

Archiviert, nicht die  
aktuelle Version der Leitlinie



# Akute Promyelozyten Leukämie (APL)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie  
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
<b>3 Vorsorge und Früherkennung</b>	<b>4</b>
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>4</b>
<b>5 Diagnose</b>	<b>5</b>
5.1 Diagnostik	5
5.1.1 Morphologie/ Zytochemie/ Immuntypisierung	6
5.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie	6
5.2 Differenzialdiagnose	6
5.3 Prognostische Faktoren	7
5.3.1 Frühtod	7
5.3.2 Rezidivrisiko	7
<b>6 Therapie</b>	<b>7</b>
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Erstlinientherapie	8
6.1.1.1 Therapie bei Standardrisiko: ATO plus ATRA	9
6.1.1.1.1 Induktionstherapie - ATO plus ATRA	9
6.1.1.1.2 Konsolidierungstherapie - ATO plus ATRA	10
6.1.1.1.3 Erhaltungstherapie - ATO plus ATRA	10
6.1.1.2 Therapie bei hohem Risiko: ATRA plus Chemotherapie	10
6.1.1.2.1 Induktionstherapie - ATRA plus Chemotherapie	10
6.1.1.2.2 Konsolidierungstherapie - ATRA plus Chemotherapie	10
6.1.1.2.3 Erhaltungstherapie - ATRA plus Chemotherapie	10
6.1.2 Rezidierte oder refraktäre APL	11
6.2 Therapiemodalitäten	12
6.2.1 Substitutionstherapie zur Stabilisierung bei Blutungsneigung	12
6.2.2 All-trans-Retinsäure (ATRA)	12
6.2.3 Arsentrioxid	13
6.2.4 Chemotherapie	14
6.2.5 Molekulares Monitoring	14
6.2.6 Supportive Therapie	15
6.2.6.1 Gerinnungsstörungen	15
6.2.6.2 Hyperleukozytose, APL-Differenzierungssyndrom	15

6.2.6.3 Infektionen.....	16
6.3 Besondere Situationen.....	16
6.3.1 APL mit seltenen Translokationen .....	16
6.3.2 Ältere Patienten .....	16
6.3.3 Schwangerschaft .....	16
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>17</b>
8.2 Nachsorge.....	17
<b>9 Literatur .....</b>	<b>17</b>
<b>10 Aktive Studien.....</b>	<b>21</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>21</b>
<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>21</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>21</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>22</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>23</b>

# Akute Promyelozyten Leukämie (APL)

ICD-10 C92.4

Stand Januar 2018

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Eva Lengfelder, Jean-Francois Lambert, David Nachbaur, Dietger Niederwieser, Uwe Platzbecker, Richard F. Schlenk, Bernhard Wörmann

## 1 Zusammenfassung

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) ist eine rasch progrediente, hochmaligne Erkrankung. Die leukämischen Blasten haben eine charakteristische Morphologie. Diagnostisch beweisend ist der Nachweis der APL-spezifischen Chromosomentranslokation t(15;17) (q22;q21) bzw. des Fusionsgens PML/RARA. Selten finden sich andere molekulare Varianten. Durch die Einführung von All-*trans*-Retinsäure (ATRA) in die Therapie der APL konnte die Heilungsrate gegenüber alleiniger Chemotherapie verdoppelt werden. Mit der Kombination von ATRA und Arsentrioxid oder mit ATRA und anthrazyklinhaltiger Chemotherapie werden Remissionsraten von 80 bis 90% und Langzeitüberlebensraten über 75% erreicht. Damit ist die APL die Subgruppe der akuten myeloischen Leukämie mit der höchsten Heilungsrate. Entscheidend bei Erstmanifestation ist eine schnelle und gezielte Diagnostik und ein umgehender Therapiebeginn mit dem Ziel insbesondere das Risiko tödlicher Blutungskomplikationen und die Frühmortalität zu reduzieren.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) gehört zu den myeloischen Neoplasien. In der FAB Klassifikation wurde sie als AML M3 bezeichnet, in der aktuellen WHO Klassifikation ist sie unter ‚Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities‘ eingeordnet [7]. Die APL ist durch eine charakteristische Morphologie der Blasten gekennzeichnet (AML M3). Die mikrogranuläre Variante (AML M3v) ist eine morphologisch abgrenzbare Sonderform der APL, die überwiegend mit erhöhten Leukozytenzahlen assoziiert ist. Der Nachweis der APL-spezifischen Chromosomentranslokation t(15;17) (q22;q21), bzw. des Fusionsgens PML/RARA ist diagnostisch beweisend [7, 25, 51]. Sehr selten finden sich zytogenetische Varianten.

Das klinische Bild der unbehandelten APL ist charakterisiert durch eine rasch zunehmende Blutungsneigung aufgrund oft ausgeprägter plasmatischer Gerinnungsstörungen sowie durch die Folgen der Thrombozytopenie. Das Krankheitsbild der APL ist als hämatologischer Notfall anzusehen, der umgehend einer diagnostischen Abklärung und ohne Verzögerung der Einleitung spezifischer Therapiemaßnahmen bedarf.

Durch die Einführung von All-*trans*-Retinsäure (ATRA) in die Therapie der APL konnte die Heilungsrate gegenüber alleiniger Chemotherapie verdoppelt werden. Mit der Kombination von ATRA und anthrazyklinhaltiger Chemotherapie werden Remissionsraten von 80 bis 90% und Langzeitüberlebensraten über 75% erreicht [5, 55]. Einen weiteren Fortschritt in der Primärtherapie stellt der Einsatz von Arsentrioxid (ATO) in Kombination mit ATRA dar, wodurch die Rezidivrate weiter reduziert und gleichzeitig die Toxizität der Therapie vermindert werden konnte

[40]. Nahezu unverändert besteht ein hohes Risiko in der Frühphase der Erkrankung an Blutungskomplikationen zu versterben [55].

## 2.2 Epidemiologie

Die APL ist selten und macht etwa 5% der Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) aus. Eine höhere Inzidenz wird in Italien, Spanien, Nord-, Mittel- und Südamerika beobachtet. Diese steigt nach dem 10. Lebensjahr auf ein konstantes Niveau bei jungen Erwachsenen an und nimmt nach dem 60. Lebensjahr wieder ab. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 50 Jahren. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen [63].

## 2.3 Pathogenese

Bei über 95% der Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie ist genetisch die reziproke chromosomale Translokation  $t(15;17)(q22;q12)$  mit Beteiligung des *RARA*-Gens (Retinoic Acid Receptor-alpha) auf Chromosom 17 und des *PML*-Gens (Promyelocytic Leukemia Gene) auf Chromosom 15 nachweisbar [25, 26, 51]. Diese Translokation findet auf der Ebene der myeloischen Progenitorzellen statt. Das Fusionsprotein bindet mit höherer Affinität an zelluläre DNA und blockiert dadurch die normale granulozytäre Differenzierung. Bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten mit dem zytologischen Bild einer APL finden sich andere Translokationspartner inkl. *PZLF-RARA*, *NPM1-RARA*, *NUMA1-RARA*, *FIP1L1* und *STAT5b* [55]. Die chromosomale Translokation mit Beteiligung von *RARA* ist eine obligate, aber wahrscheinlich keine ausreichende Bedingung für die maligne Transformation bei der APL. Whole-Genome-Sequencing hat weitere, genetische Aberrationen identifiziert, die den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen beeinflussen können. Dazu gehören vor allem FLT3-ITD sowie Mutationen in *FLT3*, *WT1*, *NRAS* und *KRAS* [42].

Der Anteil der Therapie-induzierten APL nach Chemotherapie insbesondere nach Topoisomerase-II (Topo-II) Inhibitoren oder alkylierenden Substanzen hat in aktuellen Publikation auf 15–21% zugenommen [10] verglichen mit 8% bei früheren Studien [48]. Aktuelle Arbeiten zeigen Hotspots in den Bruchpunktregionen von *PML* und *RARA* als präferentielle Orte des Topo-II-induzierten DNA Schadens [29]

## 2.4 Risikofaktoren

Die Ursache der APL ist bei den meisten Patienten nicht geklärt, auch nicht die unterschiedlichen regionalen und ethnischen Häufigkeiten. In den letzten Jahren wurden zunehmend therapieassoziierte APL nach Chemotherapie [32], vor allem nach Einsatz von Topoisomerase-II Inhibitoren (z.B. Mitoxantron für MS Therapie) beobachtet [9].

## 3 Vorsorge und Früherkennung

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

## 4 Klinisches Bild

Bei über der Hälfte der APL Patienten bestehen ausgeprägte Gerinnungsstörungen mit einem hohen Risiko für lebensgefährliche intrazerebrale Blutungen sowie Blutungen in Haut und Schleimhäute, Gastrointestinaltrakt und Lunge. Je nach Ausprägung der Thrombozytopenie wird

die Blutungsneigung verstärkt. Wie bei allen anderen Formen von akuter Leukämie können auch die Symptome der Panzytopenie im Vordergrund stehen. Charakteristisch sind Müdigkeit, Leistungsabfall und Blässe etc. aufgrund der Anämie sowie eine gesteigerte Infektneigung als Folge der Neutropenie. Selten sind thromboembolische Komplikationen, die auch große venöse Gefäße betreffen können.

## 5 Diagnose

### 5.1 Diagnostik

Zur Diagnosesicherung sind neben den bei akuten Leukämien immer erforderlichen Basisuntersuchungen spezielle Untersuchungen zum Nachweis der APL notwendig, siehe [Tabelle 1](#). Die Sicherung der Diagnose sollte umgehend mittels RT-PCR, FISH oder Immunfluoreszenz erfolgen. Diese Methoden sind im Rahmen der Diagnosesicherung als gleichwertig anzusehen. Die Bestimmung der PML/RARA-Isoform (bcr1, bcr2, bcr3) mittels RT-PCR ist zur späteren Durchführung des molekularen Monitorings der minimalen Resterkrankung (MRD) erforderlich. Das Monitoring kann mit keiner der anderen Methoden durchgeführt werden.

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

Untersuchung	Anmerkung
Anamnese und körperliche Untersuchung	insbesondere mit Berücksichtigung von Blutungsneigung, Anämiesymptomen, Infekten
Blutbild und Differentialblutbild	
Knochenmarkaspirat	Zytologie Zytochemie Immunphänotypisierung FISH (t(15;17)) oder Immunfluoreszenz (PML) RT-PCR von PML/RARA Zytogenetik, konventionell
Knochenmarkbiopsie	bei Punctio sicca
Gerinnungsstatus	Quick, PTT, Fibrinogen, D-Dimere

Vor Einleitung der Therapie sind ergänzende Untersuchungen erforderlich, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Ergänzende Untersuchungen**

Untersuchung	Anmerkung
Allgemeinzustand	ECOG/WHO Score
Evaluierung der Komorbiditäten	
Klinische Chemie, Urinanalyse	besondere Beachtung von Elektrolyten vor ATO
Schwangerschaftstest	falls zutreffend
Röntgen Thorax	
EKG	wichtig für QTc- (QTcF-) Zeit-Bestimmung *
Echokardiographie	bei kardialer Vorerkrankung

Legende:

\* Es empfiehlt sich die Bestimmung der QTc-Zeit nach der Fridericia-Korrekturmethode:  $QTcF (QTcF = QT / \text{Kubikwurzel von } RR)$ , da die zumeist übliche Bestimmung nach der Bazett-Korrekturmethode  $QTcB = QT / \text{Quadratwurzel von } RR$  zu unnötigen Unterbrechungen der ATO-Therapie führen kann [50].

### 5.1.1 Morphologie/ Zytochemie/ Immuntypisierung

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

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

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

Legende:

<sup>1</sup> nach CD Klassifikation - Cluster of Differentiation

### 5.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie

Sind die typischen morphologischen Merkmale der APL vorhanden, so entspricht der nachweisbare genetische Defekt in der Regel der Translokation t(15;17), bzw. PML/RARA. Wenige Prozent der Patienten haben andere Translokationen, wobei das Gen des Retinsäurerezeptors auf Chromosom 17 jeweils involviert ist [26, 27]. Die wichtigsten Formen sind im Folgenden aufgelistet:

- t(15;17)(q22;q21) mit Fusion des *PML* Gens und des Gens für den Retinsäure - Rezeptor alpha (*RARA*)
- t(11;17)(q23;q21) mit Fusion des *PLZF* Gens und des *RARA* Gens
- t(11;17)(q13;q21) mit Fusion des *NUMA1* Gens und des *RARA* Gens
- t(5;17)(q35;q21) mit Fusion des *NPM1* Gens und des *RARA* Gens idem
- t(4;17)(q12;q21) mit Fusion des *FIP1L1* Gens und des *RARA* Gens

## 5.2 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der APL betrifft erster Linie andere Subtypen der AML, insbesondere die AML M2 oder M4, welche morphologisch manchmal schwer von einer APL zu unterscheiden sind. Daneben umfasst die Differenzialdiagnose eine Reihe von verschiedenen hämatologischen und nicht-hämatologischen Erkrankungen mit Panzytopenie. An die in [Tabelle 4](#) aufgelisteten Differenzialdiagnosen ist insbesondere bei aleukämischem Verlauf der APL zu denken. Die Anamnese und die klinische Untersuchung sind oft bereits richtungsweisend. Die Knochenmarkaspiration bringt eine rasche Klärung ob eine APL vorliegt.

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

Andere Formen akuter Leukämie (myeloisch, lymphatisch) Myelodysplastisches Syndrom Aplastische Anämie Osteomyelofibrose
--



Non - Hodgkin - Lymphom mit Knochenmarkinfiltration  
 Haarzelleukämie  
 Hyperspleniesyndrom verschiedener Ursachen  
 Reaktive / toxische Knochenmarksveränderungen  
 Vitamin B 12 - Mangel  
 Virusinfektionen  
 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)  
 Sepsis

## 5.3 Prognostische Faktoren

### 5.3.1 Fröhrtod

Trotz Verbesserung der Prognose stellt die hohe Rate an Fröhrtalität bereits vor oder kurz nach Therapieeinleitung weiterhin eine große Herausforderung in der Behandlung der APL dar. Bedeutende Risikofaktoren an einem Fröhrtod zu versterben sind höheres Alter (60 Jahre oder älter) und hohe Leukozyten-/Blastenzahl vor Therapiebeginn. Aber auch ein erhöhter Kreatininwert und männliches Geschlecht konnten als weitere Risikofaktoren identifiziert werden [16]. Ungünstige prognostische Faktoren mit speziellem Einfluss auf tödliche Blutungskomplikationen werden im Kapitel 6.2.1 detailliert beschrieben.

### 5.3.2 Rezidivrisiko

Bei Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen (AIDA-Protokoll der GIMEMA und PETHEMA) erwies sich die Kombination aus prätherapeutischer Leuko- und Thrombozytenzahl (Sanz-Score) als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs. Dieser Score unterscheidet drei Risikogruppen, siehe Tabelle 5. Niedriges und intermediäres Risiko (jeweils mit initialer Leukozytenzahl  $\leq 10000/\mu\text{l}$ ) werden üblicherweise unter dem Begriff Standardrisiko zusammengefasst. Bezogen auf die Protokolle mit ATRA und alleiniger Anthrazyklintherapie stellt dieser Score einen signifikanten Prognoseparameter dar, der zur Stratifizierung der Therapieintensität verwendet wird [53]. Literaturergebnisse zeigen jedoch auch, dass der Sanz-Score zur Erfassung der Rezidivwahrscheinlichkeit nicht auf Protokolle mit hohen Ara-C-Dosen oder ATO anwendbar ist [1, 31, 34, 47].

Weitere potentiell ungünstige Prognosefaktoren hinsichtlich Remissionsdauer unter herkömmlicher Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen sind der Nachweis von FLT3-Längenmutationen, bcr3-Isoform, CD56 Expression und zytogenetischer Zusatzaberrationen bei Translokation t(15;17). Es gibt jedoch keine Evidenz für die Verwendung dieser Parameter zur Stratifizierung der Therapie.

**Tabelle 5: Prognose-Score der APL (Sanz Score) [53]**

	niedrig	intermediär	hoch
Leukozyten/ $\mu\text{l}$	< 10000	$\leq 10000$	> 10000
Thrombozyten/ $\mu\text{l}$	> 40000	$\leq 40000$	

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Bereits vor Einleitung der APL-spezifischen Therapie muss auf eine ausreichende Substitutions-therapie zur Stabilisierung der Gerinnungsstörungen und der Thrombozytopenie geachtet werden, siehe Kapitel 6.2.1

Unabhängig von der gewählten Therapiestrategie steht zunächst die umgehende Einleitung der antileukämischen Therapie im Vordergrund. Durch Verzögerung des Therapiebeginns steigt das Risiko von Blutungskomplikationen. Die Therapie sollte an einem hämatologischen Zentrum und, wenn möglich, im Rahmen einer Therapiestudie durchgeführt werden.

Die herkömmliche Therapie der APL bestand aus der Kombination von ATRA und Anthrazyklin-basierter Chemotherapie. Mittlerweile wurde in zwei randomisierten Studien zur Primärtherapie der APL eine signifikant niedrigere Rezidivrate und in einer der beiden Studien [40] eine bessere Überlebensrate mit der Kombination von ATO und ATRA bei APL-Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko gegenüber der bisherigen Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen [13, 40, 46] nachgewiesen. Aufgrund dieser Ergebnisse stellt der chemotherapiefreie Ansatz mit ATO plus ATRA nun die aktuelle Standardtherapie für die Patienten mit Standardrisiko dar.

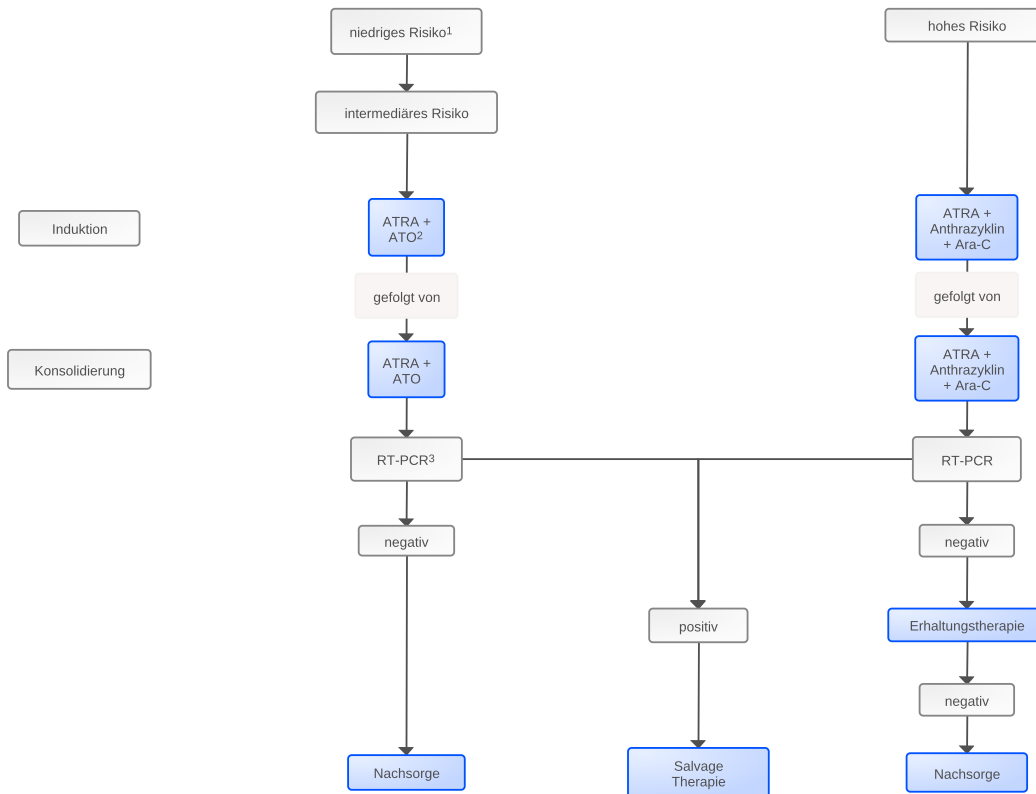
### **6.1.1 Erstlinientherapie**

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

Die herkömmliche Chemotherapie-basierte Behandlung der APL beruht auf der simultanen Verabreichung von ATRA und einem Anthrazyklin  $\pm$  Ara-C. Bei Standard-Risiko APL wird die Therapie mit ATRA und Idarubicin inzwischen nur noch als Ausweichtherapie angesehen. Hier ist der Einsatz von ATO plus ATRA Therapie der Wahl. Bei Hochrisiko APL stellen ATRA und Anthrazykline in Kombination mit hoch dosiertem Ara-C weiterhin die Standardtherapie dar. Darüber hinaus ist die Therapie mit ATO plus ATRA insbesondere bei Patienten mit t-APL unabhängig vom Risiko zu erwägen [32]. Die Zusammensetzung der Therapie wird somit nach der Riskogruppenzugehörigkeit (Standard-Risiko versus Hochrisiko), stratifiziert. Der Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Unabhängig von der Therapiestrategie ist der PCR-Status nach der Konsolidierung von besonderer Bedeutung, da er ein wesentlicher Stratifizierungsparameter für die weitere Therapie ist (siehe Kapitel [6.1.2](#)).

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



Legende:

<sup>1</sup> Risiko-Score, siehe [Tabelle 5](#); <sup>2</sup> ATRA - All-trans-Retinsäure, ATO - Arsenitrioxid; <sup>3</sup> RT-PCR - Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction.

Die Einzelheiten der aktuellen Therapieempfehlungen der deutschen AML-Intergroup zur Behandlung der APL stehen im Internet über das Kompetenznetz Leukämien als abrufbare PDF-Datei zur Verfügung:

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

### 6.1.1.1 Therapie bei Standardrisiko: ATO plus ATRA

#### 6.1.1.1.1 Induktionstherapie - ATO plus ATRA

Die Induktionstherapie basiert auf der simultanen Verabreichung von ATO und ATRA. In den europäischen Ländern wurden bei Standardrisiko-APL zwei Therapiekonzepte eingesetzt, die sich hinsichtlich Zeitplan und Dosierung von ATO etwas unterschieden. Beide Applikationsschemata zeigten sich hochwirksam. Eine genaue Beschreibung der in Deutschland üblichen und zugelassenen Therapie analog der italienisch-deutschen Studie [40, 46] findet sich als PDF-Dokument in <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/therapieempfehlungen/apl>

- In der italienisch-deutschen APL0406-Studie (GIMEMA-SAL-AML5G) wird ATO plus ATRA täglich bis zum Erreichen der kompletten Remission (max. 60 Tage) verabreicht [40, 46].
- In der britischen Studie AML17-APL, ebenfalls mit ATO plus ATRA, wurden höhere Einzeldosen von ATO an weniger Therapietagen über insgesamt 7 Wochen gegeben [13].

#### **6.1.1.1.2 Konsolidierungstherapie - ATO plus ATRA**

Die Konsolidierungstherapie besteht jeweils aus vier Zyklen ATO und ATRA und unterscheidet sich je nach Protokoll in der Häufigkeit der Applikationen von ATO und ATRA sowie in der Höhe der Einzeldosis von ATO.

#### **6.1.1.1.3 Erhaltungstherapie - ATO plus ATRA**

Eine Erhaltungstherapie ist nicht vorgesehen.

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

##### **6.1.1.2.1 Induktionstherapie - ATRA plus Chemotherapie**

Generell kann man zwei Hauptstrategien bei der Entwicklung der Kombinationen von ATRA und Chemotherapie unterscheiden:

1. ) ATRA kombiniert mit hohen kumulativen Anthrazyklindosen (Daunorubicin-Äquivalenzdosis ca. 650 bis 750 mg/m<sup>2</sup>; PETHEMA, GIMEMA), deren Intensität nach der Risikozugehörigkeit stratifiziert wird.
2. ) ATRA und Anthrazykline in Standard-Dosierung, kombiniert mit unterschiedlich hohen Dosen von Ara-C (franz. und deutsche Protokolle).

Die Langzeitergebnisse deuten darauf hin, dass insbesondere Patienten der Hochrisikogruppe hinsichtlich der Remissionsdauer von einer intensiveren Chemotherapie, insbesondere von höher dosiertem Ara-C profitieren [3, 4, 6, 34, 39, 56, 58].

Die genaue zeitliche Sequenz von ATRA und Chemotherapie richtet sich nach der Leukozytenzahl. Bei Patienten der Hochrisikogruppe mit Leukozyten >10 000/μl sollten ATRA- und Chemotherapie simultan begonnen werden um einen weiteren Anstieg der Leukozyten unter ATRA zu vermeiden. Bei Patienten mit niedrigem und/ oder intermediärem Risiko (prätherapeutische Leukozytenzahl ≤10 000/μl), die nicht mit ATO therapiert werden, kann die Chemotherapie ein bis drei Tage nach einer ATRA-Vorphase beginnen, sollte aber bei raschem Leukozytenanstieg unter ATRA umgehend eingeleitet werden [19, 20].

##### **6.1.1.2.2 Konsolidierungstherapie - ATRA plus Chemotherapie**

Die Konsolidierungstherapie, dient analog der Therapie der AML der Stabilisierung der Remission. In Abhängigkeit vom gewählten Protokoll sind bis zu drei Konsolidierungszyklen üblich [20, 34, 55].

##### **6.1.1.2.3 Erhaltungstherapie - ATRA plus Chemotherapie**

Üblicherweise wird bei Patienten nach Erstlinientherapie mit ATRA und Chemotherapie, die nach der Konsolidierung PCR-negativ sind, eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Methotrexat, Purinethol und ATRA oder alternativen Schemata durchgeführt.

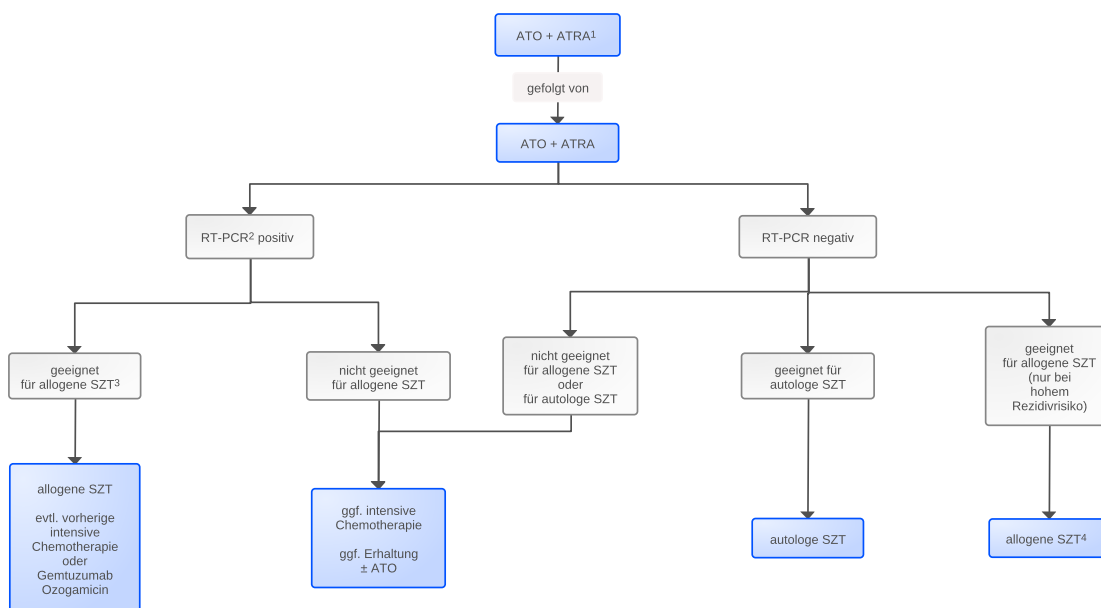
Der Einfluss einer Erhaltungstherapie auf die Remissionsdauer bei APL wurde insbesondere in den Studien positiv bewertet, die nicht nach positiver oder negativer PCR nach Konsolidierung unterschieden, sondern die Gesamtheit der Patienten in die Auswertung einschlossen. Retrospektive Analysen ausschließlich PCR-negativer Patienten ergaben mit und ohne Erhaltungstherapie keinen signifikanten Unterschied. Einige Studienresultate deuten darauf hin, dass insbesondere die Hochrisikopatienten von der Erhaltungstherapie profitieren [5, 8, 20]. Aufgrund der insgesamt unsicheren Datenlage wurde bislang jedoch keine Empfehlung für einen Verzicht auf eine Erhaltungstherapie nach ATRA und Chemotherapie ausgesprochen. Dies betrifft alle Risikogruppen.

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

### 6.1.2 Rezidierte oder refraktäre APL

Eine primäre hämatologische Resistenz der PML/RARA-positiven APL ist extrem selten. Bei Persistenz einer positiven PCR nach der Konsolidierung und im molekularen oder hämatologischen Rezidiv wird dringend die Durchführung einer Salvage-Therapie empfohlen. Ein Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

**Abbildung 2: Algorithmus für die Zweitlinientherapie bei Akuter Promyelozytenleukämie nach vorhergehender Therapie mit ATRA und Chemotherapie**



Legende:

<sup>1</sup> ATO - Arsentrioxid; ATRA - All-trans-Retinsäure; <sup>2</sup> RT-PCR - Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction;

<sup>3</sup> SZT - Stammzelltransplantation; <sup>4</sup> in der Regel keine vorherige Chemotherapie mehr erforderlich.

Patienten, die nach Abschluss der Konsolidierungstherapie dauerhaft PCR-positiv bleiben oder ein molekulares oder hämatologisches Rezidiv erleiden, haben auch noch mit einer Zweitlinientherapie eine etwa 50%-ige Chance eine stabile Remission zu erreichen. Aufgrund seiner hohen antileukämischen Effizienz und des günstigen Toxizitätsprofils wird ATO zumindest bei Patienten mit ATRA-plus-Anthracyclin-basierter Primärtherapie als Therapie der Wahl im Rezidiv angesehen [59, 60]. ATO kann auch im Rezidiv nach vorausgehendem ATO-Einsatz erneut Remissionen induzieren, verliert aber mit der Anzahl der Rezidive und wahrscheinlich auch bei frühem Rezidiv an Wirksamkeit [24, 41].

Üblicherweise besteht die Remissionsinduktion aus einem Kurs ATO plus ATRA, gefolgt von mindestens einem weiteren Konsolidierungskurs mit ATO plus ATRA. Analog der Primärtherapie wird inzwischen zur Stabilisierung der Remission zumeist eine Konsolidierungstherapie analog

der Primärtherapie der Standardrisiko APL (s.o.) mit vier Konsolidierungszyklen ATO plus ATRA verabreicht. Für die Postkonsolidierungstherapie gibt es verschiedene Optionen, deren Wahl dem individuellen Fall anzupassen ist, siehe [Abbildung 2](#). Die Datenlage weist auf eine Überlegenheit von nachfolgender Transplantation gegenüber keiner Transplantation hin [[15](#), [22](#), [23](#), [38](#), [54](#), [62](#), [64](#)].

In molekularer Remission und bei Vorhandensein eines PCR-negativen Transplantates wird im Allgemeinen die autologe gegenüber der allogenen PBSCT bevorzugt, da die geringere Toxizität der autologen Transplantation den Vorteil der höheren antileukämischen Effizienz des allogenen Ansatzes ausgleicht [[15](#), [22](#), [30](#), [45](#), [49](#), [54](#)].

Ausgesprochene Risikokonstellationen, wie persistierende Positivität der PCR oder sehr kurze Erstremissionsdauer (unter 1 bis 1,5 Jahren) gelten als Indikation für den Einsatz einer allogenen PBSZT. Bei nicht durchführbarer Transplantation kann mit ATO oder Chemotherapie oder mit der Kombination von beidem, bzw. einer experimentellen Therapie weiter behandelt werden (siehe auch [Abbildung 2](#)) [[11](#), [35](#), [52](#)]. Der Toxin- gekoppelte Anti-CD33-Antikörper Gemtuzumab ozogamicin (GO) zeigte bei multipel vorbehandelten APL-Patienten eine hohe Wirksamkeit [[11](#)]. GO wurde nach längerer Nichtverfügbarkeit im September 2017 von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) wieder für selektionierte AML-Patienten zugelassen. Ausgehend von Japan kamen synthetische Retinoide mit guter Wirksamkeit zum Einsatz [[52](#)].

Zur Therapie von Rezidiven nach Erstlinientherapie mit ATO plus ATRA gibt es keine gesicherten Daten. Empfohlen wird der erneute Einsatz von ATO oder alternativ von ATRA und herkömmlicher Chemotherapie entsprechend den international üblichen Schemata der Primärtherapie, gefolgt von Konsolidierung.

## **6.2 Therapiemodalitäten**

### **6.2.1 Substitutionstherapie zur Stabilisierung bei Blutungsneigung**

Bereits vor Einleitung der APL-spezifischen Therapie muss auf eine ausreichende Substitutionstherapie zur Stabilisierung der Gerinnungsstörungen und der Thrombozytopenie geachtet werden. Als Risikofaktoren für eine letale Blutung vor oder in den ersten Tagen nach Therapiebeginn gelten insbesondere: aktive Blutung, Hypofibrinogenämie (<100 mg/dl) erhöhte Spiegel von D-Dimeren oder Fibrinolyseprodukten, verlängerte Prothrombinzeit oder PTT, hohe periphere Leukozyten- oder Blastenzahl, ausgeprägte Thrombozytopenie, erhöhter Kreatininwert und schlechter Allgemeinzustand [[16](#)].

### **6.2.2 All-trans-Retinsäure (ATRA)**

ATRA, ein Derivat der Vitamin A-Säure, bewirkt auf molekularer Ebene eine Aufhebung des Differenzierungsblocks der promyelozytären Blasten und induziert die Ausreifung in reife neutrophile Granulozyten, verbunden mit einer Rückbildung der Gerinnungsstörungen innerhalb weniger Tage. Die außerordentlich hohe Wirksamkeit von ATRA ist APL-spezifisch [[26](#)].

Bei morphologischem Bild einer APL und dem Vorliegen schwerer plasmatischer Gerinnungsstörungen ist der Therapiebeginn mit ATRA gerechtfertigt bevor die genetische Bestätigung der Diagnose vorliegt. ATRA wird kontinuierlich bis zum Erreichen der kompletten Remission, maximal bis zu 90 Tage verabreicht. Durch eine ATRA-Monotherapie erreichen 80 bis 90% der Patienten mit neu diagnostizierter APL eine komplette Remission. Anhaltende Remissionen nach alleiniger ATRA-Therapie werden jedoch kaum gesehen. Das während der ATRA-Therapie beobachtete APL-Differenzierungssyndrom (früher ATRA-Syndrom) [[21](#)] bedarf der frühzeitigen Erken-

nung und Therapie, siehe Kapitel 6.2.4 ATRA ist obligater Bestandteil der Induktionstherapie bei der APL.

### 6.2.3 Arsentrioxid

Arsenverbindungen stellen die effektivste Monosubstanz bei der Therapie der APL dar. Die meisten klinischen Erfahrungen liegen mit Arsentrioxid ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ; ATO) vor. *In vitro*-Untersuchungen von ATO an APL-Blasten zeigen einen dosisabhängigen dualen Effekt. Höhere Konzentrationen induzieren in erster Linie Apoptose, niedrigere Konzentrationen eine partielle Differenzierung [59]. ATRA greift am RARA-Teil des PML/RARA-Proteins an, während der PML-Teil die Zielstruktur von ATO ist. Beide Substanzen wirken synergistisch und führen zu einer Degradierung des PML/RARA-Fusionsproteins, was zur Eliminierung der APL-Blasten und zu einer Steigerung der antileukämischen Effizienz führt [2].

Die Wirkungsentfaltung von ATO ist in etwa 50% der Fälle von einem signifikanten Anstieg der Leukozytenzahl (Hyperleukozytose) und vom Ausschwemmen von Vorstufen der Granulopoese in das periphere Blut begleitet. Eine potenziell gefährliche Nebenwirkung der Therapie ist das APL-Differenzierungssyndrom (ADS) [21], das in bis zu 25% der Fälle beobachtet wird (siehe Kapitel 6.2.6.2). Die mögliche Verlängerung der QT/QTcF-Zeit ggf. verbunden mit Elektrolytverschiebungen von Kalium und Magnesium können eine Dosisreduktion erforderlich machen [18]. Ein Pseudotumor cerebri wird insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet und ist eine potenziell bedrohliche Komplikation [55].

Die Zulassung von ATO erfolgte initial ausschließlich für die rezidierte/ refraktäre APL, wo die Substanz nach wie vor die Therapie der Wahl darstellt [35, 38, 44, 59, 60]. Die Rate an hämatologischer Remission von Patienten im ersten Rezidiv beträgt über 90% und an molekularer Remission etwa 70%. Wahrscheinlich kann über die Hälfte der Patientin im ersten Rezidiv nach herkömmlicher Therapie mit ATRA und Chemotherapie mit ATO kurativ behandelt werden [35, 38].

Aufgrund seiner guten Wirksamkeit im APL-Rezidiv wurde ATO auch in der Primärtherapie untersucht. Daten aus dem Iran und Indien mit ATO-Monotherapie zeigten eine exzellente Wirksamkeit und wurden in den USA bestätigt [17, 24, 43]. Die Integration von ATO in ATRA plus Chemotherapie-basierte Konzepte zeigte, dass ATO als zusätzliche Konsolidierung das Rezidivrisiko reduzierte und die Überlebensrate verbesserte [47]. Weitere Studiendaten zeigten, dass ein erheblicher Teil der Chemotherapie durch ATO ersetzt werden kann, ohne die Ergebnisse zu verschlechtern [31].

In zwei randomisierten Studien bei APL-Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko (Standard-Risiko) wurde ein komplett chemotherapie-freier Therapieansatz (ATO plus ATRA) mit der herkömmlichen Therapie (ATRA plus Idarubicin/Mitoxantron) verglichen [13, 40, 46]. ATRA plus ATO zeigte sich in beiden Studien hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit signifikant überlegen begleitet von einem Überlebensvorteil bei längerer Nachbeobachtung [46]. Auch die Fröhrtodesrate war unter ATO geringer. Aufgrund dieser Daten wurde ATO im Herbst 2016 auch für die Therapie der Standardrisiko-APL von der EMA zugelassen. Bei Hochrisiko-APL wird der Stellenwert von ATO in einer laufenden europäischen Studie (APOLLO-Studie, NCT02688140) untersucht.

Nach Ergebnissen aus China ist orales Tetra-Arsen-Tetrasulfid hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ebenso gut wirksam wie intravenös verabreichtes ATO [65]. Orale Arsenverbindungen sind in der EU nicht verfügbar.

Unter Therapie mit ATO sind EKG-Veränderungen mit Verlängerungen der QTcF-Zeit (siehe Kapitel 5.1). und Elektrolytverschiebungen vor allem von Kalium und Magnesium besonders zu beachten. Der Kaliumwert sollte über 4 mmol/l und der Magnesiumwert über 1,8 mg/dl liegen.

Regelmäßige EKG Kontrollen sind indiziert. Bei einem QTcF-Intervall von über 500 msec wird die Therapie wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen (torsade des pointes) unterbrochen [18, 50]. Eine Komedikation mit Medikamenten, welche ebenso wie ATO die QTcF-Zeit verlängern können, sollte unbedingt vermieden werden und bedarf, falls nicht zu umgehen, einer intensivierten EKG-Überwachung.

Weitere häufige, üblicherweise nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen und Anstieg der Transaminasen, Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Müdigkeit, Fieber, Neuropathie, sowie Diarrhöe und Hypokaliämie. Reaktivierungen von Herpes Infektionen (Herpes Zoster) werden z.T. häufig beobachtet. Hinsichtlich einer generellen Herpes-Prophylaxe gibt es keine gesicherten Daten. Ausführliche Informationen und Empfehlungen zu unerwünschten Effekten von ATO sind in der Fachinformation von Arsentrioxid, (Trisenox<sup>TM</sup>) enthalten [18].

#### **6.2.4 Chemotherapie**

Die APL- Blasten sind hoch sensitiv gegenüber Anthrazyklinen. Die Kombination von ATRA und einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie führt zu Remissionsraten über 90% [50]. Einen direkten Vergleich der Anthrazykline Daunorubicin und Idarubicin gibt es nicht. Die Rolle von Cytosin-Arabinosid (Ara-C) ist Gegenstand der Diskussion. Die Daten geben jedoch klare Hinweise, dass Ara-C das antileukämische Potenzial der Therapie erhöht und insbesondere die Prognose von Patienten mit Hochrisiko-APL verbessert [3, 4, 6, 34, 37, 56].

ATRA und Chemotherapie sollen während der Induktionsphase generell simultan verabreicht werden [20]. Dies ist insbesondere bei Hochrisiko-Patienten wichtig, für die ATRA und Chemotherapie weiterhin die Standardtherapie ist.

Übliche kurz- und mittelfristige Nebenwirkungen der Chemotherapie bei APL entsprechen der AML-Therapie: Übelkeit und Erbrechen, bakterielle und Pilzinfektionen aufgrund der Neutropenie, Anämiesymptome, Blutungsneigung bei ausgeprägter Thrombozytopenie (bei APL verstärkt durch Gerinnungsstörungen), Schleimhauttoxizität, kardiale Symptome durch die Anthrazykline, und Alopezie. Zusätzliche langfristige Komplikationen sind Beeinträchtigung der Fertilität und ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome.

#### **6.2.5 Molekulares Monitoring**

Das molekulare Monitoring bei der APL erfolgt mittels RT-PCR des PML-RARA-Transkriptes zur Erfassung des molekularen Remissionsstatus. Ziel des Monitorings ist die frühzeitige Erfassung und Therapie des molekularen Rezidives noch vor dem Übergang in das prognostisch ungünstigere hämatologische Rezidiv [28, 38]. In den ersten drei Jahren nach Remissionseintritt sollten dreimonatige Kontrollen des Knochenmarks erfolgen, die je nach individuellem Risiko weiter fortgesetzt werden. Aufgrund der sehr niedrigen Rezidivrate der Standardrisikogruppe nach ATO-Therapie [40, 46], ist speziell für diese Patienten eine Konsensusempfehlung in Vorbereitung, auf ein routinemäßiges molekulares Monitoring zu verzichten.

Falls die kontinuierliche Überwachung durch PCR aus Knochenmark nicht durchführbar ist, kann alternativ individuell die PCR aus dem peripheren Blut eingesetzt werden. Exakte Daten zur optimalen Dauer des Monitorings und sichere Vergleiche der Sensitivität von Kontrollen aus Knochenmark und peripherem Blut sind jedoch nicht verfügbar. Bei Einsatz einer qualitativen nested PCR wird eine Sensitivität der PCR von  $10^{-4}$  gefordert. Mit der quantitativen REAL-time-PCR kann die Kinetik der MRD genauer erfasst werden. Beim Wiederauftreten eines positiven Transkript-Nachweises soll der Befund kurzfristig, d. h. nach etwa 14 Tagen, im Rahmen einer erneuten Knochenmarkpunktion kontrolliert werden.



## 6.2.6 Supportive Therapie

### 6.2.6.1 Gerinnungsstörungen

Die mit der APL assoziierten Gerinnungsstörungen sind ein wesentlicher Grund für die hohe Frühmortalität. Der Gerinnungsstatus wird mit den globalen Tests der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (INR, Quick), sowie dem Fibrinogenspiegel und der Thrombozytenzahl überwacht. Die Laborkontrollen sollen in Abhängigkeit von der klinischen Situation, bis zur Rückbildung der Gerinnungsstörungen mindestens einmal täglich erfolgen. Die Substitution erfolgt mit Fibrinogen, FFP (fresh frozen plasma) und Thrombozytenkonzentrat. Ziel sind Fibrinogenwerte über 100 bis 150 mg/dl und Thrombozytenwerte über 30 000 bis 50 000/ $\mu$ l. Bei erniedrigtem Faktor XIII kann eine Substitution im individuellen Fall zur Stabilisierung der Gerinnung beitragen. Der Nutzen von Antifibrinolytika und einer niedrig dosierten Heparintherapie ist nicht gesichert [55].

### 6.2.6.2 Hyperleukozytose, APL-Differenzierungssyndrom

Eine typische Nebenerscheinung unter der Behandlung mit ATRA oder ATO ist die Entwicklung einer Hyperleukozytose in der Anfangsphase der Therapie, vor allem bei Patienten mit der APL-Variante. Die Hyperleukozytose wird mit Chemotherapie behandelt. Eine Leukapherese erbrachte in frühen Studien keine befriedigende Kontrolle der Hyperleukozytose und wird deshalb nicht als hilfreich angesehen [21]. Eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation unter der Therapie mit ATRA oder ATO ist das sog. APL-Differenzierungssyndrom (ADS, früher ATRA-Syndrom) [21]. Die Hauptsymptome sind:

- Fieber unklarer Genese
- Ödeme / Gewichtszunahme
- Atemnot
- Lungeninfiltrate ohne Hinweis auf eine Infektion
- Pleura- oder Perikarderguss

Zur Prophylaxe eines ADS ist die Verabreichung von Prednisolon 0,5 mg/kg/Tag parallel zu ATO obligater Bestandteil der Therapie. Ein ADS kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit ATRA oder ATO auftreten. Es wird ausschließlich aufgrund klinischer Kriterien diagnostiziert. Zumeist tritt es innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn auf, kann sich aber auch noch später manifestieren. Es ist fast immer, aber nicht obligat, mit einem Anstieg der Leukozytenzahl assoziiert. Durch einen frühen Beginn der Chemotherapie wird das Risiko ein ADS zu entwickeln reduziert. Bei Standardrisiko Patienten, die unter ATO/ATRA eine Leukozytose entwickeln, sollte HU prophylaktisch begonnen werden.

Wegen der Gefährlichkeit des ADS ist im Falle eines klinischen Verdachtes umgehend Dexamethason in einer Dosierung von 10 mg i.v. zweimal täglich zu applizieren. Dexamethason wird bis zum Abklingen der Symptome fortgesetzt. Der Einsatz von Dexamethason wird ausdrücklich auch dann empfohlen, wenn nicht sicher zwischen einem ADS und anderen Differenzialdiagnosen (z.B. Pneumonie, Herzinsuffizienz) unterschieden werden kann. Eine prophylaktische Gabe von Steroiden wird generell parallel zur Therapie mit ATO empfohlen. Teilweise wird eine Begleittherapie mit Steroiden auch bei der herkömmlichen ATRA plus Chemotherapie von Hochrisiko-APL praktiziert: Der Wert dieser Prophylaxe ist jedoch nicht gesichert.

Bei einer leichten Form des ADS kann die Therapie mit ATRA- bzw. ATO unter Dexamethason-Schutz fortgesetzt werden. Bei schwerer Ausprägung des Syndroms, z. B. mit beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz, progredienter Niereninsuffizienz oder Intensivpflichtigkeit

aufgrund anderer Symptome, wird die Therapie mit ATRA oder ATO unterbrochen und kann nach Rückbildung der Symptome und Reduktion der Leukozytenzahl wieder aufgenommen werden. Die nicht selten unter ATO und/oder ATRA massiv ansteigende Leukozytenzahl sollte bei Wiederaufnahme mindestens unter 10 000/ $\mu$ l, besser noch stabil in tiefere Bereiche abgesenkt sein.

### **6.2.6.3 Infektionen**

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

## **6.3 Besondere Situationen**

### **6.3.1 APL mit seltenen Translokationen**

Die APL mit t(11;17)(q23;q21) (PLZF/RARA) ist in der Regel nicht sensitiv gegenüber der Therapie mit ATRA oder Arsentrioxid. Deshalb in dieser Situation ein Vorgehen wie bei anderen Formen der AML mit Induktion und risikoadaptierter Postremissionstherapie entsprechend Alter, Ansprechen und Komorbidität empfohlen (siehe AML). Die Translokationen t(11;17)(q13;q21) (NUMA/RARA) und t(5;17)(q35;q21) (NPM1/RARA) gelten als ATRA-sensitiv. Bei der Translokation t(5;17) wurde ein Ansprechen auf ATO beobachtet. Bei der Translokation t(4;17) liegen keine Daten zum Therapieansprechen vor.

### **6.3.2 Ältere Patienten**

Therapielimitierend bei älteren Patienten ist in der Regel die Komorbidität. Auch ältere Patienten sprechen sehr gut auf eine Therapie mit ATRA und Chemotherapie bzw. ATO an. Auch im fortgeschrittenen Alter sollte ein kurativer Therapieansatz angestrebt werden [33, 36, 37]. Abhängig von Allgemeinzustand und der Komorbidität muss die Intensität der jeweiligen Therapie angepasst werden (siehe Leitlinie AML). Für ältere Patienten der Hochrisiko-Gruppe, die keine ausreichend dosierbare Chemotherapie tolerieren können, kommt alternativ der primäre Einsatz von ATO (als individueller Heilversuch) in Kombination mit ATRA infrage.

### **6.3.3 Schwangerschaft**

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

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

Im zweiten und dritten Trimenon bestehen keine Kontraindikationen gegen eine kombinierte Behandlung mit ATRA und Anthrazyklinen. Eine Zusammenfassung der publizierten Fälle bei der Gesamtheit von AML-Patientinnen zeigt kein erhöhtes mütterliches Risiko und kein erhöhtes Risiko für Missbildungen beim Kind. Allerdings ist die Rate von Aborten, von Frühgeburten und von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht erhöht [14, 57] Da diese Komplikationen mit

der Chemotherapie assoziiert sind, kann bei Schwangeren mit APL in niedrigem oder intermediärem Risiko eine Monotherapie mit ATRA durchgeführt werden. Bei Patientinnen der Hochrisiko-Gruppe ist eine Kombinationstherapie von ATRA und Anthrazyklinen (vorzugsweise Daunorubicin) trotz der damit verbundenen Risiken indiziert.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.2 Nachsorge

Rezidive nach fünfjähriger Remissionsdauer sind selten. Vereinzelt werden jedoch Spätrezidive nach über 10 Jahren beobachtet. Nach den Resultaten von Langzeitbeobachtungen ist von einer Rate an sekundärer Leukämie nach APL von durchschnittlich 2,5% auszugehen. Zur Erfassung von Spättoxizität, Spätrezidiven oder sekundärer Leukämie und anderen Zweitmalignomen ist eine Langzeitüberwachung mit einmal jährlichen Kontrolluntersuchungen zu empfehlen.

## 9 Literatur

1. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al.: Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 129:1275-1283, 2017. DOI:10.1182/blood-2016-09-736686
2. Ablain J, de Thé H.: Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 117:5795-5802, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-02-329367
3. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al.: Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 24:5703-5710, 2006. DOI:10.1200/JCO.2006.08.1596
4. Adès L, Sanz M, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of the French-Belgian-Swiss and the PETHEMA results. *Blood* 111:1078-1084, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-07-099978
5. Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al.: Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 115:1690-1696, 2010. DOI:10.1182/blood-2009-07-233387
6. Adès L, Chevret S, Raffoux E, et al.: Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL patients. *Am J Hematol* 388:556-559, 2013. DOI:10.1002/ajh.23451
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
8. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al.: AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 117:4716-4725, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-08-302950
9. Beaumont M, Sanz M, Carli PM et al.: Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 21:2123-2121, 2003. DOI:10.1200/JCO.2003.09.072
10. Braun T, Cereja S, Chevret S, et al. Evolving characteristics and outcome of secondary acute promyelocytic leukemia (APL): A prospective analysis by the French-Belgian-Swiss APL group. *Cancer* 121:2393-9, 2015. DOI:10.1002/cncr.29389.
11. Breccia M, Lo-Coco F: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute promyelocytic leukemia: mechanisms of action and resistance, safety and efficacy. *Expert Opin Biol Ther* 11:225-234, 2011. DOI:10.1517/14712598.2011.543895

12. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, et al.: Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 Trial. *Leukemia* 27:843-851, 2013. DOI:10.1038/leu.2012.360
13. Burnett AK, Russell NH, Hills, et al.: Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1295-1305, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00193-X
14. Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al.: The Management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. *Clin Leuk* 1:183-191, 2007. DOI:10.3816/CLK.2007.n.006
15. de Botton S, Fawaz A, Chevret S et al.: Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 23:120-126, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.03.127
16. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al.: Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 111:3395-3402, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-07-100669
17. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli, et al.: Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 107:3469-3473, 2006. DOI:10.1182/blood-2005-10-4006
18. Fachinformation TRISENOX 1mg/ml, November 2016. <http://www.teva.de/index.php?elD=dumpFile&t=f&f=40279&g=-1&r=11068%2C11068&token=397b2b3c1d980b90cebb79b1484c4>
19. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S et al.: Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 82:3241-3249, 1993. PMID:8241496
20. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al.: Randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94:1192-1200, 1999. PMID:10438706
21. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 117:292-296, 1992. PMID:1637024
22. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, et al.: Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97. *Cancer Sci.* 104:1339-1345, 2013. DOI:10.1111/cas.12230
23. Ganzel C, Mathews V, Alimoghaddam K, et al.: Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *Bone Marrow Transplant* 51:1180-1183, 2016. DOI:10.1038/bmt.2016.96
24. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, et al.: Phase II Study of Single-Agent Arsenic Trioxide for the Front-Line Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 29:2753-2757, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.32.2107
25. Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, et al.: The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR $\alpha$  Fusion inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell* 74:423-431, 1993. DOI:10.1016/0092-8674(93)80044-F
26. Grignani F, Fagioli M, Alcalay M et al.: From genetics to treatment. *Blood* 83:10-25, 1994. PMID:8274729
27. Grimwade D, Biondi A; Mozziconacci MJ, et al.: Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. *Blood* 96:1297-1308, 2000. PMID:10942371

28. Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al.: Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol* 27:3650-3658, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1533
29. Hasan SK, Ottone T, Schlenk RF, et al. Analysis of t(15;17) chromosomal breakpoint sequences in therapy-related versus de novo acute promyelocytic leukemia: association of DNA breaks with specific DNA motifs at PML and RARA loci. *Genes Chromosomes Cancer* 49:726-732, 2010. DOI:10.1002/gcc.20783.
30. Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J et al.: Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 20:1021-1025, 2014. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.03.025
31. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al.: All-trans-retinoic acid, idarubicin, and intravenous arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 120:1570-1580, 2012. DOI:10.1182/blood-2012-02-410746
32. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia* 31:2347-2354, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.92.
33. Latagliata R, Breccia M, Fazi P, et al.: GIMEMA AIDA 0493 amended protocol for elderly patients with acute promyelocytic leukaemia. Long-term results and prognostic factors. *Br J Haematol* 154:564-568, 2011. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08593.x.
34. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, et al.: High-dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of the German AMLCG. *Leukemia* 23:2248-2258, 2009. DOI:10.1038/leu.2009.183
35. Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D.: Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 26:433-442, 2012. DOI:10.1038/leu.2011.245
36. Lengfelder E, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Outcome of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: results of the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. Outcome of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: results of the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Ann Hematol* 92:41-52, 2013. DOI: 10.1007/s00277-012-1597-9
37. Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F: Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol* 92:1181-1188, 2013. DOI:10.1007/s00277-013-1788-z
38. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al.: Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 29:1084-1091, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.12
39. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al.: Front-line Treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk- adapted consolidation for adults younger than 61 year: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 116:3171-3179, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-03-276196
40. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al.: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369:111-121, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1300874
41. Lou Y, Suo S, Tong Y et al.: Outcomes and prognostic factors of first relapsed acute promyelocytic leukemia patients undergoing salvage therapy with intravenous arsenic trioxide and chemotherapy. *Ann Hematol* 93:941-948, 2014. DOI:10.1007/s00277-013-2000-1
42. Madan V, Shyamsunder P, Han L et al.: Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1672-1681, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.69

43. Mathews V, George B, Chendamarai E, et al.: Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol* 28: 3866-3871, 2010. [DOI:10.1200/JCO.2010.28.5031](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.5031)
44. Niu C, Yan H, Yu T, et al.: Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 94:3315-3324, 1999. [PMID:10552940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10552940/)
45. Pemmaraju N, Tanaka MF, Ravandi F, et al.: Outcomes in patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with or without autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 13:485-492, 2013. [DOI:10.1016/j.clml.2013.02.023](https://doi.org/10.1016/j.clml.2013.02.023)
46. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al.: Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 35:605-612, 2017. [DOI:10.1200/JCO.2016.67.1982](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982)
47. Powell BL, Moser B, Stock W, et al.: Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Inter-group Study C9710. *Blood* 116:3751-3757, 2010. [DOI:10.1182/blood-2010-02-269621](https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-269621)
48. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood* 100:1972-1976, 2002. [DOI:10.1182/blood-2001-12-0312](https://doi.org/10.1182/blood-2001-12-0312)
49. Ramadan SM, Di Veroli A, Camboni A, et al.: Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era. *Haematologica* 97:1731-1735, 2012. [DOI:10.3324/haematol.2012.065714](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065714)
50. Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 32:3723-3728, 2014. [DOI:10.1200/JCO.2013.51.2913](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.2913)
51. Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C et al.: 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 309:549-550, 1977. [DOI:10.1016/S0140-6736\(77\)91415-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91415-5)
52. Sanford D, Lo-Coco F, Sanz MA, et al.: Tamibarotene in patients with acute promyelocytic leukaemia relapsing after treatment with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide. *Br J Haematol* 171:471-477, 2015. [DOI:10.1111/bjh.13607](https://doi.org/10.1111/bjh.13607)
53. Sanz MA, Lo-Coco F, Martin G, et al.: Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96:1247-1252, 2000. [PMID:10942364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942364/)
54. Sanz MA, Labopin M, Gorin NC et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39:461-469, 2007. [DOI:10.1038/sj.bmt.1705620](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705620)
55. Sanz MA, Grimwade D, Tallman M et al.: Management of acute promyelocytic leukemia. Recommendations from an expert on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113:1875-1891, 2009. [DOI:10.1182/blood-2008-04-150250](https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150250)
56. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al.: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 115:5137-5146, 2010. [DOI:10.1182/blood-2010-01-266007](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-266007)

57. Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, et al.: Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 94:1357-6113, 2015. DOI: [10.1007/s00277-015-2372-5](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2372-5)
58. Schlenk RF, Germing U, Hartmann F, et al.: High-dose cytarabine and mitoxantrone in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2005;19:978-983, 2005. DOI:[10.1038/sj.leu.2403766](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403766)
59. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al.: Use of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 89:3354-3360, 1997. PMID:[9129042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129042/)
60. Soignet SL, Frankel S, Douer D, et al.: United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19:3852-3860, 2001. PMID: [11559723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11559723/)
61. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al.: All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 337:1021-1028, 1997. PMID:[9321529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9321529/)
62. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al.: Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1479-1484, 2009. DOI:[10.1016/j.bbmt.2009.07.010](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.010)
63. Vickers M, Jackson G, Taylor P, et al.: The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia* 14:722-726, 2000. PMID:[10764161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764161/)
64. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, et al.: Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 121:3095-3102, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-11-466862](https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-466862)
65. Zhu HH, Wu DP, Jin J, et al.: Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 31:4215-4221, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2013.48.8312](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.8312)

## 10 Aktive Studien

<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>

## 12 Studienergebnisse

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

## 13 Zulassungsstatus

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

## 14 Links

Therapieempfehlung für die Primärtherapie der APL und des Rezidivs: verfügbar über die AML-Studiengruppen und das Kompetenznetz akute und chronische Leukämie

## 15 Anschriften der Verfasser

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

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

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

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

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

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

### **Univ.-Prof. Dr. med. Dietger Niederwieser**

Universitätsklinikum Leipzig  
Zentrum für Innere Medizin  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Johannisallee 32  
04103 Leipzig  
[Dietger.Niederwieser@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Dietger.Niederwieser@medizin.uni-leipzig.de)

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

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

### **Prof. Dr. Richard F. Schlenk**

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)  
Marsilius Arkaden  
Turm West 9 Stock  
Im Neuenheimer Feld 330.3  
69120 Heidelberg  
[richard.schlenk@nct-heidelberg.de](mailto:richard.schlenk@nct-heidelberg.de)

### **Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)



## 16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, basierend auf den Empfehlungen des Guidelines International Network (Version vom 9. Oktober 2015, <http://annals.org/aim/fullarticle/2450219/guidelines-international-network-principles-disclosure-interests-management-conflicts-guidelines>) und der AWMF (Version vom 10. November 2017, [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/leitlinien/awmf-publikationen/20171110\\_awmf\\_empfehlungen\\_zu\\_interessenkonflikten\\_v2.2\\_f](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/leitlinien/awmf-publikationen/20171110_awmf_empfehlungen_zu_interessenkonflikten_v2.2_f))

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/Fonds	Patent / Urheberrecht/Lizenz	Honore	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI <sup>1</sup>
Lambert	GHOL, Hôpital de Nyon CHUV – Universitätsklinikum Lausanne	2	-	-	-	-	-	-
Lengfelder	Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg	Novartis, Teva	-	-	Novartis, Teva	-	-	-
Nachbaur	Medizinische Universität Innsbruck	-	-	-	-	-	-	-
Niederwieser	Universitätsklinikum Leipzig	Bayer, Collectis, Novartis	-	-	-	-	-	-
Platzbecker	Universitätsklinikum Dresden	Teva	-	-	Teva	Teva	Teva	-
Schlenk	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Universitätsklinikum Ulm	-	-	-	Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer, Teva	AstraZeneca, Janssen, Novartis, Pfizer, PharmaMar	-	-
Wörmann	DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin	-	-	-	-	-	-	-

Legende:

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

<sup>2</sup> - kein Interessenkonflikt