZNS
Zentralnervensystem

Zytogenetik
genetische Untersuchung der Leukämiezellen auf Chromosomenveränderungen

Zytostatikum
die Zellteilung hemmender Wirkstoff, der die Vermehrung von sich schnell teilenden Zellen beeinträchtigt



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Unser Hauptanliegen ist es, Ihnen als Betroffenen oder Angehörigen zu helfen, die Erkrankung besser zu verstehen und zu bewältigen. Wir haben ein offenes Ohr für Ihre Sorgen und informieren z.B. über

- Erkrankungen: Diagnostik, Therapien
- Begleit- & Folge-Erkrankungen
- Nachsorge, Ernährung, Bewegung, Komplementärmedizin
- Sozialrechtliche Fragen zu Reha, Schwerbehinderung, Rente usw.
- Zweitmeinung
- Aktuelles aus der Forschung
- Studien
- Veranstaltungen
- Kontaktdaten von Studiengruppen, onkologischen Praxen, Reha-Kliniken, Beratungsstellen usw.

Wir unterstützen Sie dabei, sich mit Gleichbetroffenen auszutauschen und gegenseitig zu stärken durch

- unseren jährlichen bundesweiten DLH-Patientenkongress mit krankheitsspezifischen Workshops und Austauschrunden (Kontaktbörsen)
- Regionale DLH-Patiententage
- Vermittlung einer passenden Selbsthilfegruppe
- Vermittlung individueller Kontakte

Wir vertreten Ihre Interessen gegenüber der Politik, Krankenkassen, medizinischen Organisationen und anderen Institutionen. Wir arbeiten in Gremien mit, z.B. bei der Zusatznutzenbewertung von Arzneimitteln



und bei der Erstellung wissenschaftlicher Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Blutkrebserkrankungen.

Darüber hinaus wirken wir u.a. mit bei:

- Begutachtung von Studienanträgen
- Patientenvertretung im Rahmen wissenschaftlicher Studien
- bestimmten gesundheitspolitischen Gesetzgebungsverfahren

Wir stehen unter der Schirmherrschaft der Deutschen Krebshilfe, die uns großzügig finanziell und ideell unterstützt. Weitere Informationen unter www.leukaemie-hilfe.de.



Das Team des INFONETZ KREBS steht Krebsbetroffenen in allen Phasen der Erkrankung beratend zur Seite. Erfahrene Mitarbeiter beantworten persönliche Fragen nach dem aktuellen Stand von Medizin und Wissenschaft in einer einfachen und auch für Laien verständlichen Sprache. Sie vermitteln

themenbezogene Anlaufstellen und stellen nach einem Beratungsgespräch individuell passende Informationsmaterialien zusammen. So unterstützen sie Krebskranke dabei, ihren weiteren Weg gut informiert und selbstbestimmt gehen zu können.

Kontakt:

Deutsche Krebshilfe
INFONETZ KREBS
Buschstr. 32
53113 Bonn

Tel.: 0800 80708877 (kostenfrei)
Mail: krebshilfe@infonetz-krebs.de



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe