

Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie

Jana M. Ellegast, Bernhard Gerber und Markus G. Manz

UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Hämatologie

Quintessenz

- Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine sehr heterogene Gruppe von seltenen Erkrankungen mit höchster Inzidenz im fortgeschrittenen Alter.
- Eine elaborierte Diagnostik einschliesslich zytogenetischer Analytik sollte bei jedem nicht moribunden Patienten durchgeführt werden, da diese Informationen essentiell sind für die Diagnose und eine adäquate Therapieentscheidung.
- Auch beim älteren Patienten sollte in der Regel der Anspruch einer krankheitsspezifischen Behandlung bestehen, da eine alleinige unterstützende resp. symptomatische Therapie mit schlechterer Lebensqualität, gleicher Spitalzeit und früherem Tod verbunden ist.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine seltene Erkrankung. Insgesamt erkranken in der westlichen Welt 2–3 Patienten pro 100 000 Einwohner, jedoch mit deutlicher Zunahme auf 15–25 pro 100 000 in der wachsenden Altersgruppe der 72- bis 85-Jährigen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren, etwa zwei Drittel aller AML-Patienten sind älter als 65 Jahre. Bei ca. einem Drittel aller Patienten, wiederum insbesondere den älteren, geht der Diagnose eine andere hämatologische oder behandelte onkologische Erkrankung voraus. In Schweden, das bezüglich Einwohnerzahl und medizinischer Versorgung der Schweiz vergleichbar ist, sind 0,2% aller Hospitalisierungen und 0,6% aller stationären Spitalkosten mit der Diagnose AML verknüpft [1].

Die historische Bezeichnung AML stammt von dem verbindenden Element des akuten Auftretens (mitten aus dem Leben) und der in den meisten Fällen gegebenen eindrücklichen Vermehrung weisser/myeloischer Vorläuferzellen im peripheren Blut. Mit zunehmender Subklassifizierung auf Protein-, zytogenetischer und molekularer Ebene erkennen wir heute, dass es sich um eine komplexe Vielzahl von Sub-Erkrankungen handelt mit grossen Unterschieden bezüglich Pathophysiologie, Therapieansprechen und Heilungsraten [2]. Dieser Komplexität versucht die WHO-Klassifikation durch regelmässige Revision gerecht zu werden (Tab. 1 [↩]) [3].



Markus G. Manz

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Diagnose

Die initiale Symptomatik ist vielgestaltig, jedoch in der Regel durch die alleinige oder kombinierte Defizienz

der drei zellulären Elemente des Bluts geprägt: Belastungsschwäche und Müdigkeit durch Anämie, Infektion als Folge der funktionellen Leukopenie und Petechien resp. Blutungen wegen der Thrombozytopenie. In der klinischen Untersuchung findet sich bei der AML gehäuft eine mässige Spleno-, manchmal auch Hepatomegalie; Lymphknotenvergrösserungen auf dem Boden einer AML-Infiltration sind im Gegensatz zur akuten lymphatischen Leukämie (ALL) selten. Gingiva- oder kutane Infiltrationen sind vor allem bei monozytären Subgruppen charakteristisch, jedoch insgesamt selten. Die Zuweisung zum Hämatologen erfolgt meist, wenn die Blutbildkontrolle eine Leukozytose bzw. Zytopenien zeigt. Die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML) nach WHO 2008 erfordert mindestens 20% myeloische Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark oder den Nachweis krankheitsdefinierender zytogenetischer Veränderungen, zum Beispiel $t(15;17)$; $t(8;21)$; $inv(16)$; $t(16;16)$. Eine komplette Diagnostik umfasst ein mikroskopisches Differentialblutbild, Knochenmarkzytologie und präferentiell auch -histologie, eine Immunphänotypisierung zur schnellen Einordnung der Linienzugehörigkeit (AML versus ALL) und Analyse aberranter (d.h. nicht der physiologischen Differenzierung entsprechender) Marker, die sich zur Nachverfolgung eignen, sowie Zyto- und Molekulargenetik zur Subklassenzuordnung inklusive prognostischer Einstufung (Abb. 1 [📷]). Zudem sind bereits bei klinischem Verdacht ein Gerinnungsstatus (lebensbedrohliche dissimilierte intravasale Gerinnungsaktivierung [DIC], insbesondere bei akuter Promyelozytenleukämie [APL]) sowie die Überprüfung der Nierenfunktion notwendig. Je nach Patient und Therapie muss die Diagnostik etwaigen Studienanforderungen angepasst werden.

Prognostische Faktoren

Da die AML häufig eine medizinische und immer eine persönliche Notfallsituation darstellt, die relativ rasches und folgenreiches Handeln erfordert, ist eine exakte und frühzeitige Einordnung der Prognose essentiell, insbesondere bei älteren Patienten, bei denen sich, eher als bei jüngeren Patienten, die Frage nach einer kurativen versus eine primär palliative Therapie stellt. Prinzipiell unterscheidet man Risikofaktoren, die den allgemeinen Gesundheitszustand betreffen, und krankheitsassoziierte Risikofaktoren. Zu Ersteren gehören primär Komorbiditäten; hier eignen sich zur Beurteilung Scores wie der WHO/ECOG/Zubrod-Perfor-

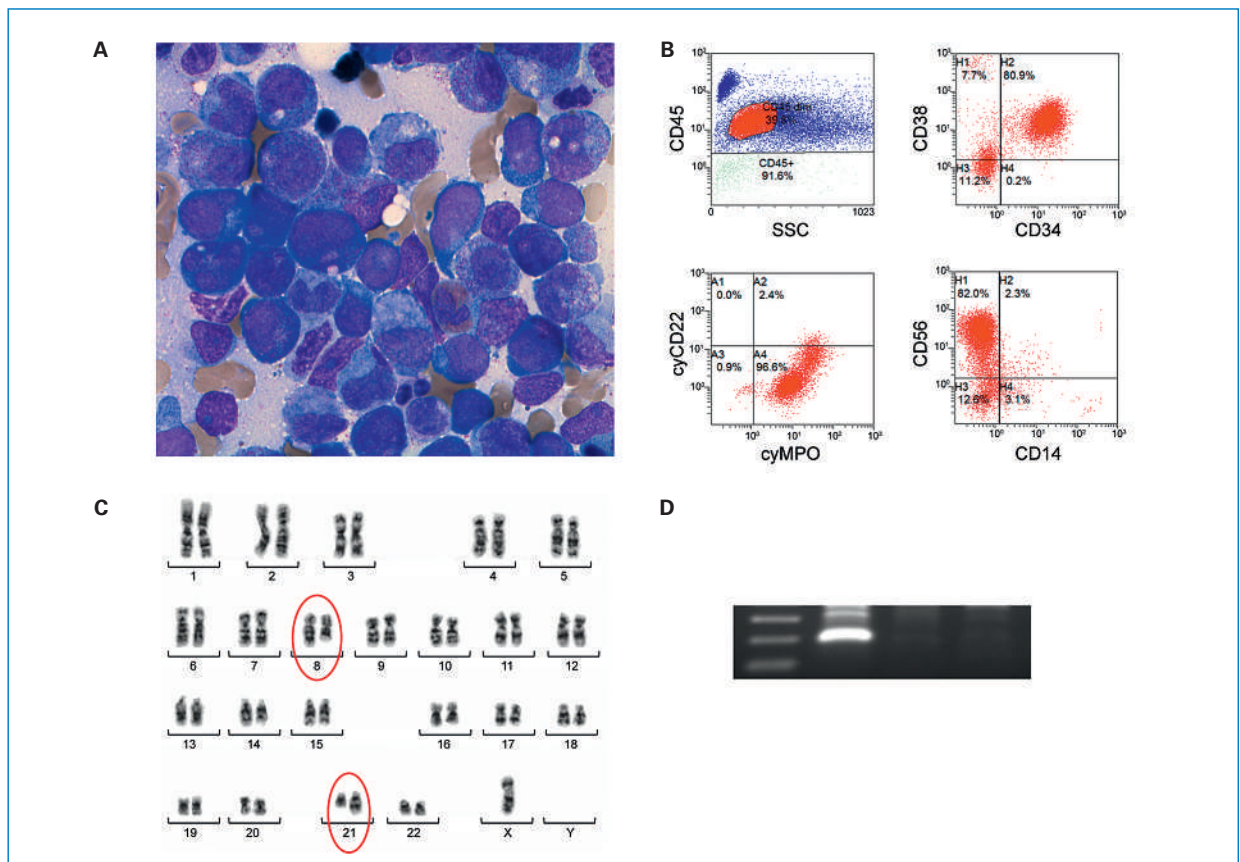


Abbildung 1

Repräsentative Resultate der Zytologie (A), Immunphänotypisierung (B), Zytogenetik (C) und Molekularbiologie eines Patienten mit AML mit rekurrenter genetischer Veränderung – t(8;21)(q22;q22), RUNX1–RUNX1T1 (WHO 2008).

A: Myeloblasten mit ovoidem bis gelapptem Kern, teilweise auffällig dichter eosinophiler zytoplasmatischer Granulation und oft prominenter perinukleärer Aufhellung.

B: Im Blastengate der CD45-positiven Zellen knapp 40% der Zellen. Expression von CD34, CD38, des myeloischen Markers cyMPO sowie aberrant CD56.

C: Karyogramm bei t(8;21)(q22;q22): Verkleinerung des Chromosoms 8 durch Translokation auf das in Folge vergrößerte Chromosom 21; typische Nullisomie y.

D: Qualitative Multiplex-PCR HemaVision® mit Nachweis RUNX1–RUNX1T1 (zweite Bande von links, bei etwa 200 bp).

mance-Status, der Karnowsky-Index und der Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCTCI) [4]. Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands ist insbesondere im Hinblick auf die therapieassoziierten Risiken von Bedeutung.

Zu den AML-assoziierten Prognosefaktoren zählen Leukozytenzahl (hochzellig, also >100 G/l, gilt als ungünstig), der Übergang aus einem myelodysplastischen Syndrom (MDS), vorgängige Chemo- oder Strahlentherapie, also formal eine therapieassoziierte Erkrankung, und genetische Veränderungen der Leukämie bei Diagnose. Der Leukämiezell-Karyotyp ist der stärkste prognostische Marker bezüglich Ansprechen auf die Induktionschemotherapie und Überleben [5, 6]. Bei Patienten mit normalem Leukämiezell-Karyotyp spielen molekulargenetische Prädiktoren eine entscheidende Rolle zur Risikobewertung. Die AML-assoziierten Prognosefaktoren eignen sich zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf (intensive) Chemotherapie, insbesondere der Wahrscheinlichkeit, eine komplette Remission (CR) zu erreichen; diese ist Voraussetzung für eine langfristige, das heisst 5-Jahres-Krankheitsfreiheit und damit häufig die Heilung.

Tabelle 2 [↩](#) zeigt die Risikostratifizierung und die entsprechende Wahrscheinlichkeit, unter intensiver Therapie eine CR zu erreichen, gemäss HOVON/SAKK-102-Protokoll für 18- bis 65-jährige Patienten mit AML. Die Heterogenität der Erkrankung spiegelt sich eindrücklich im medianen 5-Jahres-Überleben innerhalb der verschiedenen Patientengruppe wider: Die Überlebensrate beträgt beispielsweise in der Gruppe mit günstigem Risikoprofil (GR) >60%, in der Gruppe mit sehr ungünstigem Risikoprofil (VPR) <10%.

Tabelle 3 [↩](#) rekapituliert die wichtigsten Schritte bei der Erstdiagnose einer AML.

Therapie

Die initiale Therapieentscheidung stellt Patient, Angehörige und Ärzte vor eine erhebliche Herausforderung. Je nach AML-Subgruppe, Alter und Komorbiditäten lassen sich durch intensive Therapie komplette Remissionen zwischen 20 und 94% und 5-Jahres-Überlebensraten von 5 bis 68% erzielen (bezieht sich nicht auf APL, hier liegen die Remissionsraten bei nahe 100%

Tabelle 1

Derzeit gültige WHO-Klassifikation von 2008 (adaptiert nach [3]).

<i>Akute myeloische Leukämie (AML) mit rekurrenten genetischen Veränderungen</i>
AML mit t(8;21)(q22;q22), RUNX1–RUNX1T1
AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22), CBFβ-MYH11
Akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12), PML-RARA
AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3–MLL
AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1–EVI1
AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15–MKL1
AML mit mutiertem NPM1 (provisorische Entität)
AML mit mutiertem CEBPA (provisorische Entität)
<i>AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen</i>
<i>Therapie-assoziierte AML</i>
<i>AML, nicht anders spezifiziert (NOS)</i>
AML mit minimaler Differenzierung
AML ohne Ausreifung
AML mit Ausreifung
Akute myelomonozytäre Leukämie
Akute monoblastische/akute monozytäre Leukämie
Akute erythroide Leukämie (erythroid/myeloische und rein erythroleukämische Varianten)
Akute megakaryoblastische Leukämie
Akute basophile Leukämie
Akute Panmyelose mit Myelofibrose
<i>Myelogenes Sarkom</i>
<i>Down-Syndrom-assoziierte myeloische Proliferation</i>
<i>Blastische plasmazytoide dentritische Zell-Neoplasie</i>

und das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei >90%). Demgegenüber stehen bei intensiver Therapie die therapie-assoziierte Morbidität und Mortalität (treatment-related mortality, TRM). Beide zeigen eine ebenso breite Spanne. Die TRM liegt bei jüngeren Patienten (<60 Jahre) ohne Komorbiditäten unter 10%, nimmt jedoch bei älteren Patienten mit Komorbiditäten deutlich zu. Dies impliziert, dass bei den jüngeren Patienten <65 Jahre ohne wesentliche Komorbiditäten in der Regel eine intensive Therapie mit kurativer Zielsetzung durchgeführt wird, während bei älteren Patienten der Nutzen sehr sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden muss und eventuell eine primär palliative Therapie angestrebt werden kann. Ein primärer Best-supportive-care-Ansatz ist unabhängig von Alter und Komorbiditäten, bei AML hingegen nicht zu empfehlen, da dieser Ansatz mit höchster Morbidität und Frühmortalität verbunden ist [7]. Die wesentlichen Fortschritte in den letzten zwei Jahrzehnten betreffen die genetisch-molekulare Sub-Klassifizierung der Erkrankung. Diese macht es möglich, die Prognose besser einzuordnen und damit intensivere (einschliesslich allogener Blutstammzelltransplantation) oder weniger intensive Therapien zu wählen. Im Gegensatz dazu konnten bei den Therapien selbst (mit Ausnahme der APL) nur kleinere Fortschritte erzielt werden [8].

Studien

Grundsätzlich ist bei seltenen hämato-onkologischen Erkrankungen wie der AML immer eine Behandlung im Rahmen von Studien am Therapiezentrum zu prüfen; bei Eignung des Patienten ist eine Behandlung im Rahmen einer Studie die erste Wahl. Die Leukämie-Projektgruppe der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) und die niederländische HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) kooperieren seit vielen Jahren erfolgreich bei Studien zur Optimierung der AML-Therapie, und die meisten schweizerischen hämato-onkologischen Zentren partizipieren aktiv an den AML-Studien für jüngere (≤65 Jahren) und ältere (>65 Jahre) Patienten. Die aktuellen Studien sind unter <http://sakk.ch/de/download/107> und <http://www.hovon.nl/trials/trials-by-type/aml.html> einsehbar. Bezüglich der Therapie der akuten Promyelozytenleukämie, auf die an dieser Stelle nicht ausführlich eingegangen wird, besteht eine entsprechende Kollaboration mit der französischen und belgischen APL-Gruppe.

Zeit bis zur Therapieeinleitung

Bei aktivierter Gerinnung oder Leukostasesymptomatik hochzelliger Leukämien ist eine umgehende, das heisst möglicherweise notfallmässige, Therapieeinleitung zwingend. In allen anderen, klinisch stabilen Situationen sollte auf dem Boden der Diagnostik und in Abstimmung mit den Bedürfnissen des Patienten die individuelle Behandlung nach ausführlicher Erörterung der Situation gewählt werden. Bei jüngeren Patienten ist eine möglichst zeitnahe Therapie anzustreben, da sich bei Verzögerung ab dem fünften Tag die Rate der kompletten Remissionen und das Gesamtüberleben signifikant verschlechtern. Bei älteren Patienten (hier über 60 Jahre) scheint die Zeit bis zum Therapiebeginn weniger entscheidend [9]. Ein Therapieaufschub beispielsweise wegen bestehender Infektionen ist (abgesehen von der Stabilisierung der Akutsituation) meist nicht gerechtfertigt.

Intensive versus palliative Therapie

In einem ersten Schritt muss festgelegt werden, ob sich ein Patient für eine intensive Chemotherapie mit Remissionszielsetzung und damit kurativem oder zumindest deutlich lebensverlängerndem Potential qualifiziert. Während jüngere Patienten in der Regel intensiv behandelt werden können, ist dies bei älteren Patienten eine Herausforderung – gleichzeitig sind die älteren Patienten wegen der Biologie der Erkrankung und der epidemiologischen Entwicklung die Patientengruppe mit der relativ höchsten Inzidenz.

Die Grundlagen für eine evidenzbasierte Entscheidung sind in der höheren Altersgruppe aus Mangel an grossen randomisierten Studien spärlich. Darüber hinaus sind relevante Komorbiditäten häufig ein Studien-Ausschlusskriterium, so dass die Ergebnisse tendenziell wahrscheinlich eine Überbewertung des Nutzens gegenüber den Risiken zeigen. Nichtsdestotrotz zeigten Löwenberg et al. bereits 1998 in einem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 72 Jahren, dass Patienten durch eine intensive Therapie häufiger eine

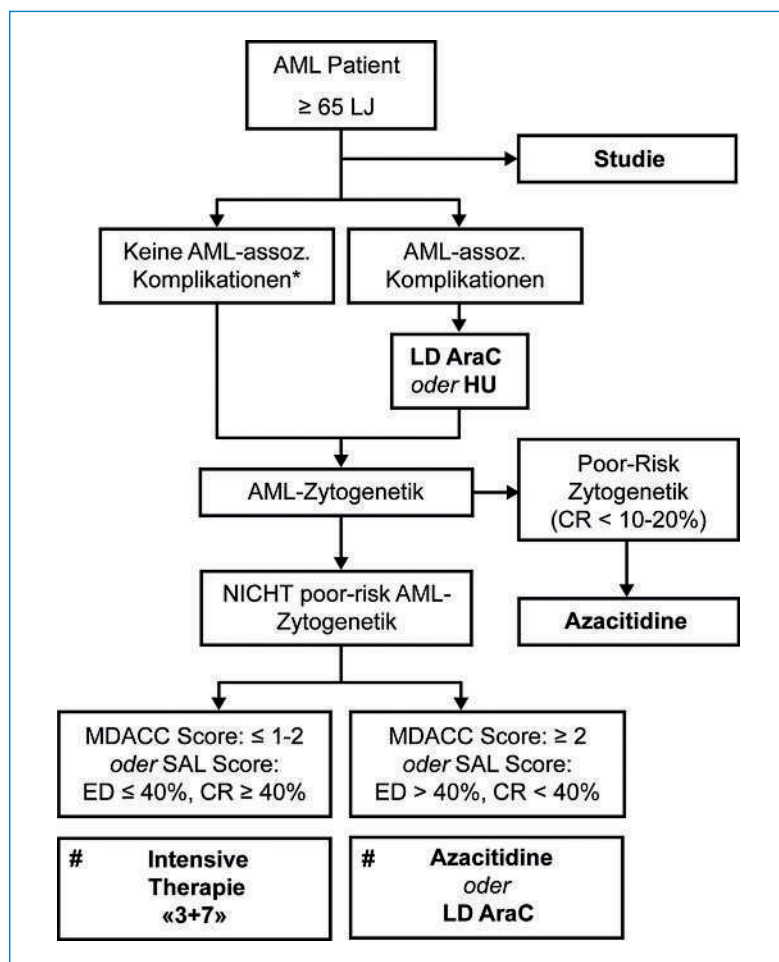


Abbildung 2

Therapiealgorithmus bei älteren Patienten mit AML.

* Therapieverzögerung um ca. eine Woche vertretbar.

Entscheidung immer entsprechend intensiver Aufklärung/Diskussion mit Patienten.

LD AraC = low-dose AraC; HU = Hydroxyurea.

MDACC Score [39]. SAL Score [40].

komplette Remission erreichen und länger leben als unter Supportivmassnahmen bei gleicher Mortalitätsrate in der Frühtherapie sowie gleicher Hospitalisationsrate [10]. Aufschlussreicher, da nicht mit Studien-Selektionsbias belegt, sind die Daten des schwedischen Leukämierregisters, das ein Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 71 Jahren umfasst und 98% der AML-Patienten einschliesst. In einem Vergleich der geographischen Regionen konnte belegt werden, dass bei Patienten bis zum 80. Lebensjahr durch intensive Chemotherapie im Gegensatz zur niedrig dosierten Therapie oder Best-supportive-Care ein früher Tod (30-Tages-Mortalität ab Diagnose) seltener und das Gesamtüberleben besser waren; dabei hatten die Patienten, die eine komplette Remission erreichten, zusätzlich eine höhere Lebensqualität, etwa durch weniger Hospitalisationen [1, 7, 11]. Interessanterweise konnte alleine durch das Veröffentlichen dieser Daten sowie durch die darauffolgende Etablierung von nationalen Leitlinien in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen eine Verbesserung des 2-Jahres-Überlebens von 13 auf 18% erreicht werden – eine Verbesserung, die bei der Einführung eines neuen Medikaments sicherlich zu einer Verkündung eines «Pa-

radigmenwechsels» geführt hätte [1]. Die schwedischen Leukämierregisterdaten wurden erst kürzlich durch Daten des «Surveillance, Epidemiology, and End Results»-(SEER-)Programms der USA bestätigt: Die Therapie der AML beim älteren Patienten bis 80 Jahre führt zur Lebensverlängerung [41].

Da die Ansprechrate stark von der Zytogenetik abhängt [12–14] und der zeitliche Druck zur Therapieeinleitung beim stabilen älteren Patienten wie erwähnt nicht so hoch ist, ist es in dieser Situation sinnvoll, die Zytogenetik zum Entscheid für oder gegen eine intensive Induktion abzuwarten. Abbildung 2 zeigt eine Leitlinie zur Therapieentscheidung beim älteren Patienten, die wir am UniversitätsSpital Zürich umsetzen, immer unter Berücksichtigung der Situation des individuellen Patienten.

Die intensive Induktionstherapie erfolgt auf der Basis des Goldstandards, dem 3+7-Schema (drei Tage Antracyclin überlappend mit sieben Tagen AraC). Ziel der Induktionstherapie ist eine komplette morphologische Remission, also eine Reduktion der Blasten auf <5% in der konventionellen Knochenmarkzytologie bei gleichzeitig regenerierten peripheren Blutwerten (Thrombozyten >100 G/l, neutrophile Granulozyten >1,0 G/l). Während des Induktionszyklus ist die erste Knochenmarkkontrolle am Tag 7–10 nach Therapieende ein entscheidender Meilenstein, an dem morphologische Leukämiefreiheit (d.h. Blastenzahlen <5%) erreicht werden sollte. Gelingt dies nicht, so ist die Prognose unabhängig von anderen genetischen Markern schlecht. Beim jungen und fitten Patienten wird dann in der Regel ohne Verzögerung eine Re-Induktion angeschlossen, beim älteren Patienten muss dies erneut kritisch evaluiert werden, und es kann allenfalls eine Rest-Regeneration der gesunden Hämatopoese abgewartet werden, um dann die weitere Strategie festzulegen.


Sollte man nach initialer Evaluation zur Entscheidung kommen, dass ein Patient nicht intensiv behandelt werden kann, steht ausserhalb von Studien als Standardtherapie niedrig dosiertes subkutan AraC (in randomisierter Studie besseres Gesamtüberleben als mit Hydroxyurea [15]) oder als neuere Substanz 5-Azacitidine zur Verfügung.

Postremissionsmanagement und Nachsorge

Die Optionen der Postremissionstherapie oder Konsolidierungstherapie – also die Behandlung, nachdem die Erkrankung morphologisch im Knochenmark nicht mehr nachweisbar ist – erstrecken sich von keiner weiteren Therapie, weiterer intensiver Chemotherapie, allogener Blutstammzelltransplantation bis hin zu experimentellen Ansätzen. Auch hier sollte wenn möglich die Behandlung in Studienprotokollen fortgesetzt werden. Immer gilt, dass auch in diesem Stadium die Behandlung der Prognose und dem biologischen Alter angepasst sein sollte.

Junge Patienten mit günstigem Risikoprofil, also zum Beispiel normalem Karyotyp und einer isolierten NPM1-Mutation, können nach der Induktion mit konsolidierender Chemotherapie behandelt werden. Der interna-

tional gängige Standard besteht aus mehreren Zyklen hochdosiertem AraC [16]. In der aktuell in der Schweiz rekrutierenden HOVON/SAKK-102-Studie ist ein zweiter Induktionschemotherapiezyklus mit Amsacrin und intermediär dosiertem Cytarabin sowie ein dritter, konsolidierender Chemotherapiezyklus mit Mitoxanton und Etoposid bzw. eine Therapieintensivierung mit anschliessender autologer Blutstammzelltransplantation vorgesehen. Patienten mit gutem Risikoprofil qualifizieren sich initial nicht für eine allogene Stammzelltransplantation. Bei jungen Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sollte aber primär eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation angestrebt werden, hier konnte ein klarer Überlebensvorteil im Vergleich zur konservativen Konsolidierung gezeigt werden [17]. Auch bei intermediärer Risikokonstellation werden aufgrund unbefriedigender Heilungsraten (<50% mit konventioneller Chemotherapie) von vielen Studiengruppen zunehmend Konzepte mit allogener Blutstammzelltransplantation favorisiert.

Abbildung 3  zeigt eine Graphik der üblichen AML-Therapie mit kurativem Ansatz in der Schweiz in Analogie der aktuell laufenden HOVON/SAKK-102-Studie für Patienten ≤65 Lebensjahre.

Zur Konsolidierung bei älteren Patienten gibt es diskrepante Daten aus verschiedenen Studien, die unterschiedliche Intensitäten der Erhaltungstherapie geprüft haben [18–20], so dass es schwierig ist, hier eine klare evidenzbasierte Empfehlung zu geben. Generell lässt sich sagen, dass bei Erreichen einer Remission nach Induktion und weiterhin gutem Allgemeinzustand zumindest eine Konsolidierungstherapie angestrebt werden sollte. Auch hier gilt, dass wenn möglich eine Behandlung in Rahmen von Studien anzustreben bzw. die Entscheidung nach individuellem Risikoprofil zu treffen ist.


Allogene Blutstammzelltransplantation

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist das Therapieverfahren, das gegenüber der alleinigen konventionellen, konsolidierenden Chemotherapie den grössten Vorteil in Bezug auf die 5-Jahres-Heilungsraten zeigt (ca. 20–30% Verbesserung in allen Risikogruppen). Dieser Vorteil kommt allerdings nur zum Tragen, wenn die therapieassoziierten Risiken (d.h. therapieassoziierte

Morbidität und Mortalität) gering sind. Günstig sind junges Alter, guter Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit eines in Bezug auf die HLA-Merkmale übereinstimmenden Spenders. Natürlicherweise nimmt man für Patienten mit sehr schlechter Leukämieprognose ein höheres Risiko in Kauf als bei Patienten, die mit konventioneller Therapie schon gute Heilungsraten zeigen. Deshalb gilt generell, dass Patienten mit günstiger Prognose primär eine konventionelle Konsolidierungstherapie erhalten, während bei Patienten mit schlechter Prognose in erster Remission eine allogene Blutstammzelltransplantation angestrebt wird.

In intermediärer Risikosituation fliessen Spenderverfügbarkeit, Therapieverlauf und die zu erwartenden transplantationsassoziierten Komplikationen differenziell in die Therapieempfehlung ein. Mit der aktuellen Spenderverfügbarkeit (ca. 19 Millionen registrierte Spender weltweit) und der Entwicklung von weniger belastenden Transplantationsprotokollen sowie besserer Supportivtherapie können auch Patienten mit intermediärem Risiko und ältere Patienten (in der Regel bis 70 Jahre) zunehmend vom Nutzen der allogenen Blutstammzelltransplantation profitieren, so dass bei allen entsprechenden Patienten eine Diskussion bzw. Vorstellung am Zentrum für allogene Transplantationen sinnvoll ist. Auch diese Behandlungskonzepte werden in laufenden Studien und in kontinuierlicher Erfassung durch Transplantationsregister geprüft (www.ebmt.org). Diesbezüglich sei auf die entsprechende Fachliteratur und Primärpublikationen verwiesen.

Molekulares Monitoring und Minimal Residual Disease

Molekulargenetisch fassbare Veränderungen spielen heute nicht nur für die initiale prognostische Einteilung der AML eine wichtige Rolle, sondern sind auch zum Monitoring des Therapieansprechens, des Verlaufs und allenfalls des Wiederauftretens der Erkrankung zunehmend Teil der klinischen Routine. Beispielhaft kann die Messung des quantitativen NPM1- oder RUNX1-RUNX1T1-Verlaufs ein beginnendes Rezidiv aufgrund der höheren Sensitivität (3–4 log) weit vor dem morphologischen Korrelat detektieren, was im klinischen Alltag einen Zeitgewinn und damit eine Optimierung der Rezidivtherapie zur Folge haben kann. Entsprechende Studien, die dies formal belegen, stehen aber noch aus. Abbildung 4  zeigt ein Beispiel für eine Minimal-Residual-Disease-(MRD-)Bestimmung aus peripherem Blut bei einem 66-jährigen AML-Patienten mit t(16;16) und dem Fusionstranskript CFBF-MYH11.

Besondere Situationen und Supportivmassnahmen

Akute Promyelozytenleukämie

Auf die akute Promyelozytenleukämie (APL), die eine sehr seltene Subgruppe der AML darstellt und sowohl in ihrer Biologie als auch in ihrer Behandlung eine Sonderform darstellt, wird hier nicht im Detail eingegan-

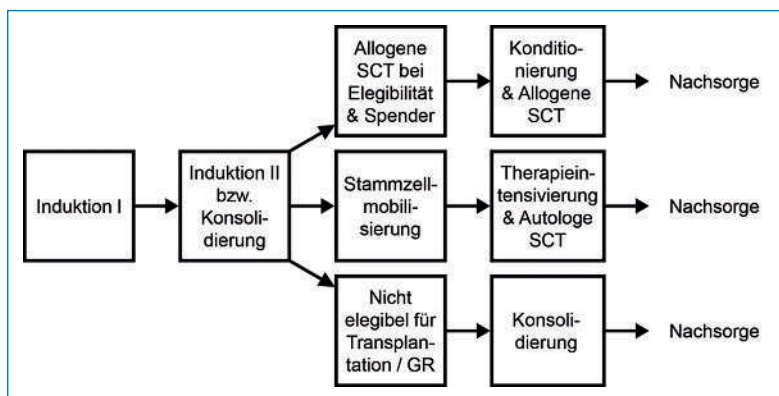


Abbildung 3

Sequentielle AML-Therapie mit kurativem Ansatz.

Tabelle 2

Risikostratifizierung gemäss HOVON/SAKK-102-Protokoll.

Risiko	Untergruppen	Definition	% Patienten bei Diagnose	% komplette Remission nach Induktion
Günstig (GR)	GR1	t(8;21) oder AML-ETO & WBC ≤20	5%	>90%
	GR2	inv(16) oder t(16;16) oder CBFb-MYH11	6%	
	GR3	Mutiertes CEBPA, keine Monosomie	7%	
	GR4	Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD, keine Monosomie, CR nach Induktion I	11%	
Intermediär (IR)	IR1	t(8;21) oder AML-ETO & WBC >20	2%	>90%
	IR2	Normaler Karyotyp oder nur Verlust X- oder Y-Chromosom, WBC ≤100, CR nach Induktion I	17%	
Schlecht (PR)	PR1	Normaler Karyotyp oder nur Verlust X- oder Y-Chromosom, WBC ≤100, keine CR nach Induktion I	10%	~75%
	PR2	Normaler Karyotyp oder nur Verlust X- oder Y-Chromosom, WBC >100	5%	
	PR3	Zytogenetische Veränderung, kein CBF, keine Monosomie, keine abn3q26, kein EVI1	16%	
Sehr schlecht (VPR)	VPR1	Kein CBF, Monosomie	9%	~60%
	VPR2	Kein CBF, abn3q26	2%	
	VPR3	Kein CBF, EVI1 positiv	9%	

Tabelle 3

Checkliste neue AML.

Schritt	Frage	Überprüfung	Konsequenz
1	I Gerinnungsaktivierung?	Blutungszeichen, Fibrinogen, Quick, aPTT, TZ, Antithrombin, D-Dimere, Thrombozyten	Korrektur mittels Plasma-, Fibrinogen-, Thrombozyten-, Faktoren-Substitution
	II Leukostase(-Gefahr)?	Leukozyten, Klinik	Zytoreduktion (Leukapherese)
	III Tumorlyse/Nierenfunktion?	Kreatinin, Harnsäure, Kalium, Phosphat, Calcium, LDH	Wässerung, Allopurinol/Rasburicase, Elektrolytkorrektur
2	Erstdiagnose	Veranlassung Diagnostik	Mikroskopisches Differentialblutbild Immunphänotypisierung (bei peripheren Blasten >20% aus PB möglich, sonst aus KM-Aspirat) Knochenmarkzytologie, -histologie Zytogenetik Molekulargenetik
3	Patient elegibel für intensive Induktion?	Gesundheitszustand/Lebensqualität VOR Erkrankung, Patientenwunsch	Ggf. Abwarten Zytogenetik (und ggf. Molekulargenetik), Überweisung an Zentrumsspital
4	Studienverfügbarkeit?	Einschlusskriterien/-diagnostik erfüllt	Randomisierung und Therapiestart

gen. Es sei nur erwähnt, dass die APL wegen der sehr hohen Frühmortalität, bedingt durch die häufig assoziierte Gerinnungsaktivierung, als Notfall erkannt werden muss. Dies gelingt meist aufgrund der morphologischen, promyelozytären Charakteristika. Die APL erfordert einen sofortigen Behandlungsbeginn mit All-Trans-Retinsäure (bei Verdacht muss die Therapie begonnen werden) und die Stabilisierung der Gerinnung. Bei erfolgreicher Initialtherapie liegt die Heilungsrate bei >90%.

Hochzellige AML

Hochzellige akute Leukämien, im Allgemeinen definiert als Leukozyten >100 G/l, können zu Leukostasesymptomen führen und gehen mit einer erhöhten Mortalität während der Induktion einher [21]. Kritisch ist besonders die Beteiligung des ZNS oder der Lunge, klinische

Korrelate bei zerebraler Leukostase erstrecken sich von Kopfschmerz über Schwindel bis zu Visusveränderungen und Somnolenz; eine pulmonale Beteiligung kann zu Dypnoe und Hypoxie führen. Leukostase ist ein hämatologischer Notfall und erfordert eine umgehende Therapie. Therapie der Wahl ist eine rasche Zytoreduktion, zum Beispiel mit Hydroxyurea (Litalir®) peroral (50–60 mg pro kg Körpergewicht täglich) unter allen Vorsichtsmassnahmen zur Vermeidung eines Tumorlysesyndroms. Dazu zählen ausreichende Wässerung, Allopurinol und bei hohen Harnsäurewerten mit Nierenfunktionsstörung die Gabe von Urikase (Fasturtec®). Ziel der Behandlung ist eine Reduktion der Gesamtleukozyten bis zum vollständigen Verschwinden der Leukostasesymptome. Die Leukapherese kann initial eine lebensrettende Massnahme sein, hat aber keinen Einfluss auf den langfristigen Verlauf [22, 23].

Gerinnungsaktivierung

Ein weiterer Notfall bei Diagnosestellung ist eine aktivierte Gerinnung. Besonders regelhaft tritt eine dissimierte intravasale Gerinnung und/oder Hyperfibrinolyse bei der APL auf, kann aber auch bei allen anderen Subtypen bestehen und ist oft mit hohen Leukozytenwerten und (myelo-)monozytärer Differenzierung vergesellschaftet. Gerinnungsparameter einschliesslich Quick, aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Thrombinzeit (TZ), Antithrombin, Fibrinogen, D-Dimere und Thrombozytenwerte sollten engmaschig kontrolliert werden und bei Bedarf durch Substitution von Plasma, Fibrinogen, Einzelfaktoren oder Thrombozyten korrigiert werden. Bei aktivierter Gerinnung mit klinischer Blutungsneigung sollten Thrombozytenwerte von >50 G/l und eine Fibrinogenkonzentration von $>1,0$ g/l angestrebt werden [24, 25].

Antiinfektive Prophylaxe

Phasen prolongierter schwerer Neutropenien (neutrophile Granulozyten von $<0,5$ G/l) treten bei AML-Patienten entweder als Ausdruck unzureichender Granulopoese im Rahmen der Erkrankung und/oder therapieassoziiert nach myelotoxischen Therapien auf. Dieser Zustand ist mit einem hohen Risiko für meist bakterielle und fungale Infektionen vergesellschaftet. Es kommen verschiedene Ansätze zur Reduktion dieser infektiösen Morbidität und Mortalität zum Einsatz:

- Primärprophylaxe
- Empirischer Einsatz bei klinischen Hinweisen auf einen Infekt (z.B. Fieber)
- Präemptiver Ansatz basierend auf einer Behandlung bei positiven Surrogatmarkern für einen Infekt (z.B. CT-Befund oder serologische Tests).

Die Schwierigkeit bei der antibakteriellen Primärprophylaxe besteht in der Abwägung einer Risikoreduktion

infektiöser Komplikationen einerseits und der Induktion von Antibiotikaresistenzen andererseits. Die Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (IDSA) und internationale Expertengruppen empfehlen die Prüfung einer Prophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für schwere prolongierte Neutropenien: Die IDSA fordert eine Prophylaxe bei zu erwartenden Neutrophilen $\leq 0,1$ G/l über sieben Tage, international wird die Grenze bei $<0,5$ G/l gesetzt [26]. Meist wird die Gabe von Fluorchinolonen empfohlen, häufigster Wirkstoff der Wahl ist aufgrund der aktuellen Studienlage Levofloxacin in einer Dosierung von 500 mg pro Tag [27, 28].

Eine prophylaktische Gabe von antifungalen Medikamenten ist nach aplasierenden Systemtherapien bis nach hämatopoetischer Regeneration (Neutrophile $>0,5$ G/l) sinnvoll. Empfohlen wird meist Posaconazol 3×200 mg peroral pro Tag, wobei gelegentlich auch Fluconazol oder Itraconazol in der Primärprophylaxe eingesetzt wird [29, 30]. Wegen möglicher Interaktionen ist eine ausreichende zeitliche Distanz zu den Chemotherapeutika-Gaben einzuhalten [31].

Aktuelle Entwicklungen: zielgerichtete, individualisierte Therapien

Versuche, die Therapieerfolge des seit Jahren bekannten Goldstandards «3+7» etwa durch Dosisintensivierung zu verbessern, konnten bisher keine überzeugenden Ergebnisse liefern [8]. Wie auch bei anderen malignen Erkrankungen hofft man mit wachsendem Verständnis der molekularpathogenetischen Grundlagen neue, zielgerichtete, das heisst an der AML-spezifischen Veränderung angreifende Therapieansätze mit geringeren Nebenwirkungen zu entwickeln. Modellhaft ist hier die Therapie der APL zu nennen: Eine Translokation t(15;17) führt zur Fusion des Promyelozytengens (PML) mit dem Retinolsäurerezeptor (RARA). Durch diese genetische Veränderung kommt es zu einem pathologischen Differenzierungsblock und zur Proliferation; All-trans-Retinolsäure (ATRA) hemmt die Funktion des Fusionsproteins, und die Leukämiezellen reifen aus, was zur massiven Reduktion der Leukämieast führt. Da meist nicht eine einzelne (epi-)genetische Veränderung eine hämatopoetische Stamm- bzw. Progenitorzelle maligne entarten lässt, können Therapieansätze, die nur eine Zielstruktur erkennen, nur in seltenen Fällen dem Anspruch einer remissionsinduzierenden Behandlung gerecht werden. Häufig sind Signalwege bzw. zelluläre Strukturen betroffen, die auch in der physiologischen Funktion von Relevanz sind und bei Erkrankung nur relativ überaktiv sind, wodurch sich ein relativ enges therapeutisches Fenster ergibt. Zudem lässt sich durch nicht DNA-schädigende Substanzen zwar häufig die Zellzahl reduzieren, eine komplette Elimination der genetisch veränderten Zellen ist durch diese Behandlung jedoch – anders als durch DNA-schädigende Therapie – in der Regel nicht zu erwarten. Daraus ergibt sich, dass sogenannte zielgerichtete Substanzen besonders als Kombinationstherapeutika oder palliative Therapieoptionen aussichtsreich sind. An die-

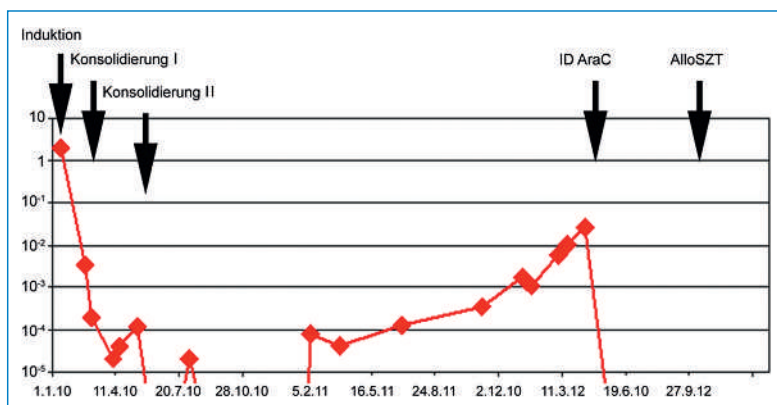


Abbildung 4

Quantitativer Verlauf des CFBF-MYH11/ABL1-Fusionstranskripts im peripheren Blut unter AML-Therapie. Nach Induktion I («3+7») wurde eine morphologische Remission erreicht, die Molekularbiologie zeigte jedoch bis nach erster und zweiter Konsolidierungstherapie (HD AraC) einen positiven Befund, der dann über fünf Monate negativ blieb. Bei vollständigem Wohlbefinden und aktiver Lebensführung erneut Detektion eines zunehmenden Transkripts ohne morphologisches Rezidiv über ein Jahr. Bei noch bestehender morphologischer Remission erfolgte eine Reinduktionstherapie mit intermediär dosiertem AraC (ID AraC), gefolgt von erneutem Erreichen einer molekularen Remission, in der sechs Monate später und fast drei Jahre nach Erstdiagnose komplikationslos nach reduzierter Vorbehandlung (Konditionierung) eine allogene Blutstammzelltransplantation durchgeführt wurde.

ser Stelle werden beispielhaft drei zielgerichtete Substanzgruppen vorgestellt.

Demethylierende Agenzien

Kaum mehr aus dem hämatologischen Alltag wegzudenken ist der demethylierende Wirkstoff 5-Azactidin (Vidaza®). Obgleich nur in sehr seltenen Fällen kurativ, so konnten die initialen Daten bei Patienten mit einem Blastenanteil von 20–30% einen klaren Gesamtüberlebensvorteil bei einem 2-Jahres-Überleben von 50% unter Therapie mit Vidaza versus 16% mit Best-supportive-Care, niedrig dosiertem AraC oder intensiver Chemotherapie zeigen [32]. Ebenso wurde in einer aktuellen retrospektiven «Case-match»-Studie gezeigt, dass das Gesamtüberleben bei älteren AML-Patienten unter demethylierender Therapie vergleichbar gut ist wie unter intensiver Therapie, allerdings bei unterschiedlichem Langzeitverlauf [33].

Die Zulassung in der Schweiz besteht für Patienten mit folgenden Erkrankungen: Myelodysplastisches Syndrom mit intermediärem oder hohem Risiko, chronisch myelomonozytäre Leukämie sowie AML mit 20–30% Knochenmarkblasten und Mehrlinien-Dysplasie (gemäss WHO-Klassifikation 2008). Anspruch dieser Therapie ist eine klinische Stabilisierung, im Sinne von Reduzierung der Transfusionsfrequenz und verbesserter Lebensqualität anstelle von Heilung bei einer Therapie, die passend dazu ambulant durchgeführt werden kann. Die antineoplastischen Effekte werden teilweise auf De- bzw. Hypomethylierung von DNA-Abschnitten und folgender Reexpression von Genen zurückgeführt, deren Stilllegung an der Krankheitsentstehung und -unterhaltung beteiligt ist. Epigenetische Effekte scheinen aber nur einen Teil der antineoplastischen Wirksamkeit zu erklären.

FLT-3-Inhibitoren

FMS-like-tyrosinekinase-3-(FLT3-)Inhibitoren kommen bis jetzt nur in Studien zum Einsatz. Diese Wirkstoffe hemmen mehr oder weniger selektiv diese Kinase, die häufig bei AML durch Mutation konstitutiv aktiv ist. Passend zum biologischen Verständnis der Erkrankungen waren diese Wirkstoffe als Monotherapeutika in vielen Studien nur kurzfristig und schwach wirksam, also nicht remissionsinduzierend [34]. Erfolgsversprechender sind Daten zu Kombinationstherapien, etwa durch Inhibition paralleler Signalwege [35].

Antikörpertherapie mit Gemtuzumab ozogamicin

Wenn auch in der Behandlung von lymphatischen Erkrankungen weitaus etablierter, wird der Einsatz von Antikörpertherapien auch zur Behandlung von myeloischen Neoplasien verfolgt. Gemtuzumab ozogamicin (GO, Mylotarg®) ist ein humanisierter Antikörper, der gegen das auf myeloischen Zellen exprimierte CD33-Antigen gerichtet ist und an den die zytotoxische (tubulusschädigende) Substanz Calechamicin gekoppelt ist. Nach Bindung wird das Chemotherapeutikum so relativ zielgerichtet in die Zellen eingeschleust.

GO war nach überzeugenden Daten einer einarmigen Phase-2-Studie, die Remissionsraten um die 25% bei Patienten mit erstem AML-Rezidiv zeigte [36], kurzzeitig in den USA zugelassen, wurde aber wegen im Verlauf enttäuschendem Nutzen und dem Verdacht auf eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität wieder vom Markt genommen. Jüngst publizierte Daten von Burnett et al. zeigten in einem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 67 Jahren bei Addition von GO zur Induktionstherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Rezidivrisikos bei vergleichbarer therapieassoziiertem Toxizität [37]. Eine Metaanalyse bei über 2000 Patienten zeigt eine signifikante Verbesserung des rückfallsfreien sowie Gesamtüberlebens. Ebenfalls einen günstigen additiven Effekt belegen die französischen Daten von Castaigne et al. [38]. Diese vielversprechenden Resultate machen die Substanz gerade für die ältere Patientengruppe attraktiv; weitere klinische Studien, die eine Renaissance der Substanz unterstützen könnten, sind gefordert.

Danksagung

Wir danken Frau PD Dr. Tschinda sowie den Herren Dr. Arn und Dr. Goede für die Bereitstellung von Bildmaterial.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Markus G. Manz
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
[markus.manz\[at\]usz.ch](mailto:markus.manz[at]usz.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste ist unter www.medicalforum.ch abrufbar.