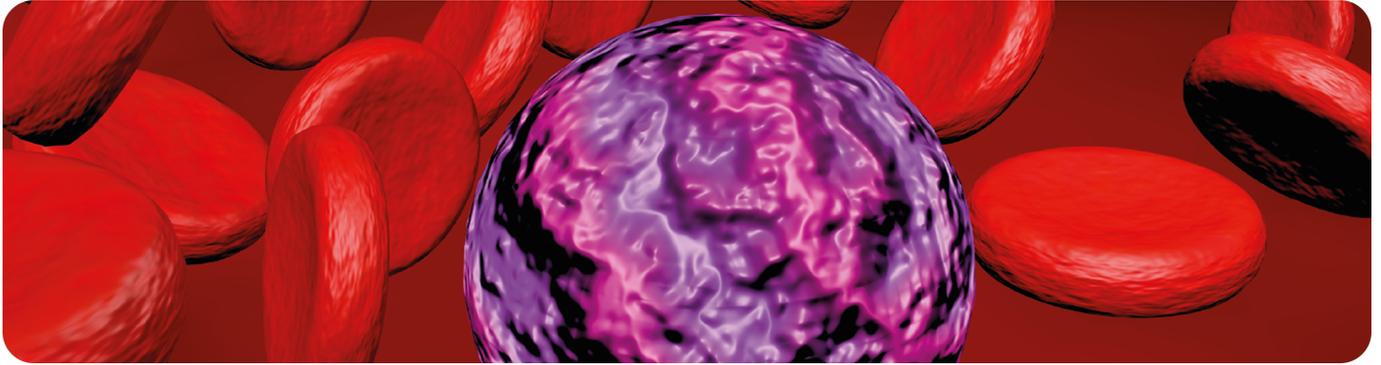


Akute myeloidische Leukämie (AML)
Image



Akute myeloidische Leukämie (AML)

1. Pathophysiologie und Ursache

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist die häufigste akute Leukämie bei Erwachsenen. Bei den meisten Patienten tritt sie *de novo* auf. Darüber hinaus kann eine AML bei Patienten mit einer zugrundeliegenden hämatologischen Erkrankung oder infolge einer vorangegangenen Therapie (z. B. Strahlentherapie) entstehen. Unabhängig von der Ätiologie, umfasst die Pathogenese eine abnormale Proliferation und Differenzierung einer klonalen Population der myeloischen Stammzellen.¹ Diese vermehren sich unkontrolliert, ohne dass sie sich zu reifen funktionstüchtigen Blutzellen entwickeln können. Diese unreifen Zellen bezeichnet man als myeloische Blasten.²

Bei mehr als 97% der Fälle werden genetische Mutationen vorgefunden.¹ Eine genetische Klassifikation ist essenziell, um die klinischen Entscheidungen zu lenken und die Prognose vorherzusagen.³

2. Epidemiologie

Die Inzidenz von AML ist altersabhängig und steigt bei Patienten ≥ 60 Jahre deutlich an. Die zunehmende Überalterung der europäischen Population könnte dazu beigetragen haben, dass zwischen 1976 und 2013 in Europa ein Anstieg von 3,48 auf 5,06 AML-Patienten pro 100'000 Einwohner zu verzeichnen war. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 70 Jahren.³

3. Symptome

AML-assoziierte Symptome sind einerseits auf den Mangel an funktionsfähigen Blutzellen, andererseits auf die Ausschwemmung von Blasten in Organe/andere Lokalisationen zurückzuführen. Bei manchen Patienten wird die AML im Zuge einer Routine-Blutuntersuchung diagnostiziert.²

Sehr häufige Symptome: Anämie und dadurch bedingte Blässe, Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit; Fieber; erhöhte Infektanfälligkeit aufgrund einer Leukopenie; Vergrößerung von Leber und/oder Milz, Leukozytose.²

Häufige Symptome: Thrombopenie und infolgedessen Petechien, Hämatome, prolongierte Blutungen; Lymphknotenschwellungen im Bereich von Hals, Achselhöhlen, Leisten; Knochen- und Gelenkschmerzen aufgrund einer Ausbreitung der Blasten in die Knochen.²

Seltene Symptome: Befall von Gehirn, Rückenmark oder Hirnhaut mit entsprechenden neurologischen Veränderungen; Einlagerungen von Blasten in Haut oder Knochenmark; Atemnot.²

4. Diagnostik

Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine AML vorliegt, müssen rasch zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen durchgeführt werden, um eine Risikostratifizierung vorzunehmen und eine Therapieentscheidung treffen zu können. Eine AML ist als Vorliegen an $\geq 20\%$ myeloischen Blasten von 500 Knochenmarkzellen definiert.³ Basierend auf dem Mutationsstatus und dem Karyotyp hat die ELN (European Leukemia Network) drei Risikogruppen definiert: günstiges, intermediäres und ungünstiges Risiko (Tabelle 1).^{3,4} Eine akkurate Risikostratifizierung hat nicht nur prognostischen Wert bezüglich Rückfallrisiko, sondern ist auch entscheidend und richtungsweisend für die Wahl des optimalen Therapieansatzes nach Erreichen einer Remission und für die Indikationen für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHCT) in der ersten CR (CR1).³ Die Testung auf Mutationen im FLT3-Gen (ITD oder TKD [Tyrosinkinasedomäne])

sollte unverzüglich erfolgen, um bei Nachweis rechtzeitig die Therapie mit einem FLT3-Inhibitor zu initiieren.³

Tabelle 1: 2017 ELN-Risikostratifizierung anhand der Genetik.⁴ * Der prognostische Effekt eines Markers ist therapieabhängig und kann sich durch neue Therapien ändern

Risikokategorie*	Genetische Anomalie
Günstig	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig} Biallelisches mutiertes <i>CEBPA</i>
Intermediär	mutiertes <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch} Wildtyp <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig} (ohne genetische Läsionen mit ungünstigem Risiko) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> Zytogenetische Anomalien, die nicht als günstig oder ungünstig klassifiziert sind
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) komplexer Karyotyp; monosomaler Karyotyp Wildtyp <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch} Mutiertiertes <i>RUNX1</i> Mutiertertes <i>ASXL1</i> Mutiertertes <i>TP53</i>

Gruppe mit günstigem Risiko

Diese Risikogruppe umfasst alle Patienten, für die ein niedriges Rezidivrisiko vorhergesagt wird, wenn sie mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt werden. In diese Risikogruppe fallen Patienten mit einer *NPM1*-Mutation (*NPM1*^{mut}), ohne *FLT3-ITD* oder mit *FLT3-ITD* (Internal Tandem-Duplikation) und einer Allelratio (AR) <0,5; t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1-RUNX1T1*, inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB-MYH11*, oder einem doppelt mutierten *CEBPA*-Gen.³

Gruppe mit intermediärem Risiko

Diese Risikogruppe umfasst Patienten mit molekularen oder zytogenetischen Anomalien, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft werden können und jene mit einer *NPM1*^{mut} und einer hohen AR von *FLT3*.³

Gruppe mit ungünstigem Risiko

Diese Risikogruppe umfasst Patienten mit einer komplexen Zytogenetik und anderen genetischen Aberrationen, die mit einem ungünstigen Risiko assoziiert sind (wie eine $RUNX1^{mut}$ oder $ASXL1^{mut}$).^{3,4}

Alle Patienten, bei denen nach zwei Zyklen Induktionstherapie keine komplette Remission (CR) erzielt wird, sollten unabhängig von der Genetik/Zytogenetik ebenfalls der Gruppe mit ungünstigem Risiko zugeteilt werden.

5. Behandlung

5.1. Erstlinientherapie

Bei der Therapiewahl einer neu diagnostizierten AML sollte der Fokus auf die Fitness des Patienten gelegt werden in dem Sinn, ob er für eine Standardinduktions- und Konsolidierungstherapie (-CTx) geeignet ist. Präexistierende Herz-, Nieren-, Lungen- oder Lebererkrankungen, eine psychische Erkrankung, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performancestatus ≥ 3 sowie ein Alter ≥ 75 Jahre sollten bei der Entscheidung über eine Nicht-Eignung für eine intensive Induktions- und Konsolidierungs-CTx mit einbezogen werden. Mit Hilfe des HCT-specific CI (Comorbidity Index) können Aussagen über die therapieassoziierte Mortalität unter der Induktions-CTx und auch hinsichtlich des Transplant-Outcomes getroffen werden.³

Basierend auf den Eignungskriterien und der Patientenpräferenz müssen alle AML-Patienten entweder einer Standardinduktions- und Konsolidierungs-CTx oder einer nicht-intensiven Therapie zugeführt werden.³ Für Patienten, bei denen eine FLT3-ITD oder FLT3-TKD nachgewiesen wird, ist ein oraler FLT3-Inhibitor zugelassen. Dieser wird an den Tagen 8 bis 21 zur Induktions- und Konsolidierungs-CTx zusätzlich und danach für weitere 12 Monate als Erhaltungsmonotherapie eingenommen.⁵

Patienten mit $\geq 5\%$ Blasten nach dem ersten Induktion- (Blastenpersistenz) sollten einen zweiten Induktionszyklus erhalten. Sobald diese Patienten nach ein bis zwei Induktionszyklen eine CR oder CRi (CR mit inkompletter hämatologischer Remission) erreicht haben, sollte die Konsolidierungstherapie eingeleitet werden. Patienten, bei denen nach zwei Zyklen Induktions-CTx keine CR/CRi erreicht wird, werden als primär refraktär definiert.³

Patienten, die sich nach der Induktions-CTx in CR befinden, sollten einer Konsolidierungstherapie mit einer CTx, einer autologen HCT (autoHCT) oder einer alloHCT zugeführt werden.³

AlloHCT

AML ist nach wie vor die häufigste Indikation für eine AlloHCT. Zu den Schlüsselüberlegungen für die Durchführung einer AlloHCT zählen die Fitness des Patienten und die Verfügbarkeit eines Spenders. In der CR1 ist eine AlloHCT bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko sowie einem Alter ≤ 75 Jahre indiziert. Das Ziel einer Konsolidierung vor der alloHCT ist, eine Eradiktion der Erkrankung und einen GvL(Graft-versus-Leukemia)-Effekt mit einer minimalen nicht-rezidivbezogenen Mortalität sowie einem niedrigen Rezidivrisiko zu erzielen. Die gegenwärtig verfügbaren myeloablativen Konditionierungsschemata kommen mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung zum Einsatz.³

5.2. Primär refraktäre und rezidierte AML-Patienten

Ungefähr 10-20% der jüngeren und 50% der älteren Patienten erreichen nach mindestens zwei Zyklen Induktions-CTx keine CR und 50-70% der Patienten, bei denen eine CR erzielt wird, rezidivieren. Die Prognose dieser beiden Patientenkollektive ist schlecht und die Behandlung stellt eine Herausforderung dar. Primär sollte bei diesen Patienten ihre Eignung für eine intensive CTx bzw. eine alloHCT in Betracht gezogen werden, da die alloHCT die effektivste Therapieform darstellt und bei 20-30% der Patienten mit einem Langzeitüberleben nach der Salvage-CTx einhergeht. Grundsätzlich sind die Outcomes

dieser Patienten jedoch schlecht.³

5.3. Primär refraktäre und rezidierte AML-Patienten, die für eine Standard-CTx nicht geeignet sind

Die therapeutischen Optionen bei unfitten AML-Patienten zielen darauf ab, die Krankheitsprogression zu kontrollieren und die behandlungsbezogene Mortalität zu minimieren.³

Referenzen

1. De Kouchkovsky I *et al.* 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J.* 2016; 6(7): e441.
2. Brandts C *et al.* Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. *Universitätsklinikum Frankfurt.* April 2017.
3. Heuser M *et al.* Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology. Elsevier;* 2020; 31(6): 697–712.
4. Döhner H *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017; 129(4): 424–47.

5. Rydapt® (Midostaurin). Arzneimittelinformation. Swissmedic Juli 2018. [Aufgerufen Dezember 2020]. Verfügbar unter: www.swissmedicinfo.ch.

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ch-de/therapiegebiete/haematologie/indikationen/akute-myeloidische-leukaemie-aml>