

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformation	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathophysiologie	3
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	6
5.2.1 Erstdiagnose	6
5.2.2 Krankheitsverlauf	8
5.3 Klassifikation	9
5.3.1 Übersicht	9
5.3.2 AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10
5.3.3 Therapie-assoziierte myeloide Neoplasien (Therapy-related myeloid .. neoplasia, tAML)	11
5.3.4 Akute Promyelozytenleukämie (APL) und Blastische Plasmazytoide .. Dendritische Neoplasie (BPDCN)	13
5.4 Prognostische Faktoren	13
5.4.1 Messbare Resterkrankung (MRD)	14
5.5 Differenzialdiagnose	15
6 Therapie	16
6.1 Therapiestruktur	16
6.1.1 Erstlinientherapie	19
6.1.1.1 Intensiv behandelbare Pat. mit kurativer Therapie-Intention („fit“)	19
6.1.1.1.1 Induktionstherapie	19
6.1.1.1.1.1 7+3	19
6.1.1.1.1.2 Pat. mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML), Pat. .. mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt und Pat. mit CD33- positiver AML und bZIP in-frame mutiertem CEBPA	20
6.1.1.1.1.3 Pat. mit FLT3-Mutation	21
6.1.1.1.1.4 Pat. mit Myelodysplasie-assoziiertes AML und Pat. mit Therapie-as- .. soziertes AML (tAML)	21
6.1.1.1.1.5 Pat. mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt	22
6.1.1.1.1.6 Pat. ohne Zuordnung zu den genannten Subgruppen	22
6.1.1.1.2 Postremissionstherapie	22

6.1.1.1.2.1 Pat. mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Pat. mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt und Pat. mit CD33-positiver AML und bZIP in-frame mutiertem CEBPA – Konsolidierung	.. 23
6.1.1.1.2.2 Pat. mit FLT3-Mutation - Konsolidierung	24
6.1.1.1.2.3 Pat. mit Myelodysplasie-assoziiertes AML und Pat. mit Therapie-assoziiertes AML (tAML) - Konsolidierung	.. 25
6.1.1.1.2.4 Pat. mit intermediärer oder ungünstiger Prognose	25
6.1.1.2 Ältere fitte Pat.	26
6.1.1.3 Ältere Pat. ohne intensive Therapiemöglichkeit	27
6.1.2 Rezidivtherapie	29
6.1.3 Supportive Therapie	31
6.3 Kinder und Jugendliche	32
6.3.1 Grundlagen	32
6.3.2 Klinisches Bild	32
6.3.3 Diagnose	33
6.3.4 Prognostische Faktoren und Risikogruppen	33
6.3.5 Therapie	34
6.3.5.1 Chemotherapie	34
6.3.5.2 Allogene Stammzelltransplantation	35
6.3.5.3 Rezidiv	35
6.3.5.4 Myeloische Leukämie bei Trisomie 21	35
6.3.5.5 Akute Promyelozytäre Leukämie (APL)	35
6.3.5.6 Therapie-assoziiertes AML	35
6.3.6 Spätfolgen	36
6.3.7 Ausblick	36
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	36
8.1 Verlaufskontrolle	36
8.2 Nachsorge	36
9 Literatur	37
10 Aktive Studien	44
11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle	44
13 Zulassungsstatus	44
14 Links	45
15 Anschriften der Experten	45
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	46

Akute Myeloische Leukämie (AML)

ICD-10: C92.0, C92.5, C92.6, C92.7, C92.8, C92.9, C93.0

Stand: August 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Christoph Röllig, Francis Ayuketang Ayuk, Jan Braess, Michael Heuser, Markus G. Manz, Jakob Passweg, Dirk Reinhardt, Richard F. Schlenk, Armin Zebisch

Vorherige Autoren: Dietrich Wilhelm Beelen, Thomas Büchner, Richard Greil, Dietger Niederwieser, Markus Schaich

1 Zusammenfassung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach den WHO-/ICC-Klassifikationen anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen der einzelnen Patientinnen und Patienten (Pat.) ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Pat. kurativ.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der hämatopoietischen Stamm- und Progenitorzellen mit variabler myelopoietischer Differenzierung.

Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Pat. und innerhalb eines Jahres bei allen Pat. zum Tode [97].

Erst nach Einführung von Daunorubicin und Cytarabin wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht [22]. Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Dies wurde in zwei registerbasierten Studien aus den USA und Großbritannien nachgewiesen. Dabei haben von therapeutischen Fortschritten vor allem junge Pat. profitiert, während die Prognose der über 70- bis 75-jährigen älteren Pat. fast unverändert schlecht blieb [94, 102].

2.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit beträgt etwa 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und steigt mit dem Alter an mit altersspezifischen Inzidenzen von über 100 Fällen pro 100.000 Einwohner bei Pat. im Alter über 70 Jahre. Der Altersmedian lag in einem schwedischen Register erwachsener Pat. bei 72 Jahren [44].

2.3 Pathophysiologie

Ursprung ist die pathologische Proliferation klonaler myeloischer Blutvorläuferzellen, die nicht regulär ausdifferenzieren und die immunphänotypisch meist Charakteristika des hochproliferativen Progenitorpools (d. h. CD34+/CD38+) oder seltener des Stammzellpools (d. h. CD34+/

CD38-) tragen. Dieser proliferierende Klon überwächst das gesunde Knochenmark und führt zur Depletion der gesunden Hämatopoese mit den daraus resultierenden klinischen Konsequenzen einer Neutropenie (Infektionen, Sepsis), Thrombozytopenie (Blutungen) und Anämie (Dyspnoe, Leistungsminderung). Mit Beginn der zytogenetischen Diagnostik in den 1980er Jahren wurde klar, dass – im Gegensatz zur CML – ganz verschiedene zytogenetische Aberrationen beobachtet werden können. Neben Gentranslokationen wie den Translokationen t(8;21), t(15;17) oder der Inversion inv(16) fanden sich auch numerische Veränderungen wie Trisomie 8, Monosomie 7 oder komplexe Veränderungen mit mehr als drei rekurrenten chromosomalen Aberrationen in einem Klon. Später konnte gezeigt werden, dass diesen Veränderungen eine sehr wichtige prognostische Rolle zukommt (siehe Kapitel 5.4). Durch die Einführung moderner molekularer Techniken, besonders des Next Generation Sequencing (NGS), wurde offenbar, dass auch innerhalb einzelner Pat. die Erkrankung aus genetisch verschiedenen Subklonen bestehen und der Anteil der verschiedenen Klone sich über den Krankheitsverlauf ändern kann (klonale Diversifikation/Evolution). Bei der NGS-Analyse von 200 AML-Pat. wurden pro Pat. im Durchschnitt 5 rekurrente Veränderungen nachgewiesen; die häufigsten Mutationen fanden sich in den bekannten Genen *FLT3*, *NPM1*, *DNMT3A* sowie *IDH1* oder *IDH2*, die jeweils in mindestens 20% der Pat. mutiert waren. Annähernd alle Pat. wiesen mindestens eine Mutation in einer von 9 für die Transformation kritischen, funktionellen Gruppen auf. Diese Veränderungen können in neun Klassen eingeteilt werden:

1. aktivierende Mutationen der Signaltransduktion (*FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS* u.a.)
2. Mutationen von myeloischen Transkriptionsfaktoren (*RUNX1*, *CEBPA* u.a.)
3. Fusionen von Transkriptionsfaktor-Genen (*PML-RARA*, *MYH11-CBFB* u.a.)
4. Mutationen von Chromatin-Modifikatoren (*MLL-PTD*, *ASXL1* u.a.)
5. Mutationen im Kohesin-Komplex (*SMC1S* u.a.)
6. Spliceosomen-Mutationen
7. Mutationen in Tumorsuppressorgenen (*TP53*, *WT1* u.a.)
8. *NPM1*-Mutationen
9. Mutationen in Genen der DNA-Methylierung (*TET1*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3B*, *DNMT1*, *DNMT3A*)

Weitergehende Untersuchungen zeigten, dass bei etwa 50% der Pat. neben dem dominanten Hauptklon mindestens ein weiterer Subklon nachweisbar war; bei einzelnen Pat. waren bis zu drei zusätzliche Leukämieklone vorhanden. Diese klonale Heterogenität könnte eine wesentliche Bedeutung für das Therapieansprechen bzw. für die Entwicklung eines Rezidivs haben [75].

2.4 Risikofaktoren

Ursachen sind Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung (nach japanischen Daten von Überlebenden der Atombomben auf Hiroshima und Nagasaki), Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden und Pestiziden. Radiotherapie und Zytostatika zählen zu den Verursachern, typischerweise Alkylanzien mit einem Auftreten der Leukämie 4-6 Jahre nach Anwendung und Aberrationen an den Chromosomen 5 und/oder 7, sowie Topoisomerase II-Hemmer (Anthrazykline, Anthrachinone, Epipodophylotoxine) mit einem Leukämie-Beginn 1-3 Jahre nach Exposition und häufig assoziierten Chromosomenaberrationen von Chromosom 11 Bande q23 aber auch der balancierten Translokation t(1,17). Jüngerer Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors, Therapie mit interkalierenden Substanzen (Anthrazyline, Anthrachinone) sowie Topoisomerase-II-Inhibitoren waren in einer großen Metaanalyse mit einem kurzen Latenzzeitraum bis zum Auftreten einer sekundären AML vergesellschaftet [50]. In einer großen Metaanalyse aus 23 epidemiologischen Studien mit 7.746 AML-Fällen wurde ein klarer Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der AML-Entstehung belegt. Das AML-Risiko

ist bei aktiven Rauchern um 40% und bei ehemaligen Rauchern um 25% gegenüber Nichtrauchern erhöht ($p < 0,001$), korreliert darüber hinaus mit der Zigarettenmenge und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen [36].

Die AML hat nicht selten einen Zusammenhang mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS-typische Genetik [108].

Vorangeschrittenes Lebensalter ist der größte Risikofaktor für die Entwicklung der AML. Altersassoziierte klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (age-related clonal hematopoiesis, ARCH/clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AML dar. Mutationen in den folgenden Genen wurden häufiger in CHIP Trägern gefunden, die später eine AML entwickelten als in CHIP Trägern, die keine AML entwickelten: DNMT3A, TET2, SRSF2, ASXL1, TP53, U2AF1, JAK2, RUNX1 und IDH2 [1]. Ebenso ist eine höhere varianten Allelfrequenz und eine höhere Zahl von CHIP Mutationen mit einem höheren Risiko verbunden, eine AML zu entwickeln. Je nach Konstellation erhöht sich das 10-Jahres-AML-Risiko um das 2-12,5-fache [1]. Bei familiärer Häufung myeloischer Neoplasien, suggestiven zytogenetischen Befunden oder Mutationen suggestiver Gene (z.B. CEBPA oder RUNX1) sollte eine familiäre Keimbahnmutation als Ursache der AML evaluiert werden [24].

3 Vorbeugung und Früherkennung

Außer einer Reduktion/Vermeidung der beeinflussbaren, oben genannten Risikofaktoren gibt es keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das klinische Erscheinungsbild der AML ist bestimmt durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz infolge der blastären Knochenmarkinfiltration sowie durch unspezifische Allgemeinsymptome.

Häufig sind die Symptome zuerst unspezifisch und erweisen sich im weiteren Verlauf als Ausdruck der Anämie (Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe etc.), der Neutropenie (insbesondere bakterielle Infektionen der Lunge, des Rachens und der Haut sowie systemische Mykosen) und der Thrombozytopenie (Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis). Eine vermehrte Blutungsneigung ist aber auch durch eine disseminierte intravasale Gerinnung und Hyperfibrinolyse möglich. Im Blut finden sich bei etwa 60% der Pat. eine Leukozytose, und unabhängig von der Leukozytenzahl leukämische Blasten. Übersteigt die Leukozytose einen Wert von ca. 100.000/ μl , besteht die Gefahr der Leukostase mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Symptomen. Die Leukostase stellt einen hämatologischen Notfall dar und erfordert eine rasche Senkung der peripheren Leukozytenzahl durch Chemotherapie und in Ausnahmefällen durch die Kombination von Chemotherapie und Leukapherese. Seltener sind aleukämische Verläufe mit normaler oder sogar erniedrigter Leukozytenzahl zu beobachten. Diese finden sich gehäuft bei der sekundären oder Therapie-assoziierten AML und bei älteren Pat. Bei der myelomonozytär/monoblastär differenzierten AML werden überdurchschnittlich häufig extramedulläre Manifestationen wie Hautinfiltrate, Meningeosis leukaemica, Gingivahyperplasie und Infiltration von Milz und Leber beobachtet.

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Krankheitsdefinierend ist ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut oder im Knochenmark oder in anderen Geweben (Myelosarkom), bzw. der Nachweis von AML-definierenden rekurrenten genetischen Veränderungen.

Folgende rekurrente Mutationen und Fusionen definieren nach aktueller **WHO-Klassifikation** (2022) eine AML unabhängig von der Blastenzahl: *PML::RARA* Fusion, *RUNX1::RUNX1T1* Fusion, *CBFB::MYH11* Fusion, *DEK::NUP214* Fusion, *RBM15::MRTFA* Fusion, *KMT2A* Umlagerung, *MECOM* Umlagerung, *NUP98* Umlagerung, *NPM1* Mutation. Die Diagnosestellung folgender genetisch definierender Subgruppen erfordert einen Blastenanteil $\geq 20\%$: CEBPA-Mutation, BCR::ABL, Myelodysplasie-assoziierte Veränderungen (MR, siehe 5.3) und „sonstige definierte genetische Veränderungen“ [52].

Die erstmals 2022 veröffentlichte **Internationale Konsensus-Klassifikation** (ICC) fordert einen Blastenanteil von $\geq 10\%$ für o.g. Entitäten mit folgenden Ergänzungen: andere *RARA* Umlagerungen, andere *KMT2A*-Umlagerungen, „andere seltene rekurrente Translokationen“ und in-frame bZIP *CEBPA* Mutationen gelten ebenfalls als AML-definierend [3], wenn die ICC-typische Blastenzahl von $\geq 10\%$ vorliegt siehe auch [Tabelle 2](#), [Tabelle 3](#) und [Tabelle 4](#).

Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose sowie ergänzende Untersuchungen zur Erfassung des Gesundheitszustands und zur Planung der Therapie sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Bei Pat. mit folgenden anamnestischen Konstellationen sollte der Verdacht auf das Vorliegen einer prädisponierenden Keimbahnmutation ausgeschlossen werden, insbesondere im Hinblick auf eine potentielle Stammzelltransplantation von einem Familienmitglied [30]:

- ≥ 2 Krebserkrankungen, davon 1 hämatologische
- Anamnese hämatologische Neoplasie plus
 - Hämatologische Neoplasie in erst- und zweitgradiger Verwandtschaft (Onkel, Tanten, Neffen, Nichten, Großeltern, Enkel, Halbgeschwister)
 - Solider Tumor im Alter ≤ 50 Jahre in erst- und zweitgradiger Verwandtschaft
 - Hämatologische Auffälligkeiten in erst- und zweitgradiger Verwandtschaft oder
- Hämatologische Neoplasie in ungewöhnlich jungem Alter

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf Akute Myeloische Leukämie

Ziel	Untersuchung
Diagnosesicherung	Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund
	Blutbild und Differenzialblutbild
	Knochenmarkzytologie und -zytochemie
	Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei Punctio sicca)
	Immunphänotypisierung (u.a. CD33 auf Blasten, CD4, CD56, CD123 und TCL1 zur Differenzierung einer BPDCN; MPO zu Linienzugehörigkeit)
	Zytogenetik Klassische Chromosomenanalyse, insbesondere Screening auf del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(11q), del(12p)/t(12p)/add(12p), -, -13/ del(13q), i(17q), -17/ add(17p) or del(17p), del(20q), and/or idic(X)(q13)
	Molekulargenetik (mindestens folgende Mutationen) <ul style="list-style-type: none"> • ASXL1 • BCOR • CEBPA • EZH2 • FLT3 (interne Tandemduplikationen (ITD), Mutant-Wildtyp-Quotient) • FLT3 TKD (Kodon D835 und I836) • IDH1 • IDH2 • NPM1 • RUNX1 • SF3B1 • SRSF2 • STAG2 • TP53 • U2AF1 • ZRSR2
Molekulargenetik (Translokationen) <ul style="list-style-type: none"> • PML::RARA • CBFβ::MYH11 • RUNX1::RUNX1T1 • BCR::ABL1 • KMT2A::(MLL-) Umlagerungen • DEK-NUP214 • MECOM Umlagerungen • RBM15-MRTFA • NUP98 Umlagerung 	
Ergänzende Untersuchungen/Maßnahmen	Allgemeinzustand (ECOG/WHO Score)
	Evaluierung der Komorbiditäten (z.B. HCT-CI Score)
	Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse
	Schwangerschaftstest
	Genpanel Sequenzierung (bei klinischen Konsequenzen)
	HLA-Typisierung (ggf. auch der Geschwister, Eltern, Kinder) + CMV Status (bei für die allogene Stammzelltransplantation geeigneten Pat.)
	Hepatitis- und HIV-Serologie
	Röntgen-Thorax
	EKG
	Herz-Echo, Lungenfunktion
	Symptombezogene Zusatzdiagnostik: CT Thorax, Abdomen-Sonografie

5.2.2 Krankheitsverlauf

Folgende Remissionskriterien gelten:

Komplette Remission

Morphologische komplette Remission (CR)

- Blasten im Knochenmark <5%
- Abwesenheit von extramedullären Manifestationen
- Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- keine Blasten im peripheren Blut

Morphologische komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi)

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von extramedullären Manifestationen
- Nur einer der folgenden Parameter trifft zu: Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ oder Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- keine Blasten im peripheren Blut

Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh)

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von extramedullären Manifestationen
- Neutrophile $\geq 500/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$
- keine Blasten im peripheren Blut

Diese Remissionskategorie beschreibt einen Zustand der morphologischen Leukämiefreiheit ohne adäquate Blutbildregeneration und füllt damit eine Lücke zwischen morphologischer Leukämiefreiheit (MLFS) und CR mit inkompletter Regeneration der Neutrophilen bzw. der Thrombozyten (CRi). Die CRh-Kategorie trägt der Tatsache Rechnung, dass bei adäquatem Ansprechen die Prognose eher durch eine Fortsetzung der Therapie vor Erreichen einer vollen CR als durch eine regenerationsbedingte Verzögerung günstig beeinflusst werden kann [8].

MRD-negative komplette Remission (CR_{MRD-}, CRh_{MRD-}, CRi_{MRD-})

- CR/CRh/CRi mit MRD unterhalb eines definierten Schwellenwertes (in RT-qPCR oder MFC)
- Bestätigung innerhalb von 4 Wochen erforderlich

CR/CRh/CRi mit MRD im niedrigpositiven Bereich (CR/CRh/CRi_{MRD-LL})

- Definiert für CBF-AML und NPM1-mutierte AML
- RT-qPCR-Level <2%

Morphologisch leukämiefreier Zustand (MLFS):

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von extramedullären Manifestationen
- keine Blasten im peripheren Blut
- Neutrophile <500/ μl UND Thrombozyten <50.000/ μl

Partielle Remission (PR)

- Reduktion der Blasten im Knochenmark auf 5-25% UND Abfall der Blasten um mindestens 50% im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt
- Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- keine Blasten im peripheren Blut

Refraktäre Erkrankung

- Keine CR/CRh/CRi zu einem vordefinierten Remissionszeitpunkt (Response Landmark), d.h. z.B.
 - Nach 2 Zyklen intensiver Induktion
 - Nach z.B. 180 Tagen nach Beginn nichtintensiver Therapie
- Formal fallen sowohl PR als auch der Verlust einer PR in die Kategorie refraktäre Erkrankung, können aber unterschiedliche Implikationen bezüglich einer folgenden allogenen Blutstammzelltransplantation haben.

Rezidiv nach CR

- Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 5\%$ oder Blasten im peripheren Blut, die nicht mit reaktiver Blutbildregeneration erklärbar sind oder
- extramedulläre AML-Manifestationen

5.3 Klassifikation

5.3.1 Übersicht

Im Jahr 2022 erschienen parallel zwei Klassifikationssysteme für die AML: die aktualisierte WHO-Klassifikation [52] und die neuerstellte Internationale Konsensus-Klassifikation (ICC) [3]. Gemeinsam ist beiden Klassifikationssystemen der vorrangige Stellenwert rekurrenter genetischer Veränderungen, die z.T. unabhängig von der Blastenzahl AML-definierend sein können. Neben geringen Unterschieden bei den genetisch definierten Entitäten (siehe Kapitel 5.2.1) ist für viele dieser rekurrenten Veränderungen laut WHO keine Blastenschwelle für die Diagnosestellung notwendig, während die ICC hierfür eine Blastenschwelle von $\geq 10\%$ fordert. Pat. mit 10-19% Blasten werden dabei der neuen ICC-Kategorie MDS/AML zugeordnet, während ab 20% von AML gesprochen wird. In der WHO-Klassifikation werden Pat. ohne AML-definierende genetische Veränderungen und 10-19% Blasten der Gruppe der myelodysplastischen Neoplasien mit erhöhtem Blastenanteil 2 zugeordnet (MDS-IB2).

Pat. ab 20% Blasten ohne rekurrente genetische Veränderungen werden laut WHO 2022 weiterhin nach ihren morphologischen Differenzierungsmerkmalen kategorisiert, während die ICC diese Gruppe unter dem Namen „nicht näher bezeichnet“ (NOS) zusammenfasst.

In die Gruppe der Myelodysplasie-assoziierten AMLs haben beide Klassifikationssysteme den dokumentierten MDS-Vorverlauf und bestimmte charakteristische genetische Veränderungen aufgenommen, während das alleinige Vorhandensein einer multilineären Dysplasie zum Diagnosezeitpunkt eine Zuordnung zur Gruppe der Myelodysplasie-assoziierten AMLs nicht mehr rechtfertigt. Während die AML-MR (ersetzt AML-MRC) bei der WHO eine eigene Entität bleibt, ist die MDS-Assoziation bei ICC entweder Teil der genetisch definierten Entitäten oder „nur“ ein „diagnostischer Zusatz“ (diagnostic qualifier) zur eigentlichen Entität.

Zu den Klassifikationen nach WHO und ICC 2022 siehe [Tabelle 2](#) und [Tabelle 3](#).

5.3.2 AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen

Bei der Zulassung von CPX-351 verknüpften FDA und EMA das Indikationsgebiet für die Substanz mit dem Vorliegen einer AML-MRC nach WHO, um das heterogene Patientenkollektiv der Zulassungsstudie einer standardisierten Diagnosegruppe zuzuordnen. Damit ergaben sich aus der Kenntnis der MRC-Subgruppe nach Zulassung von CPX-351 unmittelbare therapeutische Konsequenzen, da entsprechende Pat. mit der Substanz behandelt werden können.

Eine AML-MRC nach WHO 2016 liegt bei $\geq 20\%$ Myeloblasten in KM oder PB vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- MDS oder MDS/MPN im Vorverlauf
- Myelodysplasie-assoziierte zytogenetische Veränderungen (s.u.)
- Multilineäre Dysplasie im KM bei AML-Erstdiagnose ($\geq 50\%$ Dysplasien in ≥ 2 hämatopoetischen Reihen) in Abwesenheit genetischer Marker aus der WHO-Entität „Acute Myeloid Leukemia with recurrent genetic aberrations“

Folgende zytogenetische Veränderungen gelten laut WHO 2016 als Myelodysplasie-assoziiert:

- Komplexer Karyotyp (definiert als 3 oder mehr chromosomale Aberrationen ohne gleichzeitiges Vorliegen einer der genetischen Marker aus der WHO-Entität „Acute Myeloid Leukemia with recurrent genetic aberrations“)
- Unbalancierte Aberrationen: -7 or del(7q); -5 or del(5q); i(17q) or t(17p); -13 or del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); idic(X)(q13)
- Balancierte Aberrationen: t(11;16) (q23.3;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3) (p36.3;q21.2); t(2;11)(p21;q23.3); t(5;12) (q32;p13.2); t(5;7)(q32;q11.2); t(5;17) (q32;p13.2); t(5;10)(q32;q21.2); t(3;5) (q25.3;q35.1)

Die neue WHO-Klassifikation 2022 definiert die Entität AML MDS-related (AML-MR) durch einen MDS- oder MDS/MPN-Vorverlauf oder folgende genetische Veränderungen:

- Komplexer Karyotyp (definiert als 3 oder mehr chromosomale Aberrationen)
- Zytogenetische Veränderungen: -7 or del(7q); -5 or del(5q); i(17q) or t(17p); **-13 or del(13q); del(11q)**; del(12p) or t(12p); idic(X)(q13)
- Somatische Mutationen: *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*

Die ICC 2022 bezeichnet folgende genetische Veränderungen als MDS-assoziiert (myelodysplasia-related) :

- Komplexer Karyotyp (definiert als 3 oder mehr chromosomale Aberrationen ohne gleichzeitiges Vorliegen einer rekurrenten AML-definierenden genetischen Veränderung)
- Zytogenetische Veränderungen: -7 or del(7q); -5 or del(5q); i(17q) or t(17p); del(12p) or t(12p); idic(X)(q13), **+8, del(20q)**
- Somatische Mutationen: *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, ***RUNX1***, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*

Darüber hinaus definiert die ICC einen MDS- oder MDS/MPN-Vorverlauf als diagnostischen Zusatz (diagnostic qualifier).

5.3.3 Therapie-assoziierte myeloide Neoplasien (Therapy-related myeloid neoplasia, tAML)

Auch in dieser Gruppe ergab sich durch die Aufnahme in die Zulassung von CPX-351 2018 eine therapeutische Implikation. Die WHO Klassifikation 2016 definierte jede myeloische Neoplasie, die nach vorangegangener zytotoxischer Therapie aufgetreten ist, als Therapie-assoziiert [5]. Dabei gab es keine Einschränkungen zu eingesetzten Substanzen bzw. Bestrahlungsmodalitäten und -dosen und keine Definition für die zeitliche Abfolge der AML auf die zurückliegende Therapie.

In der aktuellen WHO-Klassifikation wurde die Entität „Therapie-assoziiert“ (tAML) durch die Entität „nach zytotoxischer Therapie“ (pCT) ersetzt. In der ICC findet sich der Begriff „Therapie-assoziiert“ weiterhin aber als diagnostischer Zusatz.

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der AML 2022 [52]

Akute myeloische Leukämie mit definierenden genetischen Veränderungen	
	Akute Promyelozytenleukämie mit <i>PML::RARA</i> Fusion
	Akute myeloische Leukämie mit <i>RUNX1::RUNX1T1</i> Fusion
	Akute myeloische Leukämie mit <i>CBFB::MYH11</i> Fusion
	Akute myeloische Leukämie mit <i>DEK::NUP214</i> Fusion
	Akute myeloische Leukämie mit <i>RBM15::MRTFA</i> Fusion
	Akute myeloische Leukämie mit <i>BCR::ABL1</i> Fusion*
	Akute myeloische Leukämie mit <i>KMT2A</i> Umlagerung
	Akute myeloische Leukämie mit <i>MECOM</i> Umlagerung
	Akute myeloische Leukämie mit <i>NUP98</i> Umlagerung
	Akute myeloische Leukämie mit <i>NPM1</i> Mutation
	Akute myeloische Leukämie mit <i>CEBPA</i> Mutation* [¶]
	Akute myeloische Leukämie, Myelodysplasie-assoziiert*
	Akute myeloische Leukämie mit sonstigen definierenden genetischen Veränderungen*
Akute myeloische Leukämie, Definition per Differenzierung	
	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung
	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung
	Akute Basophilenleukämie
	Akute myelomonozytäre Leukämie
	Akute monozytische Leukämie
	Akute Erythroleukämie
	Akute megakaryozytäre Leukämie

Legende:

* Diagnosestellung erfordert einen Blastenteil $\geq 20\%$

entweder biallelische Mutation (*biCEBPA*) oder *bZIP*-Mutation in mindestens einem Allel (*smbZIP-CEBPA*)

Tabelle 3: Internationale Konsensus-Klassifikation der AML 2022 [3]

Akute myeloische Leukämie mit rekurrenten genetischen Veränderungen (erfordern ≥10% Blasten in Knochenmark oder peripherem Blut)*	
	APL mit t(15;17)(q24.1;q21.2)/ <i>PML::RARA</i>
	AML mit t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i>
	AML mit inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i>
	AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i>
	AML mit t(6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i>
	AML mit inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i>
	AML mit anderen seltenen rekurrenten Translokationen
	AML mit mutiertem <i>NPM1</i>
	AML mit in-frame <i>bZIP</i> mutiertem <i>CEBPA</i>
	AML mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1*</i>
Akute myeloische Leukämie (≥20% Blasten in Knochenmark oder peripherem Blut) oder MDS/AML (10-19% Blasten in Knochenmark oder peripherem Blut)	
	AML mit mutiertem <i>TP53#</i>
	AML Genmutationen, definiert als Mutationen in <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i>
	AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen
	AML nicht näher bezeichnet
Diagnostische Zusätze	
	Therapie-assoziiert##: vorherige Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie
	Progression aus MDS: Diagnostisch bestätigter MDS-Vorverlauf >3 Monate
	Progression aus MDS/MPN: Diagnostisch bestätigter MDS/MPN-Vorverlauf >3 Monate
	Keimbahn-Prädisposition vorliegend
	Germline predisposition (specify type)

Legende:

*Ausnahmen: AML mit *bcr::abl1* erfordert ≥20% zur Abgrenzung gegenüber akzelerierter CML

#Vorlegen einer pathogenen somatischen *TP53*-Mutation (mit einer VAF von mindestens 10%, mit oder ohne Verlust des Wildtyp-*TP53*-Allels) definiert diese Entität

##vorangegangene Therapie von nichtmyeloischen Neoplasien

Tabelle 4: Sonstige gemeinsame AML-Entitäten von WHO und ICC 2022

Subgruppe	Spezifikation
Myeloides Sarkom	
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie	
Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom	Myeloische Leukämie bei Down-Syndrom
	Transiente abnormale Myelopoese (syn.: transient myeloproliferative disorder)
Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit	Akute undifferenzierte Leukämie
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(9;22)(q34;q11.2); BCR::ABL1
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(v;11q23); MLL rearrangiert/ KMT2A
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B/myeloid, NOS
	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T/myeloid, NOS

5.3.4 Akute Promyelozytenleukämie (APL) und Blastische Plasmazytoide Dendritische Neoplasie (BPDCN)

Eine Sonderstellung nimmt die Akute Promyelozytenleukämie (APL) ein, deren Prognose mit einer Langzeit-Überlebensrate über 80% am höchsten unter allen AML-Erkrankungen ist, wenn die akute initiale Gerinnungsentgleisung und daraus resultierende lebensbedrohliche Komplikationen effektiv beherrscht werden können. Zur Diagnose und Therapie der APL wird auf [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#) verwiesen. Von der AML abzugrenzen ist die bezüglich Prognose und Therapie verschiedene Blastische Plasmazytoide Dendritische Zellneoplasie, siehe [Onkopedia BPDCN](#).

5.4 Prognostische Faktoren

Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Mit steigendem Alter sinkt die Chance des Erreichens einer kompletten Remission, gleichzeitig steigt das Rezidivrisiko. Im schwedischen Register (Erstdiagnosedatum von 1997 bis 2006) lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Pat. unter 30 Jahren bei 60%, bei Pat. zwischen 45 und 54 Jahren bei 43%, zwischen 55 und 64 Jahren bei 23% und sanken im höheren Alter weiter ab [44]. Die molekular-zytogenetischen Veränderungen bei Erstdiagnose werden nach der ELN-Klassifikation von 2022 in drei Gruppen eingeteilt [30] siehe [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: Molekular-zytogenetische Risikogruppen gemäß der Klassifikation des European LeukemiaNet ELN 2022 [30]

ELN Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1::RUNX1T1</i> †,‡ inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB::MYH11</i> †,‡ mutiertes <i>NPM1</i> §,† ohne <i>FLT3-ITD</i> bZIP in-frame mutiertes <i>CEBPA</i> ¶
Intermediär	mutiertes <i>NPM1</i> † mit <i>FLT3-ITD</i> Wildtyp <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3::KMT2A</i> † Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearrangiert# t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i> t(8;16)(p11;p13); <i>KAT6A::CREBBP</i> inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i> t(3q26.2;v), <i>MECOM(EV11)</i> -rearrangiert -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen)**; monosomaler Karyotyp†† Mutation in <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, oder ZRSR2</i> ‡‡ mutiertes <i>TP53</i> §§

Legende:

†Überwiegend basierend auf Ergebnissen von intensiv therapierten Patienten; initiale Risikoeinschätzung, kann sich im Therapieverlauf ändern (siehe MRD)

‡gleichzeitig mutiertes *KIT* und/oder *FLT3* ändern die Risikokategorie nicht

§AML mit *NPM1*-Mutation und ungünstigen zytogenetischen Veränderungen werden als ungünstiges Risiko klassifiziert
§nur In-frame-Mutationen, die die basic leucine zipper (bZIP) Region von *CEBPA* betreffen, sind mit einer günstigen Prognose assoziiert, egal ob sie monoallelisch oder biallelisch auftreten

¶das Vorliegen von t(9;11)(p21.3;q23.3) übertrumpft seltene gleichzeitig vorliegende ungünstige Aberrationen, d.h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe

#außer *KMT2A* partial tandem duplication (PTD).

**Komplexer Karyotyp: ≥3 separate chromosomale Aberrationen ohne Vorliegen anderer rekurrenter Veränderungen; hyperdiploide Karyotypen mit drei oder mehr Trisomien (oder Polysomien) ohne strukturelle Chromosomenveränderungen sind von der Definition des komplexen Karyotyps ausgeschlossen

†† monosomaler Karyotyp: eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie (außer -X oder -Y) oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML)

‡‡ bis auf weiteres sollten diese Veränderungen nicht als ungünstig angesehen werden, wenn sie zusammen mit günstigen Markern vorkommen (s.o.)

§§ *TP53*-Mutation mit einer VAF von mindestens 10%, unabhängig vom *TP53*-Allelstatus (mono- oder biallelisch mutiert); *TP53*-Mutationen sind significant mit komplexem oder monosomalem Karyotyp assoziiert

Die ELN-Klassifikation hat für unfitte Patienten mit nicht-intensiver Therapie (z.B. HMA+Venetoclax) keine Gültigkeit. Nach Subgruppenanalysen der VIALE-A-Studie scheint stattdessen die Abwesenheit einer Mutation von *TP53* oder *N/KRAS* oder *FLT3-ITD* unter der Therapie mit HMA+Venetoclax mit einem günstigen Verlauf assoziiert (medianes OS 24 Monate), während mutiertes *TP53* einen ungünstigen Verlauf bedingt (medianes OS 5,5 Monate). Eine Mutation in *RAS* oder *FLT3-ITD* ohne *TP53*-Mutation markiert einen intermediären Verlauf (medianes OS 12 Monate) [32].

Weitere generelle Risikofaktoren sind eine hohe LDH und Leukozytenzahl bei Erstdiagnose

5.4.1 Messbare Resterkrankung (MRD)

Einer der stärksten prognostischen Marker ist die Höhe der messbaren Resterkrankung (MRD). Sie ermöglicht eine Abschätzung im Therapieverlauf, weil sie die Therapieresponsivität der individuellen AML-Erkrankung widerspiegelt [41, 96]. Eine gut validierte MRD-Messung von prognostisch relevanten Markern kann damit bei der therapeutischen Weichenstellung, beim Monitoring im Behandlungsverlauf und in der Nachsorge behilflich sein und als Surrogatendpunkt in klinischen Studien dienen [41].

Etablierte MRD-Methoden zur klinischen Anwendung sind die Mehrfarben-Durchflusszytometrie (MFC) und die quantitative Real-time-PCT (RT-qPCR). Während die MFC für den überwiegenden Teil der AML-Patienten anwendbar ist, aber eine vergleichsweise geringe Sensitivität und eingeschränkte Befundreproduzierbarkeit besitzt, zeichnet sich die RT-qPCR durch eine höhere Sen-

sitivität und Reproduzierbarkeit aus. Auf Grund einer derzeit noch eingeschränkten Zahl geeigneter molekularer Marker eignet sich die Methode aber nur für 40-50% der AML-Patienten, siehe [Tabelle 6](#)).

NGS und dPCR sind derzeit noch im Entwicklungsstadium und sollten außerhalb von Studien nicht für die Therapiesteuerung eingesetzt werden.

Tabelle 6: Methoden für die MRD-Bestimmung bei der AML [30]

	Methoden	Zielstruktur	Sensitivität	Anwendbar in % der AML	Bearbeitungszeit (d)	Limitationen/Probleme
Etabliert	Multi-parameter flow cytometry (MFC)	LAIP oder DfN	10 ⁻³ bis 10 ⁻⁴	85-90	2	Geringere Sensitivität, Auswertung mit stärkerem, subjektivem Einfluss
Etabliert	Real-time quantitative PCR (RT-qPCR)	Robuste Daten: <i>NPM1</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i> Weniger gut validiert: <i>KMT2A::MLL3</i> , <i>DEK::NUP214</i> , <i>BCR::ABL1</i> , <i>WT1</i>	10 ⁻⁴ bis 10 ⁻⁵	40-50 ^a	3-5	Begrenzte Anwendbarkeit
Explorativ	Next-generation sequencing (NGS) ^{b,c}	Potentiell jede somatische Mutation ^b	10 ⁻² bis 10 ⁻⁴	~100	5-10	Geringere Sensitivität, teuer, technisch anspruchsvoll
Explorativ	Digital PCR (dPCR)	Spezifische Mutationen	10 ⁻³ bis 10 ⁻⁴	~70	3-5	Spezifischer Assay für jede Mutation erforderlich, begrenzte Sensitivität

Legende:

DfN, different from normal; LAIP, leukemia-associated immunophenotype.

^a Seltener bei älteren AML Patienten.

^b Der NGS-MRD-Schwellenwert wurde für individuelle Mutationen nicht; NGS-MRD-Positivität wurde provisorisch als $\geq 0.1\%$ VAF definiert; ausgeschlossen sind Mutationen der klonalen Hämatopoese und Keimbahnmutationen

^c Übliche Genmutationen, die mit prämaligener klonaler Hämatopoese assoziiert sind (*DNMT3A*, *TET2* und *AXSL1*) sind ausgenommen. Weitere Studien sind notwendig, um Mutationen bei residueller AML von Mutationen zu unterscheiden, die eine klonale Hämatopoese anzeigen.

5.5 Differenzialdiagnose

Durch die Kombination aus Morphologie, Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zyto- und Molekulargenetik ist die Diagnose „Akute myeloische Leukämie“ in der Regel zweifelsfrei zu stellen. In [Tabelle 7](#) sind einige mögliche Differenzialdiagnosen und die entsprechende Diagnostik dargestellt.

Tabelle 7: Differenzialdiagnose bei Verdacht auf Akute Myeloische Leukämie

Erkrankung	Untersuchungen
Akute lymphatische Leukämie	Knochenmarkzytochemie (Peroxidase- bzw. Esterasepositivität) Immunphänotypisierung Zyto- und Molekulargenetik
Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit	Knochenmarkzytochemie (Pox- bzw. Esterasepositivität) Immunphänotypisierung Zyto- und Molekulargenetik
Virusinfektionen (z. B. Parvovirus B19, EBV, CMV oder HIV)	Virusnachweis (PCR, Ag oder serologisch) fehlender Nachweis von Blasten im PB oder KM-Immunphänotypisierung
Myelodysplastische Syndrome	< 20% Blasten im Knochenmark und/oder peripherem Blut Zyto- und Molekulargenetik
Vitamin B12/Folsäure - Mangelanämie	Anamnese Vitamin B12- und Folsäurespiegel KM-Morphologie (Megaloblasten)
Aplastische Anämie	KM-Morphologie (Aplasie) Zytogenetik
Leukämisch verlaufende Lymphome	fehlender Nachweis von myeloischen Blasten im PB oder KM Immunphänotypisierung ggf. löslicher Interleukin-2-Rezeptor
Myeloproliferative Syndrome	< 20% Blasten im KM (Ausnahme: Blastenkrise der CML) häufig keine Anämie oder Thrombozytopenie Zytogenetik (t(9;22)) Molekulargenetik (<i>BCR-ABL</i> , <i>JAK2</i> Mutation, <i>CALR</i> Mutation, <i>MPL</i> Mutation)

6 Therapie

Die nach ICC definierte Entität „MDS/AML“ mit 10-19% Blasten ist in erster Linie für den Einschluss in klinische Studien relevant, während außerhalb von Studien eine AML-spezifische Therapie für diese Entität nicht generell empfohlen wird. Begründet wird diese Empfehlung mit der z.T. höheren hämatologischen Toxizität bei MDS- Pat. und der Tatsache, dass die Evidenz zur Wirksamkeit etablierter AML-Therapien aus Studien mit AML-Patienten und einer Blastenzahl $\geq 20\%$ stammt.

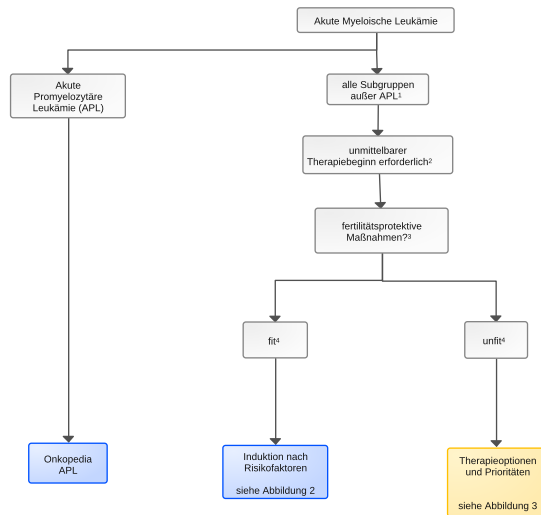
6.1 Therapiestruktur

Die Therapie der AML sollte an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum und im Rahmen einer Therapiestudie durchgeführt werden. Seit den 1980er Jahren haben sich in Deutschland mehrere AML- Studiengruppen und multizentrische Studien formiert: SAL-AMLCG (<https://www.aml-germany.com>), AMLSG (<https://www.amlsg.de/>), OSHO (<https://oshostudiengruppe.de/>). Für Zentren, die nicht in eine AML-Studiengruppe integriert sind, wird eine Therapie in Anlehnung an ein gültiges Studienprotokoll empfohlen.

Unmittelbar bei Erstdiagnose muss die Entscheidung über die Dringlichkeit der Therapieeinleitung getroffen werden, siehe [Abbildung 1](#).

Bei jungen Pat. mit Kinderwunsch bzw. noch nicht abgeschlossener Familienplanung soll die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen besprochen werden. Wenn möglich, sollte die Kryokonservierung von Spermien bei Männern vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Bei Frauen ist das erforderliche Zeitfenster von bis zu 2 Wochen für die hormonelle Stimulation und die Eizellkonservierung in der Regel aufgrund der Dringlichkeit der AML-Therapie nicht vorhanden. Auch die Option einer Ovarialgewebsskonservierung ist aufgrund möglicher Komplikationen und des Risikos einer Leukämiezellinfiltration problematisch. Bei Kinderwunsch ist eine Eizellkonservierung in der ersten Remission vor Einleitung der Konsolidierungstherapie zu diskutieren, siehe [AYApedia Fruchtbarkeit und Fruchtbarkeiterhalt](#).

Abbildung 1: Algorithmus für die Einleitung der Therapie



Legende:

■ kurativ intendierte Therapie; ■ nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie

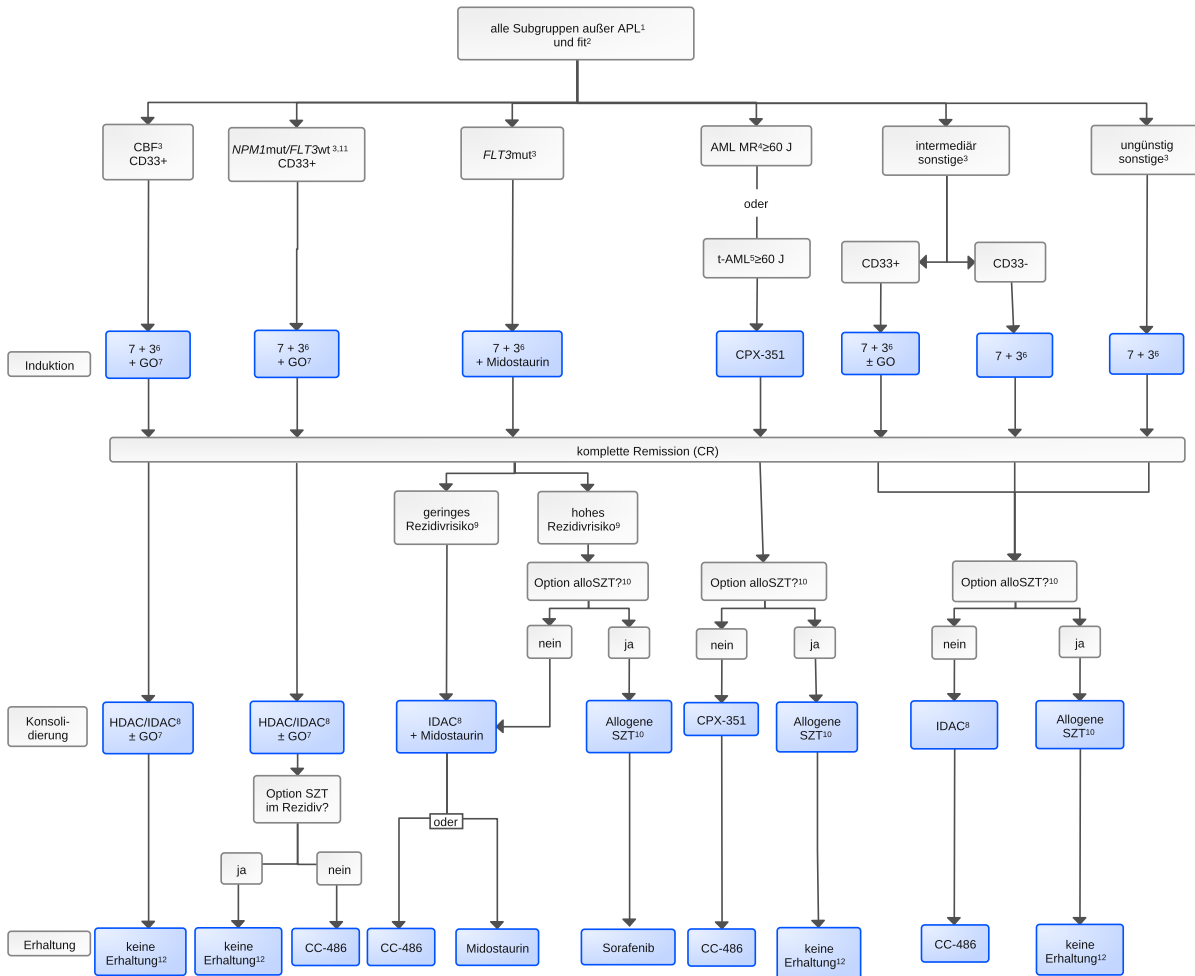
² Leukostase oder Tumorlysesyndrom oder entgleiste Gerinnung

³ https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/junge-erwachsene/dgho_gpsr_xi_de_0971_web-1

⁴ Orientierung am ECOG Status und Komorbidität

Bei morphologischem Verdacht bzw. zytogenetischem (t(15;17)) oder molekularbiologischem (PML-RARA) Nachweis einer akuten Promyelozytenleukämie (APL, FAB M3) muss umgehend eine Therapie mit All-trans-Retinsäure (ATRA) eingeleitet werden, gefolgt von einer APL-spezifischen zytostatischen Therapie, siehe [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#).

Abbildung 2: Therapie - Algorithmus für die initiale Entscheidung bei Erstdiagnose



Legende:

■ kurative intendierte Therapie;

¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie ausgeschlossen

² fit für intensive Therapie, Orientierung am ECOG Status und Komorbidität

³ siehe Tabelle 5 [30]

⁴ AML MR: nach Wegfall der AML-MRC-Subgruppe in den Revisionen der AML-Definitionen von WHO und ICC entspricht die Indikationsgruppe für CPX-351 bei Myelodysplasie-assoziiierter AML größtenteils der Entität „AML Myelodysplasie-assoziiert (AML-MR)“ nach WHO 2022 bzw. den Entitäten „AML mit Myelodysplasie-assoziierten Genmutationen“, „AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen“ sowie „AML mit Progression aus MDS oder MDS/MPN“ nach ICC 2022

Retrospektive Analysen deuten auf eine Wirksamkeit von CPX-351 auch bei Pat. <60 Jahre hin, eine Überlegenheit ist bislang prospektiv nicht gezeigt worden

⁵ t-AML – Therapie-assoziierte AML

⁶ 7+3 – Therapieschema mit Ara-C an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen

⁷ GO – Gemtuzumab Ozogamicin nicht empfohlen bei Pat. >70 Jahre

⁸ HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C;

⁹ geringes Rezidivrisiko: FLT3-ITDlow + NPM1mut ohne relevante MRD (messbare Resterkrankung, measurable residual disease) oder FLT3-TKD + NPM1mut ohne relevante MRD. Hohes Rezidivrisiko: FLT3-ITDlow+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-TKD+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-ITDhigh+NPM1mut oder FLT3-ITD+NPM1wt oder FLT3-TKD+NPM1wt

¹⁰ allo SZT – allogene Stammzelltransplantation

¹¹ diese Empfehlung schließt bZIP inframe CEBPA-mutierte Pat. ein

¹² nach Möglichkeit MRD-Monitoring

Allgemein gliedert sich die intensive kurativ intendierte Therapie der AML in die Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission (CR) und die Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR. Die Chance für das Erreichen einer CR nach intensiver Induktionstherapie wird vor allem durch den genetischen Hintergrund der AML und weniger durch das Alter der Pat. bestimmt [90]. Sie liegt bei Pat. mit günstigen zyto- bzw. molekulargenetischen Aberration (u.a. t(8;21), in(16), NPM1-mut, CEBPAdm) bei >80-90% gegenüber <30% bei Pat. mit ungünstigen Aberrationen (u.a. TP53 Mutation, monosomaler Karyotyp). Da die umfangreiche Diagnostik

inklusive genetischer Analyse die Grundlage der modernen Subgruppen-spezifischen Therapie bildet, ist der Therapiebeginn erst nach Erhalt dieser Daten anzuraten [85], siehe [Abbildung 2](#).

Ein notfallmäßiger Start der intensiven Therapie sollte bei Pat. mit Zeichen eines Leukostasesyndroms mit oder ohne Hyperleukozytose und/oder Tumorlysesyndrom oder entgleister Gerinnung erfolgen. Die Therapie besteht dann in der Gabe von Hydroxyurea und gegebenenfalls Cytarabin, falls keine Symptomkontrolle erreicht werden kann [53]. Es sollte beachtet werden, dass die effektive Therapie einer Hyperleukozytose (>50-100 Gpt/l) eine Dosierung von Hydroxyurea von 4-5 g pro Tag erfordern kann. Cytarabin kann als Vorphase oder im Rahmen eines 7+3-Schemas verabreicht werden. Die Gabe der Anthrazkline sollte erst nach Abfall der Leukozytenzahl unter 30 Gpt/l begonnen werden, um die rheologischen Eigenschaften des Blutes nicht negativ zu beeinflussen [58].

Wurde bei Diagnosestellung ein abwartendes Vorgehen auf Grund einer klinisch stabilen Situation festgelegt und der Patient entwickelt vor Eingang der Befunde die o.g. lebensbedrohlichen klinischen Symptome, sollte die intensive Therapie auf der Basis der bislang vorliegenden Befunde festgelegt und sofort begonnen werden.

Älteren Pat. mit einem biologischen Alter jenseits 75 Jahren und/oder mit signifikanten Komorbiditäten sollte angesichts hoher Toxizität und Frühsterblichkeit bei einer Chance von nur etwa 10% auf eine Langzeitremission [46] keine intensive, kurativ intendierte Therapie angeboten werden. Ziel einer Therapie ist die Lebensverlängerung mit möglichst guter Lebensqualität. Die Grundlage bildet hierbei die supportive Therapie (Best Supportive Care, BSC) unter Hinzunahme einer potenziell lebensverlängernden zytostatischen Behandlung, siehe Kapitel [6.1. 1. 3](#).

6.1.1 Erstlinientherapie

6.1.1.1 Intensiv behandelbare Pat. mit kurativer Therapie-Intention („fit“)

Dieser Gruppe werden Pat. zugeordnet, die ein biologisches Alter bis 75 Jahre haben, und keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen.

Bei jungen Pat. mit Kinderwunsch bzw. noch nicht abgeschlossener Familienplanung soll je nach Dringlichkeit der Therapie die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen bedacht werden.

6.1.1.1.1 Induktionstherapie

6.1.1.1.1.1 7+3

Diese Therapie kommt bei Pat. zum Einsatz, die keiner der folgenden Subgruppen zugeordnet können bzw. bei denen eine unmittelbare Therapie-Indikation bei Erstdiagnose besteht und die Ergebnisse der genetischen Diagnostik noch nicht vorliegen.

Die Standard-Induktionstherapie (3+7 Schema) beinhaltet die Kombination aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z. B. Daunorubicin 60 mg/m², Idarubicin 10-12 mg/m², oder Mitoxantron 10-12 mg/m²) und 7 Tage Cytarabin (100-200 mg/m² kontinuierlich), siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

Bei Einordnung in folgende Subgruppen wird ein alternatives Induktionsschema empfohlen:

- Pat. mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML), Pat. mit CD33-positiver *NPM1*-Mutation bei *FLT3*wt und mit CD33-positiver AML und bZIP in-frame mutiertem CEBPA

- Pat. mit *FLT3*-Mutation
- Pat. mit Myelodysplasie-assoziiertes und Pat. mit Therapie-assoziiertes AML (tAML) bei *FLT3*^{wt}
- Pat. mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei *FLT3*^{wt}

Für alle mit intensiver Chemotherapie induzierten Pat. gilt, dass bei einer Blastenzahl <5% in der Frühpunktion oder Remissionskontrolle nach dem ersten Induktionszyklus vor Beginn der Postremissionstherapie keine zweite Induktionstherapie erforderlich ist [86].

6.1.1.1.1.2 Pat. mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML), Pat. mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei *FLT3*^{wt} und Pat. mit CD33-positiver AML und bZIP in-frame mutiertem CEBPA

Für die Pat. dieser Subgruppe wird die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin (GO) zum ersten Zyklus einer Standard-Induktionstherapie mit 7+3 empfohlen. Gemtuzumab-Ozogamicin (GO), ein Konjugat aus CD33-Antikörper und Zytotoxin Calicheamicin wurde auf der Basis der publizierten Studienergebnisse der französischen ALFA-0701-Studie und anderer randomisierter Studien sowie deren Meta-Analyse [42, 60] von der EMA im Jahr 2018 für die Primärtherapie in Kombination mit Standard-Chemotherapie auf der Basis der ALFA-0701-Studie zugelassen. Die CD33-Positivität ist eine in der Zulassung von GO verankerte Voraussetzung für den Einsatz dieser Substanz. Die Metaanalyse randomisierter Therapie-Interventionsstudien weist für die Patientengruppe der CBF-AMLs einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben durch die Hinzunahme von GO zur Standard-Induktion mit DA aus (HR 0.5; 5-Jahres-Überleben 77,5% versus 55%) [42]. Der Vorteil scheint nicht durch eine Anhebung der CR-Raten [42, 92], sondern durch eine stärkere Reduktion der leukämischen Last bei CR-Pat. (tiefere Remission der CR bzw. höhere Remissionsqualität) und einem daraus resultierenden verringerten Rezidivrisiko zu entstehen [59].

Die Mehrzahl der Pat. für die o.g. Meta-Analyse stammt aus den MRC-/NCRI-Studien AML15 und AML16 und erhielt GO in einer Dosierung von 3 mg/m² als Einmalgabe, ebenso in der AMLSG 09-09-Studie. Die NCRI-AML18-Studie belegte nun eine höhere Wirksamkeit zwei gegenüber einer Gabe von GO bei älteren Pat. ab 60 Jahre (Altersmedian 69 Jahre). Diese Wirksamkeit ließ sich bei über 70-jährigen Pat. jedoch nicht mehr nachweisen [37]. Auf der Basis der größeren Effektstärke für Rezidivrisiko, EFS/RFS und OS in der dreimaligen Applikation in der ALFA-Studie sowie den in der ALFA- und AMLSG-Studie nachgewiesenen stärkeren MRD-Reduktion durch GO wird die dreimalige Gabe zulassungskonform empfohlen. GO sollte laut Zulassung nur in der ersten, nicht einer möglichen zweiten Induktionstherapie verabreicht werden.

In der randomisierten AMLSG 09-09-Studie wurde dies auch für *NPM1*-mutierte Pat. gezeigt. Die CR-Raten waren mit und ohne GO ähnlich hoch, aber bei Pat. in CR war das rezidivfreie Überleben signifikant und klinisch relevant verlängert, was auf einer stärkeren Reduktion der MRD durch GO basiert [48]. Dieser Effekt war bei Pat. bis 60 Jahre besonders ausgeprägt. In der Altersgruppe bis 60 Jahre war eine signifikante EFS-Verlängerung zu beobachten (HR 0,71), numerisch ebenfalls bei 61-70-jährigen Pat. (HR 0,75), während ein negativer Trend in der Altersgruppe >70 Jahre zu verzeichnen war (HR 1,42) [33]. Bei Pat. >70 Jahre war die Rate an Induktionstodesfällen erhöht, weshalb der primäre Endpunkt EFS in der Gesamtpopulation durch GO nicht verbessert werden konnte. Die Ursache der erhöhten Frühmortalität wird in einer erhöhten Toxizität der Kombination durch die Hinzunahme von Etoposid zu 7+3/DA gesehen. In der ALFA-0701-Studie war die Frühmortalität nicht signifikant unterschiedlich, das obere Patientenalter wurde aber hier auf 70 Jahre begrenzt.

In der Zusammenschau der Daten wird GO bei *NPM1*-positiver AML auf Grund des deutlichen antileukämischen Effektes empfohlen, ein Einsatz bei Pat. über 70 Jahre nicht empfohlen. Der Stellenwert von GO während der Konsolidierungstherapie ist weniger klar belegt [12], im Rah-

men der Zulassung ist der Einsatz aber möglich, siehe [Arzneimittel Bewertung Gemtuzumab Ozogamicin](#) und [Anhang Akute Myeloische Leukämie Zulassungsstatus](#).

6.1.1.1.1.3 Pat. mit FLT3-Mutation

Pat. mit *FLT3*-ITD oder *FLT3*-TKD-Mutation sollten von Tag 8-21 der Induktionstherapie Midostaurin erhalten. Nach den Daten einer randomisiert-placebokontrollierten Studie kann Midostaurin in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei *FLT3*-mutierten AML-Pat. bis 60 Jahre sowohl EFS, RFS als auch OS signifikant verlängern [100]. Auf der Basis dieser Studie wurde Midostaurin 2017 für die Kombination mit Standard-Induktionschemotherapie, Chemokonsolidierung und als Erhaltungstherapie für zwölf 28-Tage-Zyklen bei Pat. mit neudiagnostizierter *FLT3*-mutierter AML von der EMA zugelassen, siehe [Arzneimittel Bewertung Midostaurin](#).

Abweichend vom Studienkollektiv (Alter 18-59 Jahre) wurde die Zulassung ohne obere Altersbeschränkung erteilt. Daten für Pat. im Alter zwischen 60 und 70 Jahre liegen aus einer Phase II Studie vor [93]. Bei Pat., für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geplant ist, sollte Midostaurin 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie abgesetzt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ritonavir oder Clarithromycin) soll wegen der Gefahr von Midostaurin-Spiegelerhöhungen auf Toxizitäten insbesondere bei Pat. im Alter >60 Jahre verstärkt geachtet werden [93]. Starke CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut) sollen wegen der Spiegelabsenkung von Midostaurin nicht gleichzeitig gegeben werden.

Bei Pat. mit interner Tandemduplikation (*FLT3*-ITD) wurde in der randomisierten QuANTUM-First-Studie der Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Quizartinib in Kombination mit Standard-Induktion, Konsolidierung und als Erhaltungstherapie für 3 Jahre randomisiert placebo-kontrolliert untersucht. Gegenüber Placebo konnte Quizartinib die CR-Rate von 64,9% auf 71,6% erhöhen und die kumulative Rezidivinzidenz nach 2 Jahren von 43,3% auf 31,2% senken. Im Ergebnis verlängerte Quizartinib das mediane Gesamtüberleben gegenüber Placebo signifikant von 15,1 auf 31,9 Monate (HR 0,78; $p=0,0324$) [34].

6.1.1.1.1.4 Pat. mit Myelodysplasie-assoziiertes AML und Pat. mit Therapie-assoziiertes AML (tAML)

Für diese Subgruppe ist der Einsatz von CPX-351 (eine liposomale Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin in fixem molarem Verhältnis) als Ersatz für die klassische Kombination aus Cytarabin und Anthracyclin in der Induktionstherapie zugelassen. Die Zulassung basiert auf einem signifikanten Überlebensvorteil von 9,6 Monaten gegenüber 5,9 Monaten nach 7+3 in der randomisierten Zulassungsstudie (HR 0,69) [61]. Die eingeschlossenen Pat. waren im Alter zwischen 60 - 75 und den folgenden verschiedenen Subgruppen zugehörig.

- Vorangegangenes MDS (47%) oder CMML (7.5%)
- de-novo AML mit MDS-Karyotyp (25%)
- tAML (20%)

Abweichend vom Studienkollektiv wurde die Zulassung für Pat. mit AML-MRC (inklusive Pat. mit multilineärer Dysplasie) und tAML und für alle Altersgruppen ≥ 18 Jahre erteilt.

Im Hinblick auf o.g. Studienkollektiv und die aktuellen AML-Klassifikationen von 2022 entspricht die Indikationsgruppe für CPX-351 bei Myelodysplasie-assoziiertes AML größtenteils der Entität „AML Myelodysplasie-assoziiert (AML-MR)“ nach WHO 2022 bzw. den Entitäten „AML mit Myelodysplasie-assoziierten Genmutationen“, „AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen“ sowie „AML mit Progression aus MDS oder MDS/MPN“ nach ICC 2022. Basierend auf kleineren retrospektiven Analysen scheinen die gegenüber der AML-MRC-Klassifikation

neuen definierenden genetischen Veränderungen mit einem günstigen Ansprechen auf CPX-351 einherzugehen [15, 66, 73].

Da jüngere Pat. von der Zulassungsstudie für CPX-351 ausgeschlossen waren, fehlt in dieser Altersgruppe randomisierte Evidenz für dessen Wirksamkeit. Zuletzt publizierte retrospektive Real-World-Daten zu CPX-351 beschreiben überwiegend gemischte Altersgruppen ohne Abgrenzung der jüngeren Pat. mit vergleichbaren Ansprechraten und vergleichbarem bis etwas längerem medianem Überleben im Vergleich zur Zulassungsstudie [2, 7, 15, 38, 43, 63, 70, 81, 83, 87]. Retrospektiv vergleichende Daten mit Standard-Chemotherapie (7+3, Ida-FLAG) zeigen ähnliche Überlebenszeiten [2, 7, 15, 87]. Eine kleinere Subgruppenanalyse der NCRI-AML19-Studie mit überwiegend jüngeren Patienten zeigte einen Überlebensvorteil von CPX-351 gegenüber Ida-FLAG für Pat. mit molekular definierten Myelodysplasie-assoziierten genetischen Veränderungen und keinen Vorteil bei TP53-Mutation. Auf Grund eines hohen Anteils von TP53-Mutationen bei zytogenetisch definierten Myelodysplasie-assoziierten AMLs war CPX-351 hier nicht überlegen [73]. Zusammenfassend gibt es moderate Evidenz für eine Wirksamkeit von CPX-351 auch in jüngeren Patientengruppen (Evidenzlevel 3-4), eine Überlegenheit gegenüber 7+3 ist bislang prospektiv nicht gezeigt worden [7, 15].

Es gilt zu beachten, dass die liposomale Formulierung mit einer höheren Knochenmarktoxizität einhergeht, die sich in einer ca. 7 Tage verlängerten, posttherapeutischen Zytopeniephase manifestiert. Diese führte nicht zu einer Zunahme von infektiösen Komplikationen, aber zu 15% mehr Blutungen im CPX-351-Arm. Innerhalb der Zulassungsstudie war der Überlebensvorteil durch den Einsatz von CPX-351 bei Pat. mit konsolidierender allogener Stammzelltransplantation am größten [61], siehe Anhang [Akute Myeloische Leukämie – Zulassungsstatus](#), siehe Kapitel [6.1.1.1.1](#) und [Arzneimittel Daunorubicin Cytarabin](#)

6.1.1.1.1.5 Pat. mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt

Für Pat. mit intermediärem zytogenetischen Risiko wies die Metaanalyse zur Wirkung von GO in Kombination mit Standard-Chemotherapie ebenfalls einen Überlebensvorteil nach, wobei NPM1-mutierte Pat. in der intermediären Risikogruppe enthalten waren. Die CR-Rate wurde durch GO nicht signifikant angehoben (OR 0,91), das Gesamtüberleben aber verlängert; die korrespondierende Hazard Ratio lag bei 0,85. Die entsprechende 15%ige Risikoreduktion bzw. Erhöhung des 5-Jahres-Überlebens von 35,5% auf 40,7% fällt damit deutlich geringer aus als für Pat. mit günstiger genetischer Konstellation (s.o.). In der Gesamtschau der Daten wird GO daher in dieser Patientengruppe als optional empfohlen.

6.1.1.1.1.6 Pat. ohne Zuordnung zu den genannten Subgruppen

Pat., die gemäß vorliegender spezifischer Diagnostik keiner der genannten Subgruppen zugeordnet werden können bzw. bei denen ein unmittelbarer Therapiestart bei Erstdiagnose notwendig ist und die Ergebnisse der genetischen Diagnostik noch nicht vorliegen, erhalten die Standard-Induktionstherapie mit 7+3.

Pat., die nicht auf einen oder zwei Induktionstherapiezyklen ansprechen, gelten als primär refraktär und werden mit einer Salvage-Chemotherapie weiterbehandelt, siehe Kapitel [6. 1. 2](#).

6.1.1.1.2 Postremissionstherapie

Pat., die eine CR erreichen, benötigen eine Konsolidierungstherapie, da ansonsten ein schnelles Rezidiv der AML zu erwarten ist. Die Konsolidierungstherapie kann grundsätzlich mit höherdosiertem Cytarabin oder einer allogenen Blutstammzelltransplantation erfolgen. Die Wahl der Konsolidierungstherapie orientiert sich am Risikoprofil bzw. der entsprechenden Subgruppe der AML und dem Allgemeinzustand der Pat..

Hochdosiertes Cytarabin (HDAC) geht gegenüber intermediär-dosiertem Cytarabin (IDAC) mit einem signifikant verlängerten RFS in der Gruppe der CBF-AMLs einher, während es bei intermediärem und ungünstigem zytogenetischen Risiko gegenüber IDAC keinen RFS-Vorteil bringt und generell keinen Unterschied im OS macht [68].

Die myeloablative Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation weist eine ähnlich niedrige Therapie-assoziierte Mortalität wie höherdosiertes Cytarabin auf und wird vereinzelt als alternative Konsolidierungsoption eingesetzt. Das Rezidivrisiko ist gegenüber der allogenen Transplantation jedoch deutlich erhöht, eine Überlegenheit im Gesamtüberleben gegenüber höherdosiertem Cytarabin konnte bislang nicht gezeigt werden. Allerdings scheint dieses Therapieprinzip vor allem bei Niedrigrisiko-Pat. (CEBPA bZIP-inf, CBF-AML) einen Stellenwert zu besitzen [91].

6.1.1.1.2.1 Pat. mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Pat. mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt und Pat. mit CD33-positiver AML und bZIP in-frame mutiertem CEBPA – Konsolidierung

Das Rezidivrisiko dieser Subgruppen ist mit 20-40% vergleichsweise gering [16, 89], so dass die Postremissionstherapie mit hochdosiertem Cytarabin zu einem relativ hohen Anteil von Langzeitremissionen führt. Außerhalb von Studien sollten Pat. mit zytogenetisch günstigem Risiko, d.h. t(8;21) oder inv(16) daher eine Chemokonsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin (HDAC) erhalten, da für sie auf diese Weise mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Langzeitremission erreicht werden kann [89], siehe [Anhang Akute Myeloische Leukämie Therapieprotokolle](#). Dies gilt auch für Pat. mit AML und normalem Karyotyp sowie *NPM1*-Mutation ohne begleitende *FLT3*-ITD-Mutation [56, 95]. Die Erkrankung dieser Pat. kann durch Messung der minimalen/messbaren Resterkrankung (MRD) anhand von mutiertem *NPM1* überwacht und bei molekularem Rezidiv oder molekularer Persistenz einem Salvage-Konzept, wenn möglich unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation, zugeführt werden.

Eine mögliche Standardchemotherapie für jüngere Pat. außerhalb von Studien stellt das adaptierte CALGB Protokoll [69] mit hoher Cytarabindosierung von 3 g/m² zweimal täglich an 3 Tagen dar, siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Da Cytarabin in der älteren Patientengruppe mit einer hohen Toxizität einhergeht, kommt zur besseren Verträglichkeit bei älteren Pat. intermediär dosiertes Cytarabin zum Einsatz, siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

Der Stellenwert von GO in der Postremissionstherapie ist unklar, da in randomisierten Studien GO entweder nur in der Induktion eingesetzt wurde oder alle Pat., die während der Induktion GO erhielten, auch in der Postremissionstherapie damit behandelt wurden; der Zulassungsstatus enthält die Gabe von GO in zwei Postremissionstherapien. In zwei randomisierten Studien konnte kein Vorteil von GO in der Postremissionstherapie gezeigt werden.

Auf Grund fehlender Daten zur Wirksamkeit und des geringen Rückfallrisikos der CBF-AMLs wird eine Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin (CC-486) in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Bei *NPM1*-mutierter AML ist die Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin (CC-486) wirksam und führte laut Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie bei MRD-negativen Pat. zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 26,2 auf 48,6 Monate und bei MRD-positiven Pat. von 10,3 auf 39,4 Monate [31]. Auf Grund dieser Daten wird für Pat., die sich bereits in der Primärtherapie nicht für eine allogene Transplantation eignen oder sie auch im Rezidivfall ablehnen würden, eine Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin empfohlen. Alle übrigen Pat. mit *NPM1*-mutierter AML und der Option einer allogenen SZT im Rezidiv sollten anstelle einer CC-486-Erhaltung engmaschig *NPM1*-MRD monitoriert werden, um im Falle eines molekularen Rezidivs zeitnah eine allogene SZT zu erhalten [6]. Eine RT-qPCR-basierte *NPM1*- oder CBF-MRD

>2% zum Ende der Chemokonsolidierung ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden [41, 56, 95].

6.1.1.1.2.2 Pat. mit FLT3-Mutation - Konsolidierung

Bei der Entscheidung für die optimale Postremissionstherapie können neben körperlicher Patienteneignung und Spenderverfügbarkeit auf die FLT3-ITD-Ratio bei Erstdiagnose und die durchflusszytometrische MRD (MFC) einbezogen werden. Während eine initiale Ratio >0,5 oder MFC-MRD-Positivität für eine allogene Stammzelltransplantation sprechen, kann für alle anderen Pat. eine Chemokonsolidierung empfohlen werden. Die Einbeziehung der MFC-MRD setzt allerdings eine umfangreiche Erfahrung des befundenden Labors voraus.

Für Pat. mit niedriger FLT3-ITD-Ratio bei Erstdiagnose (<0,5) und NPM1-Mutation kann in die Entscheidung zur Postremissionstherapie der MRD-Status zum Zeitpunkt der ersten CR nach Induktionstherapie einbezogen werden. Die prognostische Relevanz von NPM1-MRD-Schwellenwerten von 1-2% ist lediglich nach Ende der Konsolidierungstherapie belegt [56, 95]. Eine Anwendung nach Induktionstherapie birgt das Risiko, eine zu hohe Zahl von Pat. als prognostisch ungünstig einzuschätzen und allogene zu transplantieren. Da für die prognostische Wertigkeit durchflusszytometrischer MRD-Messmethoden und NGS-basierter Ansätze keine standardisierten einheitlichen Schwellenwerte vorliegen, bezieht sich die Leitlinie durch die Formulierung „relevante MRD“ auf die lokalen laborbezogenen Grenzwerte und ihre Interpretation.

Demzufolge können Pat. ohne relevante MRD in CR1 nach intensiver Induktionstherapie eine Cytarabin-basierte Chemokonsolidierung mit Midostaurin erhalten, während für Pat. mit relevanter MRD eine allogene Blutstammzelltransplantation angestrebt werden sollte.

Für Pat. mit *FLT3*-ITD oder *FLT3*-TKD-Mutation und Cytarabin-basierter Chemokonsolidierung sollen von Tag 8-21 der Konsolidierungstherapie Midostaurin erhalten, wenn in der Induktion Midostaurin eingesetzt wurde.

Für eine Erhaltungstherapie nach Abschluss der Chemokonsolidierung stehen zwei zugelassene Optionen zur Verfügung: Midostaurin und orales Azacitidin (CC-486). In der Zulassungsstudie für Midostaurin wurde eine Midostaurin-Erhaltung nur bei Pat. eingesetzt, die bereits in der Induktion und Konsolidierung Midostaurin erhalten hatten, d.h. nach Abschluss der Chemotherapie wurde nicht erneut randomisiert. Eine Landmark-Analyse ab dem Zeitpunkt der Erhaltung konnte keinen signifikanten Effekt der Midostaurin-Erhaltung auf krankheitsfreies oder Gesamtüberleben nachweisen [62]. In der Zulassungsstudie für orales Azacitidin wurden Pat. zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert mit Placebo oder oralem Azacitidin behandelt. Die FLT3-mutierte Subgruppe war mit 63 Pat. klein. Durch die Erhaltung mit CC-486 konnte das mediane rezidivfreie Überleben von 4,6 auf 23,1 Monate signifikant verlängert werden, während das mediane Gesamtüberleben nichtsignifikant von 9,7 auf 28,2 Monate verlängert wurde [31]. Es gilt einschränkend zu beachten, dass die Daten zur Wirksamkeit von CC-486 an einem Kollektiv älterer Pat. ab 55 Jahren erhoben wurde, während die Midostaurin-Daten von Pat. zwischen 18 und 60 Jahren stammen.

Auf der Basis dieser Daten wird bei Pat. ohne Transplantationsoption nach Abschluss der Chemokonsolidierung eine Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin bis zum Krankheitsprogress oder bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit alternativ mit Midostaurin für 12 Zyklen über jeweils 28 Tage empfohlen.

Für Pat. mit der Option einer allogenen Transplantation gilt, dass trotz allogener Stammzelltransplantation das Rezidivrisiko bei *FLT3*-ITD-AML erhöht ist. In der randomisierten Placebo-kontrollierten SORMAIN-Studien konnte bei *FLT3*-ITD-positiven Pat., die in erster CR allogene Stammzelltransplantiert wurden, durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant um 61% reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden (HR

0,52) [10]. Weitere Publikationen bestätigen den signifikanten antileukämischen Effekt von Sorafenib nach allogener SZT [14, 110].

Obgleich die genannten Daten an Pat. ohne Midostaurin-Primärtherapie erhoben wurden, wird auf der Basis dieser Ergebnisse bei *FLT3*-ITD-Pat. nach allogener Transplantation außerhalb der Zulassung eine Sorafenib-Erhaltung über 2 Jahre, beginnend zwischen Tag +60 und +100 nach Transplantation, empfohlen. Auf Toxizitäten und ggf. Dosisreduktionen sollte geachtet werden.

Nichrandomisierte Daten legen nahe, dass auch andere *FLT3*-Inhibitoren nach allogener Stammzelltransplantation die Prognose günstig beeinflussen können.

6.1.1.1.2.3 Pat. mit Myelodysplasie-assoziiertes AML und Pat. mit Therapie-assoziiertes AML (tAML) - Konsolidierung

Pat. mit Myelodysplasie-assoziiertes AML („AML Myelodysplasie-assoziiert (AML-MR)“ nach WHO 2022 bzw. „AML mit Myelodysplasie-assoziierten Genmutationen“, „AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen“ sowie „AML mit Progression aus MDS oder MDS/MPN“ nach ICC 2022) haben ein hohes Rezidivrisiko, weshalb bei geeigneten Pat. in Remission nach CPX-351 oder 7+3-Standard-Induktion und verfügbarem Spender die allogene Stammzelltransplantation als Postremissionstherapie empfohlen wird. Bei fehlender Transplantationsoption steht CPX-351 auch für die Konsolidierung zur Verfügung, allerdings ist sein Stellenwert in der Zulassungsstudie nicht gegen den üblichen Standard Hochdosis-Cytarabin, sondern gegen das in der Konsolidierung unübliche 7+3 verglichen worden [61]. Für Pat. ohne Transplantationsoption wird nach einer Chemokonsolidierung eine Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin empfohlen.

Die Prognose von Pat. mit t(AML) richtet sich nach dem genetischen Profil, so dass die beste Postremissionstherapie entsprechend der Eingruppierung in die ELN-Risikostrata ausgewählt werden sollte.

6.1.1.1.2.4 Pat. mit intermediärer oder ungünstiger Prognose

Auf Grund des relevanten Rückfallrisikos wird für beide Subgruppen eine allogene SZT als Postremissionstherapie empfohlen, wenn die Pat. dazu geeignet sind und ein geeigneter Spender zur Verfügung steht [4, 16]. Da die Transplantationsergebnisse vom Krankheitsrisiko, dem Transplantationsrisiko und von Begleiterkrankungen abhängen, sollten diese Pat., auch bei reduziertem AZ oder Begleiterkrankungen frühzeitig an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um diese Indikationsstellung gemeinsam mit dem Transplantationsteam vornehmen zu können.

Auch bei Pat. mit **intermediärem zytogenetischem Risiko** sollte außerhalb von Studien bei Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwister- oder HLA-identischen Fremdspenders eine allogene SZT angestrebt werden. Alternativ ist bei geeigneten Pat. ohne HLA-identischen Spender auch eine allogene Stammzelltransplantation mit einem HLA-haploidentischen familiären Spender zu erwägen, siehe [Onkopedia allogene Stammzelltransplantation - Indikationen](#).

Bei intermediärem Risiko und schwieriger Indikationsstellung einer SZT auf Grund von Pat.-Präferenz oder grenzwertiger körperlicher Fitness zum Zeitpunkt der ersten Remission kann bei vorhandenem Spender eine primäre Chemokonsolidierung erwogen und eine SZT für den Rezidivfall aufgehoben werden. Die randomisierte ETAL1-Studie zeigt, dass bei intermediärem Risiko das Rückfallrisiko durch die SZT in 1. CR signifikant reduziert wird. Bei niedrigerer initialer Therapie-assoziiertes Mortalität der Chemokonsolidierung und guten SZT-Ergebnissen im Rezidiv ist das Gesamtüberleben mit einem Therapiekonzept mit einer verzögerten SZT aber in etwa gleich lang wie mit einer Transplantation in erster Remission [9].

Nichtrandomisierte Daten aus der HOVON-SAKK-132-Studie weisen darauf hin, dass bei Vorliegen eines validen durchflusszytometrischen MRD-Markers bei MRD-negativen Intermediär-Risiko-Pat. mit Chemokonsolidierung das rezidivfreie Überleben etwas kürzer ist als mit allogener SZT und das Gesamtüberleben sich nicht signifikant unterscheidet [67]. In der GIMEMA1301-Studie hatten MRD-positive Intermediär-Risiko-Pat. mit allogener SZT ein ähnliches rezidivfreies und Gesamtüberleben wie MRD-negative Intermediär-Risiko-Pat. mit Chemokonsolidierung [103].

Bei älteren fitten Pat., die bei Erstdiagnose auf Grund einer leukämiebedingten körperlichen Beeinträchtigung für eine intensive Induktion nicht geeignet, mit hypomethylierenden Substanzen und Venetoclax erfolgreich behandelt worden sind und in Remission einen körperlichen Zustand erreicht haben, der eine SZT ermöglicht, sollte eine solche ebenfalls erwogen werden.

Pat. ohne Spender, mit signifikanten Komorbiditäten oder schlechtem klinischem Zustand sollen, wenn möglich, eine Chemokonsolidierung mit 2-3 Zyklen intermediärdosiertem Cytarabin erhalten [69]. Für diese Pat. wird nach Chemokonsolidierung eine Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin empfohlen. Datengrundlage sind die Ergebnisse der randomisierten Zulassungsstudie QUAZAR. Ältere Pat. ≥ 55 Jahre mit intermediärem oder ungünstigem genetischem Risiko mit CR/CRi nach intensiver Induktionstherapie mit oder ohne vorherige Konsolidierungstherapie, die sich aber für eine allogene Stammzelltransplantation nicht eigneten, wurden mit der oralen Azacitidin-Formulierung CC-486 versus Placebo bis zum Krankheitsprogress, Tod oder intolerabler Toxizität behandelt. CC-486 führte zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 24,7 Monate gegenüber 14,8 Monaten mit Placebo (HR 0,69; $p=0,0009$) [106]. Nach 3 Jahren lebten im CC-486-Arm noch 37,4% der Pat., gegenüber 27,9% im Placebo-Arm [107].

6.1.1.2 Ältere fitte Pat.

Dieser Altersgruppe werden Pat. zugeordnet, die ein biologisches Alter über 65 Jahre haben und keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen. Da sowohl Remissionsraten als auch Langzeitremissionen mit zunehmendem Alter abnehmen und gleichzeitig das Risiko Therapie-assoziiertes Komplikationen steigt [44, 72, 97] müssen Chancen und Risiken in dieser Altersgruppe besonders gründlich abgewogen und mit den Pat. besprochen werden. Dabei kann eine Abschätzung der individuellen genetischen Risikokonstellation und CR-Wahrscheinlichkeit sowie des Frühmortalitätsrisikos anhand von Scores hilfreich sein, z.B. www.amlcompositemodel.org [57, 90]. Das Multistage Prediction Tool schließt neben klinischen Charakteristika auch genetische Informationen in die Risikoprädiktion mit ein und vergleicht das Outcome mit und ohne allogener Stammzelltransplantation (<https://cancer.sanger.ac.uk/aml-multistage/>).

Zur Einschätzung der optimalen Behandlungsstrategie sollen neudiagnostizierte AML-Pat. an einem erfahrenen Therapiezentrum vorgestellt werden.

Bei folgender Konstellation sollte eher eine palliative Therapie mit zytoreduktiver, ambulanter Chemotherapie (siehe Kapitel 6. 1. 1. 3) oder Best Supportive Care (BSC) erwogen werden, weil die zu erwartenden Komplikationen einer intensiven Therapie einen möglichen Nutzen übersteigen:

- biologisches Alter >75 Jahre
- Komorbiditäten
 - diabetisches Spätsyndrom
 - schwere Leber- oder Nierenerkrankungen
 - Herzinsuffizienz (EF $<30\%$)
- ECOG ≥ 3

- geringe Heilungschancen, hohes Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion

Alle übrigen Pat. sollten für eine intensive kurativ intendierte Therapie evaluiert werden. Die Therapie unterscheidet sich nicht grundlegend von der Therapie jüngerer Pat. wie im Kapitel 6.1.1.1 beschrieben. Modifikationen zwischen jüngeren (in der Regel bis zu einem biologischen Alter von 65 Jahren) und älteren fitten Pat. betreffen lediglich die reduzierte Cytarabin-Dosis in der Konsolidierungstherapie, siehe Anhang Therapieprotokolle.

6.1.1.3 Ältere Pat. ohne intensive Therapiemöglichkeit

Bei Pat. mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG \geq 3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik (unfit, fragil oder frail) besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität [72]. Neben BSC soll diesen Pat. neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden.

Die Kombination von 5-Azacitidin mit dem bcl2-Inhibitor Venetoclax führte in der randomisiert-plazebo-kontrollierten VIALE-A-Studie zu einer deutlichen Zunahme der Remissionsraten (CR/CRi) von 28,3% auf 66,4%. Venetoclax verlängerte das Gesamtüberleben in Kombination mit Azacitidin signifikant von 9,6 auf 14,7 Monate. Dieser positive Effekt konnte in allen genetischen Subgruppen nachgewiesen werden [27].

Auf Grund der Datenlage wird diese Kombination als Behandlungsstandard erster Priorität in der Erstlinientherapie nicht intensiv therapierbarer Pat. empfohlen. Für Azacitidin ist die Evidenz robuster, es kann aber von einer ähnlichen Wirksamkeit für Decitabin als Kombinationspartner ausgegangen werden [26].

Das klinische Management für die Kombinationstherapie mit Venetoclax unterscheidet sich gegenüber dem einer Monotherapie mit HMA deutlich:

Um das Risiko einer Tumorlyse zu reduzieren, sollte die Venetoclax-Kombination erst bei einer Leukozytenzahl unter 25.000/ μ l begonnen werden, eine Eindosierung über 3 Tage erfolgen und supportive Maßnahmen zur Vermeidung einer Tumorlyse ergriffen werden. Darüber hinaus sind Arzneimittelinteraktionen zu beachten. Empfohlen wird:

- Zyklus 1 sollte unter stationären Bedingungen begonnen werden
- Bei Co-Medikation mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren muss die Venetoclax-Dosierung angepasst werden. Dazu gehören u.a. Azole, Ciprofloxacin und Makrolide. Bei Co-Medikation mit dem starken CYP3A-Inhibitor Posaconazol sollte die Dosis auf 50-100 mg pro Tag reduziert werden.
- Die gegenüber der Monotherapie mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) stärker ausgeprägte Zytopenie, verbunden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit infektiöser Komplikationen, erfordert ein enges Monitoring mit einer Knochenmarkdiagnostik bereits nach Zyklus 1 (zwischen Tag 21 und 28) und zeitnahe Dosisanpassungen in Abhängigkeit von Remissionsstatus und Blutbild. Nach Erreichen einer Blastenfreiheit kann bei verzögerter Regeneration G-CSF eingesetzt werden.

Im Rahmen der randomisiert-plazebokontrollierten Kombinationsstudie mit Venetoclax und LDAC konnte das Ansprechen durch Venetoclax von 13% auf 48% gesteigert werden. Die vordefinierte primäre Analyse des primären Studienendpunktes nach 12 Monaten medianer Nachbeobachtung ergab einen Überlebensunterschied von 7,2 versus 4,1 Monaten, der keine statistische Signifikanz erreichte. Erst nach weiteren 6 Monaten und einem Unterschied im Gesamt-

überleben von 8,4 versus 4,1 wurde eine statistische Signifikanz erreicht [105]. Auf der Basis der genannten Daten erteilte die EMA der Kombination aus LDAC plus Venetoclax keine Zulassung.

Sollte eine Venetoclax-Kombination nicht möglich sein, kann alternativ eine hypomethylierende Substanz (HMA), d.h. 5-Azacitidin und Decitabin allein eingesetzt werden. HMA können die gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung bewirken [47], siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Auf Grund des Wirkmechanismus der HMA kann es bei HMA-Monotherapie zu einem verzögerten Ansprechen kommen, so dass eine Wirksamkeitsbeurteilung erst nach 3-4 Monaten empfehlenswert ist [79]. Die Therapie sollte alle vier Wochen bis zum Progress verabreicht werden, da nach Absetzen rasch Rezidive auftreten [13]. Obwohl randomisierte Direktvergleiche der beiden Substanzen fehlen, kann ihre Wirksamkeit als gleichwertig gelten [111]. Die Anwendung richtet sich damit auch nach praktischen Gesichtspunkten.

Als weitere Option für die Kombination mit LDAC bei unfitten Pat. wurde im Juni 2020 der Hedgehog-Inhibitor Glasdegib zugelassen, der gegenüber einer LDAC-Monotherapie in einer randomisierten nicht Placebo-kontrollierten Studie zu einer Zunahme der CR/CRi-Raten von 5,3% auf 24,3% und zu einer medianen signifikanten Überlebensverlängerung von 4,3 auf 8,3 Monate führte [17]. Einen direkten Vergleich dieser Kombination zur Wirksamkeit von LDAC plus Venetoclax gibt es bislang nicht.

Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea [11].

Für unfitte Pat. mit neudiagnostizierter IDH1-mutierter AML Mutation wurde der IDH1-Inhibitor Ivosidenib im Rahmen der randomisiert-placebo-kontrollierten AGILE-Studie in Kombination mit Azacitidin evaluiert. Gegenüber Azacitidin und Placebo erhöhte die Hinzunahme von Ivosidenib die CR-Rate von 15% auf 47%. Die Dauer des Ansprechens war unter Ivosidenib-Azacitidin-Therapie deutlich länger als unter Azacitidin mit Placebo. Im Ergebnis erreichten Patienten mit der Ivosidenib-Kombination ein medianes Gesamtüberleben von 24,0 Monaten gegenüber 7,9 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,44; $p=0,001$) [71]. Auf der Basis dieser Ergebnisse erteilte die EMA im Mai 2023 der Substanzkombination die Zulassung für die Erstlinientherapie von Pat. mit IDH1-R132-Mutation, die sich nicht für eine Standard-Induktion eignen. Damit steht Pat. mit IDH1-Mutation neben der Kombination aus HMA plus Venetoclax eine weitere Therapie-Möglichkeit zur Verfügung. Einen direkten Vergleich beider Optionen gibt es nicht. In der kleinen IDH1-Kohorte aus der Zulassungsstudie für Venetoclax (VIALE-A) beträgt die CR-Rate 27% versus 47% in der Ivosidenib-Studie (AGILE), während die kombinierte CR/CRh-Rate mit Venetoclax bei 61% versus 53% in der AGILE-Studie liegt. Das mediane OS lag in der AGILE-Studie bei 24 Monaten und in der IDH1-Subgruppe der VIALE-A-Studie bei 15 Monaten, während die relative Risikoreduktion (HR) mit Venetoclax bei einer HR von 0,19 äußert, gegenüber 0,44 in der AGILE-Studie mit Ivosidenib. In der Ivosidenib-Studie ist die Rate von ausgeprägten Zytopenien und febrilen Neutropenien niedriger als mit Venetoclax [71, 80]. Auf Grund des fehlenden direkten Vergleichs werden beide Therapie-Optionen gleichwertig für die Erstlinientherapie empfohlen.

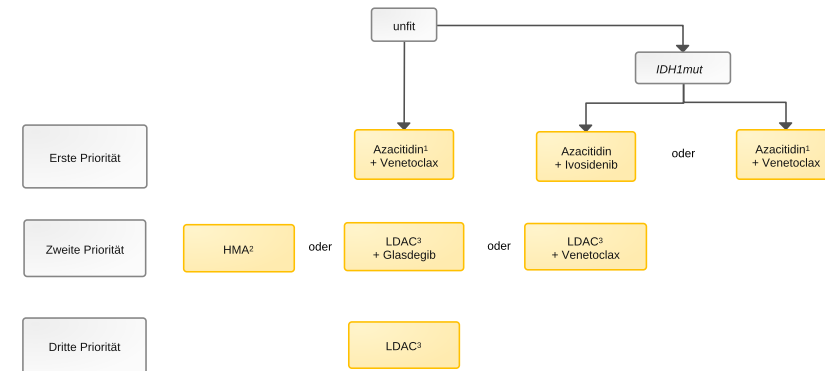
Zur Zusammenfassung der therapeutischen Optionen der Erstlinientherapie unfitter Pat. und ihrer Priorisierung siehe [Abbildung 3](#).

Ein kleiner Teil von neudiagnostizierten Pat. kann durch leukämiebedingte Organbeeinträchtigung (z.B. leukämische Infiltration der Leber), neutropene infektiöse Komplikationen oder B-Symptome so beeinträchtigt sein, dass bei Erstdiagnose eine intensive Therapie nicht möglich oder vertretbar ist. Durch eine erfolgreiche Behandlung der AML mit HMA oder LDAC, ggf. in

Kombination mit Venetoclax kann sich der Zustand so verbessern, dass eine SZT möglich erscheint und erfolgreich durchgeführt werden kann.

Auf Grund der weitreichenden prognostischen Konsequenzen für oder gegen eine intensiv-kurativ intendierte oder palliative zytoreduktive Therapie sollen neudiagnostizierte AML-Pat. zur Einschätzung der optimalen Behandlungsstrategie an einem erfahrenen Therapiezentrum vorgestellt werden.

Abbildung 3: Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.



Legende:

— nicht kurative intendierte Therapie;

¹ bei Kontraindikationen gegen Azacitidin kann Decitabin eingesetzt werden

² HMA - hypomethylierende Substanzen

³ LDAC - niedrig dosiertes Ara-C;

6.1.2 Rezidivtherapie

Eine relevante MRD-Menge zum Ende der Chemokonsolidierung ist bei kurativ behandelten Pat. mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden (MFC-MRD $>10^{-4}$, NPM1/CBF-RT-qPCR $>2\%$). Eine MRD-Konversion (CR_{MRD-} -> CR_{MRD+}) oder ein log-Anstieg der MRD im Verlauf gehen meist einem hämatologischen Rezidiv voraus und ermöglichen die zügige Einleitung einer Rezidivtherapie.

Bei fitten Pat., die im Rezidiv mit **kurativer Intention** behandelt werden sollen, ist die allogene Stammzelltransplantation weiterhin das einzige Verfahren mit der Möglichkeit einer Langzeitremission. Sollte weder ein HLA-identischer Familienspender noch ein passender Fremdspender vorhanden sein, kann auch auf alternative Stammzellquellen, insbesondere HLA-haploidentische familiäre Spender zurückgegriffen werden, siehe [Onkopedia Leitlinie Allogene Stammzelltransplantation Spenderauswahl](#).

Ist zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose eine SZT erst jenseits von 6 Wochen realisierbar, stellt eine Re-Induktion zur Krankheitskontrolle weiterhin die Therapie der Wahl dar. Erlaubt die Spenderverfügbarkeit eine SZT innerhalb von 4-6 Wochen nach Rezidivdiagnose, ist eine abwartende Strategie im Sinne von watch and wait oder ggf. eine niedrigdosierte Chemotherapie zur Krankheitskontrolle und schnellstmögliche Transplantation die bevorzugte Behandlungsoption. Die randomisiert-kontrollierte ETAL3-Studie konnte nachweisen, dass sich die Remissionsraten nach SZT und auch das Gesamtüberleben zwischen Patienten nicht unterscheiden, die vor der Rezidiv-SZT eine Re-Induktion versus keine Re-Induktion und stattdessen eine dosisintensivierte Konditionierung mit median innerhalb von 4 Wochen durchgeführten SZT erhielten. Stattdessen waren Nebenwirkungsinzidenz und Krankenhausaufenthaltsdauer im Re-Induktionsarm deutlich höher [99].

Eine möglicherweise erforderliche Re-Induktionstherapie sollte intermediär- oder hoch-dosiertes Cytarabin beinhalten.

Mit Zulassung des Zweitgenerations-Typ-I-FLT3-Inhibitors Gilteritinib für die Monotherapie der rezidiert/refraktären AML mit *FLT3*-Mutation eröffnet sich ein zusätzlicher dritter Weg zur allogenen SZT. In der 2:1 randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie wurden rezidiert-refraktäre FLT3-mutierte AML-Pat. entweder mit einer vorbestimmten Standardtherapie (60,5% intensiv und 39,5% nicht-intensiv) versus Gilteritinib als orale Monotherapie behandelt (ADMIRAL-Studie). Die Remissionsrate lag im Gilteritinib-Arm höher (CR 21,1% versus 10,5%, CR/CRi 25,5% versus 11,3%, CR/CRh 34% versus 15,3%). Im Gilteritinib-Arm wurden 63/247 (25,5%) Pat. allogene stammzelltransplantiert, im Standard-Arm 19/124 (15,3%). Pat. im Gilteritinib-Arm konnten die Substanz nach allogener SZT als Erhaltungstherapie bis zum Progress erhalten. Unter Einbeziehung der allogenen transplantierten Pat. betrug das mediane Gesamtüberleben im Gilteritinib-Arm 9,3 versus 5,6 Monate im Kontroll-Arm (HR 0,64; $p < 0,001$); nach Zensierung der transplantierten Pat. zum Zeitpunkt der allogenen SZT betrug der Unterschied 8,3 versus 5,3 Monate (HR 0,58). Sowohl im Hinblick auf das Ansprechen als auch das mediane Gesamtüberleben waren die Ergebnisse von Gilteritinib denen einer intensiven Standard-Rezidivchemotherapie überlegen (CR 24,8% versus 16,0%, medianes Überleben 10,5 versus 6,9 Monate) [77]. Die signifikant bessere Wirksamkeit von Gilteritinib gegenüber Standard-Chemotherapie wurde mittlerweile in einer zweiten randomisierten Studie mit nahezu identischem Design und sehr ähnlichen Ergebnissen bestätigt. In der COMMODORE-Studie betrug das Gesamtüberleben im Gilteritinib-Arm 9 Monate gegenüber 4,7 Monaten im Kontrollarm (HR 0,549, $p = 0,00126$) [104]. Nicht-randomisierte Daten deuten darauf hin, dass Gilteritinib auch nach Sorafenib- oder Midostaurin-Vortherapie wirksam ist [78]. Bei Pat. mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung und FLT3-Mutation wird daher Gilteritinib als Rezidivtherapie der ersten Wahl empfohlen, auch wenn der Patient für eine intensive Salvage-Therapie geeignet und eine allogene SZT geplant ist. Bei Versagen von Gilteritinib kann eine intensive Standard-Salvage-Therapie erwogen werden.

Im Rezidiv nach allogener SZT kann bei chemosensitiver Erkrankung in Einzelfällen eine erneute SZT erwogen werden [35, 109]. Die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) im Rezidiv geht mit einer ähnlichen Wirksamkeit einher wie eine mögliche zweite allogene SZT [51]. Die Kombination von DLI mit HMA kann die Wirksamkeit steigern [112].

Rezidierte Pat. mit FLT3-Mutation, die **für eine intensive Salvage-Therapie nicht geeignet** sind, sollten mit Gilteritinib behandelt werden. *FLT3*-Wildtyp-Pat., die bislang keine HMA erhalten haben („HMA-naiv“), können mit HMA und Venetoclax behandelt werden.

Rezidierte Pat. ohne FLT3-Mutation, die sich nicht für eine SZT eignen, sollten bevorzugt in klinischen Studien behandelt werden. Alternativ wird die Therapie mit Venetoclax in Kombination mit HMA empfohlen (im Rezidiv off label). Sie geht mit CR-Raten um 30-40% einher, allerdings sind die bisherigen Erfahrungen auf retrospektive Fallserien begrenzt [28, 82]. Die Kombination mit LDAC (off label) scheint etwas niedrigere Ansprechraten zu erreichen.

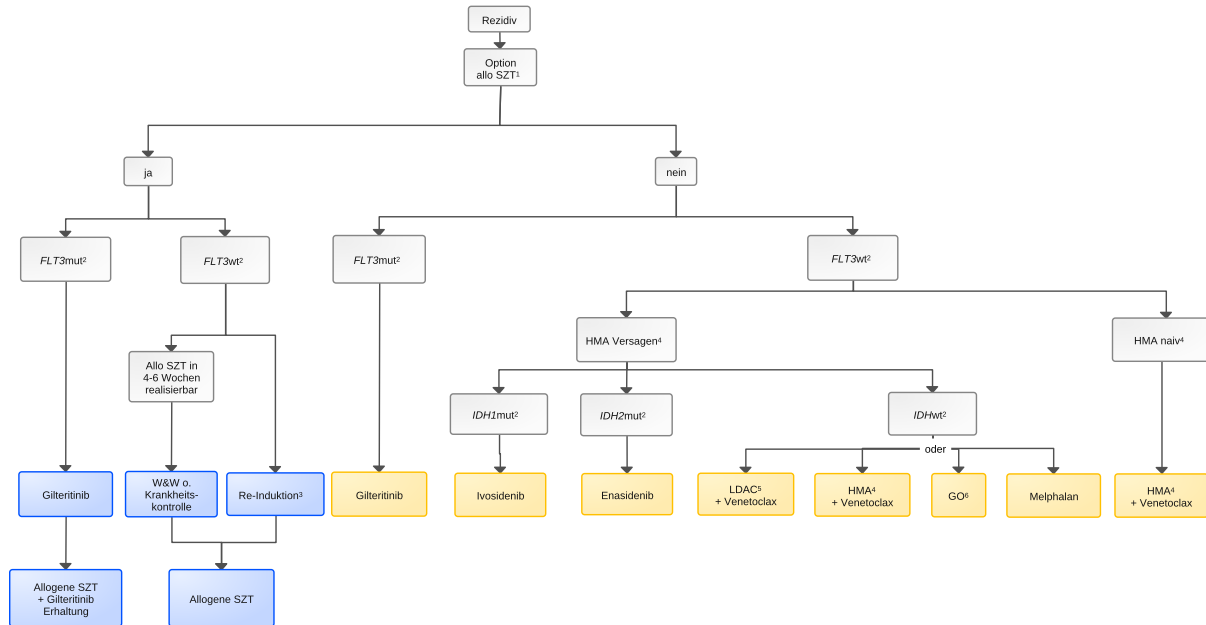
Bei 10-20% der AML-Pat. findet sich bei Erstdiagnose eine Mutation im *IDH1*- oder *IDH2*-Gen. Im Rezidiv ist im Falle einer vorliegenden *IDH1*-Mutation für Ivosidenib mit einer CR/CRi-Rate von 35% und einem medianen Gesamtüberleben von ca. 9 Monaten [25], bei *IDH2*-Mutation für Enasidenib mit CR/CRi-Raten von 27% und einem medianen Überleben ebenfalls um 9 Monate zu rechnen [98]. Auf der Basis dieser Daten aus nichtrandomisierten Studien erteilte die FDA 2017 den beiden IDH-Inhibitoren die Zulassung für die Monotherapie rezidivierender oder refraktärer AML mit nachgewiesener IDH1/2-Mutationen. Aufgrund eines fehlenden Überlebensvorteils in einer randomisierten Studie von Enasidenib gegenüber Azacitidin, LDAC, IDAC oder BSC in einem allerdings sehr problematischen Patientenkollektiv (Pat. >60 Jahre im 2. oder 3. Rezidiv) ist für die Monotherapie im Rezidiv für den Bereich der EMA nicht mit einer Zulassung zu rechnen [23], siehe [Anhang Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus](#).

GO ist in den USA auch als Monotherapie für CD33-positive AML-Rezidive zugelassen. Für die Monotherapie im ersten Rezidiv sind Remissionsraten um 30-40% beschrieben [88, 101].

Wegen des VOD-Risikos wird GO im Rezidiv nach allogener SZT nicht empfohlen [18]. Alternativ können bei HMA-Versagen klassische Zytostatika wie LDAC oder Melphalan eingesetzt werden.

Zur Zusammenfassung der therapeutischen Optionen im Rezidiv und ihrer Priorisierung siehe [Abbildung 4](#).

Abbildung 4: Therapie-Algorithmus für die Rezidivtherapie



Legende:

■ kurative intendierte Therapie; ■ nicht kurative intendierte Therapie;

¹ SZT – Stammzelltransplantation

² mut – mutiert; WT – Wildtyp intendierte Therapie;

³ Re-Induktion – erneute Induktion mit Zytostatika oder watch&wait/Krankheitsstabilisierung in Abhängigkeit von Krankheitskinetik und zeitnahe Umsetzbarkeit der allogenen SZT

⁴ HMA – hypomethylierende Substanzen

⁵ LDAC – niedrig dosiertes Ara-C

⁶ GO – Gemtuzumab Ozogamicin

6.1.3 Supportive Therapie

Die Prognose neudiagnostizierter AML-Pat. hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, vor allem in der jüngeren Patientenpopulation. Angesichts der marginalen Veränderungen bei der zytostatischen Therapie – die Kombination aus Cytarabin plus Anthrazyklin wird bereits seit den 70er Jahren verwendet, das 7+3-Schema stammt vom Beginn der 80er Jahre und die Hochdosis-Cytarabin-Konsolidierung aus der Mitte der 90er Jahre – ist diese Prognoseverbesserung in nicht unerheblichem Maß den Verbesserungen in der supportiven Therapie zu verdanken [74, 76, 94, 102]. Wesentliche Bestandteile der supportiven Therapie sind Infektionsprophylaxe und –therapie immunsupprimierter und stammzelltransplantierte Pat., Transfusionen, Antiemese und Therapie gastrointestinaler Komplikationen. Zur konkreten Umsetzung wird auf die separaten hierzu vorliegenden Leitlinien zur Supportivtherapie (<https://www.onkopedia.com/onkopedia/guidelines>) und die Anforderungen an die Hygiene immunsupprimierter Pat. des Robert-Koch-Instituts (http://www.rki.de/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Immunsuppr_Rili.html) verwiesen.

6.3 Kinder und Jugendliche

6.3.1 Grundlagen

Obwohl die Überlebenschancen für Kinder und Jugendliche mit einer AML in den letzten Jahrzehnten von einer fast immer tödlich verlaufenden Erkrankung auf heute mehr als 75% Überleben verbessert werden konnten, bleibt die AML eine der bedrohlichsten Diagnosen. Bei einer Inzidenz von 7 auf 1.000.000 Kinder erkranken jährlich in Deutschland etwa 100 bis 120 Kinder und Jugendliche [45].

Die Therapie der pädiatrischen AML wurde in den vergangenen 40 Jahren durch populationsbasierte Therapieoptimierungsstudien kontinuierlich weiterentwickelt. In Deutschland, Österreich, der Schweiz, Tschechien und der Slowakei erfolgte dieses durch die AML-BFM Studiengruppe. International haben verschiedene europäische (NOPHO, Skandinavien; AIOEP, Italien; LAME, Frankreich; MRC- Großbritannien), amerikanische (COG; St. Jude) oder auch die japanische Studiengruppe zur Weiterentwicklung der Therapie sowie zur Identifizierung prognostischer Faktoren beigetragen [20].

Nur bei einem kleinen Anteil der pädiatrischen AML liegt eine genetische Prädisposition der Kinder vor, hier sind vor allem die Trisomie 21 oder die Fanconi-Anämie zu nennen. Bei Kindern kann der Ursprung der leukämischen Entwicklung bereits pränatal beginnen [39]. In den Stoffwechselscreeningkarten von Neugeborenen konnten bereits Leukämie-assoziierte Aberration nachgewiesen werden [40].

Ein besonderes Modell ist die myeloische Leukämie bei Kindern mit Trisomie 21. Die Prädisposition führt zunächst intrauterin zu einer relativ gesteigerten Megakaryopoese (Trisomie 21 ~ 70% vs. Normale ~30%) in der fetalen Blutbildung. Während des 2. Trimenon werden dann vermehrt GATA1 (hämatopoetischer Transkriptionsfaktor) mutierte, megakaryoblastäre Klone nachweisbar, die offensichtlich im Zusammenhang mit weiteren Trisomie-21-bedingten Dispositionen bei den Feten in der Hämatopoese dominant werden können. Diese Proliferation wird dann bei 5-10% der Neugeborenen als transiente Leukämie (TL) diagnostiziert. Bislang ungeklärt sind Faktoren, die bei mehr als 20% der Kinder innerhalb der ersten 4 Lebensjahre zu einer Myeloischen Leukämie bei Down Syndrom (ML-DS) führen. Diese phänotypisch ebenfalls megakaryoblastäre Leukämie (AMKL) weist fast immer die identische GATA1-Mutation wie die TL auf [54]. Auch bei anderen Subgruppen könnte die Disposition, entweder durch neue Mutationen, Polymorphismen oder auch durch prädisponierende Keimbahnmutationen eine relevante Rolle spielen.

6.3.2 Klinisches Bild

Die Symptomatik der AML bei Kindern und Jugendlichen ist unspezifisch und erklärt sich im Wesentlichen durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark oder direkt durch hohe Blastenkonzentrationen. Dabei fallen meist die anämiebedingte Blässe, vermehrte Hämatome und Petechien bei Thrombozytopenie oder Infektionen aufgrund der Neutro- und Lymphopenie auf. Bei hohen Blastenzahlen kann es zu Viskositätsproblemen, häufig beginnend mit pulmonalen Symptomen, oder zu schweren Blutungen bei Gerinnungsstörungen kommen.

Insbesondere bei monoblastären Leukämien können multiple Hautinfiltrationen sichtbar werden. Eine Hyperplasie der Gingiva sollte ebenfalls zur weiteren hämatologischen Diagnostik Anlass geben. Weitere extramedulläre Manifestationen können vor allem bei AML, die mit einer Translokation 8;21 assoziiert sind, als Raumforderung in der Orbita imponieren, aber auch als sogenanntes Myelosarkom oder Chlorom an jeder anderen Lokalisation.

6.3.3 Diagnose

Die Diagnostik der AML erfolgt primär im Knochenmark, das heißt durch Analyse des Knochenmarkspirats, siehe auch [Tabelle 1](#). Bei AML mit assoziierter Myelofibrose, häufig bei AMKL, kann auch eine Knochenmarkbiopsie erforderlich sein. Bei sehr hohen Leukozytenzahlen mit hohem Blutungsrisiko erfolgt die Diagnostik zunächst aus dem peripheren Blut. Gleiches gilt für die initial obligatorische Lumbalpunktion zum Ausschluss oder Nachweis einer Beteiligung des Zentralen Nervensystems.

Trotz der Fortschritte der molekulargenetischen Methoden behält die primäre morphologische und immunphänotypische Beurteilung ihren hohen initialen Stellenwert, da sie eine schnelle Linienzuordnung als AML erlaubt. Besonders relevant ist sie zur sofortigen Identifikation einer akuten Promyeloblastenleukämie (APL, AML FAB M3) oder Monoblastenleukämie (hier vor allem in Abgrenzung zur ALL). Beide AML-Subtypen sind als Notfälle zu betrachten, die eine direkte Intervention benötigen.

Die APL hat unter Kindern mit mediterraner/asiatischer Herkunft eine deutliche höhere Häufigkeit als bei Nordeuropäern (>20% vs. 5%), siehe auch [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#). Es sind häufiger ältere Kinder und Jugendliche betroffen. Aufgrund des sehr hohen Blutungsrisikos (u.a. fatale Hirnblutungen) in der Initialphase stellt die APL einen Notfall dar, vor allem wenn die Leukozytenzahl über 10.000/ μl ist. Hier muss die sofortige Therapie mit der differenzierenden all-trans-Retinolsäure (ATRA) erfolgen.

Bei der Monoblastenleukämie und der häufig begleitenden Hyperleukozytose müssen schnelle Maßnahmen zur Hemmung der Proliferation (z.B. Cytarabintherapie) gemeinsam mit supportiver Therapie (Rasburicase, Hydrierung, Korrektur der Gerinnungsstörung) eingeleitet werden [[21](#), [64](#)].

6.3.4 Prognostische Faktoren und Risikogruppen

International etabliert ist Stratifizierung in Risikogruppen als günstig, intermediär und ungünstig. Die aktuellen Risikogruppen sind in der [Tabelle 8](#) zusammengefasst. Trotz vieler Übereinstimmung mit den Prognosegruppen der adulten AML, gibt es signifikante Unterschiede. Eine der adulten ELN korrespondierende Richtlinien für die pädiatrische AML wird aktuell erstellt. In den meisten Studiengruppen erfolgt die Zuteilung aufgrund genetischer Merkmale der leukämischen Blasten. Diese wird ergänzt durch die Bestimmung des Therapieansprechens mittels Morphologie und Immunphänotypisierung.

Tabelle 8: Risikogruppen der pädiatrischen AML

RISKO Gruppe	Genetisch Aberrationen	Therapieansprechen
STANDARD RISKO (SR)	<ul style="list-style-type: none"> • CBFβ <ul style="list-style-type: none"> ◦ t(8;21)(q22;q22) mit ≥ 2 log Reduktion in der qPCR nach Induktion 2 ◦ inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) • NPM1 mutation • Biallelische CEBPα Aberrationen • t(16;21) <i>CBFA2T3/RUNX1</i> <p><i>und FLT3-ITD negativ</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • MRD < 1% nach Induktion 1 <p>t(8;21) /inv(16) und</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRD >2 log Abfall der qPCR nach Induktion 2
INTERMEDIÄRES RISKO (IR)	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht SR und nicht HR 	<ul style="list-style-type: none"> • MRD zwischen 0,1% und < 1% nach Induktion 1 und MRD < 0,1% nach Induktion 2
HOCH RISK (HR)	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexer Karyotype (≥ 3 Aberrationen mit einer strukturellen Aberration) ausgeschlossen sind Leukämien mit rekurrenten Translokationen • Monosomaler Karyotyp, i.e. -7,-5/del(5q) • 11q23/<i>KMT2A</i> Rearrangements <ul style="list-style-type: none"> ◦ t(4;11)(q21;q23) <i>KMT2A/AFF1</i> ◦ t(6;11)(q27;q23) <i>KMT2A/AFDN</i> ◦ t(10;11)(p12;q23) <i>KMT2A/MLLT10</i> ◦ t(9;11)(p21;q23) <i>KMT2A/MLLT3</i> mit anderen zytogenetischen Aberrationen • t(16;21)(p11;q22) <i>FUS/ERG</i> • t(9;22)(q34;q11.2) <i>BCR/ABL1</i> • t(6;9)(p22;q34) <i>DEK/NUP214</i> • t(7;12)(q36;p13) <i>MNX1/ETV6</i> • inv3(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) <i>RPN1/MECOM</i> • 12p Aberrationen • FLT3-ITD mit einer AR ≥ 0.5, jedoch in Kombination mit rekurrenten Translokationen oder einer NPM1 Mutation • <i>WT1</i> Mutation und <i>FLT3-ITD</i> • <i>inv(16)(p13q24) CBFA2T3/GLIS2</i> • <i>T(5;11)(q35;p15.5) NUP98/NSD1</i> und <i>t(11;12)(p15;p13) NUP98/KDM5A</i> • • Reine Erythroblastäre Leukämie 	<ul style="list-style-type: none"> • MRD $\geq 1\%$ nach Induktion 1 IND 1 oder $\geq 0,1\%$ nach Induktion 2 • Falls ein FLOW-MRD nicht verfügbar: Blasten $\geq 5\%$ der Induktion 1

6.3.5 Therapie

6.3.5.1 Chemotherapie

Die Behandlung der AML beruht auf einer intensiven Polychemotherapie, deren wichtigsten Komponenten das Cytarabin und die Anthrazykline sind. Die Verbesserungen der letzten Jahrzehnte beruhten vor allem auf der Intensivierung der Behandlung in der Induktionsphase. Voraussetzung hierfür waren vor allem eine verbesserte Supportivtherapie, um die schweren Nebenwirkungen und hohe Infektionsfrequenz kontrollieren zu können, siehe auch Kapitel 6. 1. 3

Neben den beiden Substanzen kommen in der Therapie der AML als weitere Zytostatika das Etoposid, Mitoxantron oder Thioguanin zur Anwendung.

In den letzten Jahren wurden ergänzend weitere Substanzen in die Behandlung der pädiatrischen AML eingeführt, um eine zielgerichtete oder eine auf spezielle Mechanismen abzielende Therapie zu erreichen [84, 113]. Sowohl die amerikanische COG als auch die AML-BFM Studien-gruppe empfiehlt bei AML mit einer FLT3-ITD die zusätzliche Gabe von Sorafenib im Intervall

der Chemotherapieblöcke, in den prospektiven Studien der Erstlinientherapie werden Gilteritinib (Nordamerika) und Midostaurin (Europa) getestet.

Die aktuelle Therapieoptimierungsstudie AIEOP-BFM AML 2020 schließt als Plattform Studie die Erst- und Zweitlinientherapie sowie eine randomisierte Fragestellung zur SZT Konditionierung ein. In der Erstlinientherapie wird CPX351 (feste Kombination aus Cytarabin und Daunorubicin in liposomaler Formulierung gegen den Standard randomisiert.

6.3.5.2 Allogene Stammzelltransplantation

Neben der Chemotherapie kann nach Remission der AML auch eine allogene Stammzelltherapie erfolgen. Die Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation konnten in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Trotzdem bleibt die SZT den Hochrisiko-AML vorbehalten [55].

6.3.5.3 Rezidiv

Die Therapie des Rezidivs einer AML erfolgt mit einer erneuten Induktionstherapie. Die Internationale AML-Studiengruppe konnte dabei in einer weltweiten Studie in 20 Ländern und 200 Zentren Überlebensraten ab Rezidiv von 38% erreichen. Dabei war in allen Fällen eine SZT in 2. Remission indiziert. CBL-AML hatten sogar Überlebensraten nach Rezidiv von ca. 60% [49]. Aktuell wird im Rezidiv die zusätzliche Therapie mit Gemtuzumab, Ozogamicin zu Fludrabin / Cytarabin (FLA) empfohlen.

Seit einiger Zeit werden alle Pat. mit einem quantifizierbaren genetischen Marker nach Remission kontinuierlich überwacht, um so frühzeitig ein molekulares Rezidiv (Anstieg >1 log-Stufe) zu erkennen. Da das molekulare Rezidiv unbehandelt immer ins offene Rezidiv mündet, untersuchen laufende Studien, ob eine frühe Intervention Therapietoxizität vor der notwendigen Stammzelltransplantation einsparen kann.

6.3.5.4 Myeloische Leukämie bei Trisomie 21

Kinder mit Trisomie 21 haben ein hohes Risiko, in den ersten 4 Lebensjahren eine AML mit der Mutation des GATA1 zu entwickeln, siehe Kapitel 6.3.1. Im Gegensatz zu anderen AML, führte bei diesen Kindern aufgrund der gesteigerten Empfindlichkeit für Toxizitäten, eine Reduktion und Anpassung der Therapieintensität zu verbesserten Überlebensraten von etwa 90%.

6.3.5.5 Akute Promyelozytäre Leukämie (APL)

Wenn die Initialphase mit dem sehr hohen Blutungsrisiko überstanden war, hatte die APL bereits in der Vergangenheit eine sehr gute Prognose [20]. Die aktuelle Empfehlung umfasst wie bei Erwachsenen die Kombination von ATRA und Arsentrioxid, siehe auch [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#).

6.3.5.6 Therapie-assoziierte AML

Die AML ist das häufigste Zweitmalignom nach einer vorangegangenen Radio- oder Chemotherapie. Am häufigsten treten myelo-monoblastäre AML auf, meist assoziiert mit einer t(9;11). Insgesamt bleibt die Prognose der Therapie-assoziierten AML ungünstig. Die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte zeigen, dass mit ein oder zwei Induktionsblöcken eine Remission oder zumindest eine Blastenfreiheit (morphologisch) erreicht werden sollte, um dann eine allogene SZT

anzuschließen. Mit diesem Vorgehen einer begrenzten Chemotherapie, konnte zuletzt immerhin ein Überleben von 30-40 % erreicht werden kann.

6.3.6 Spätfolgen

Schwere Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit AML manifestieren sich in Form von Zweitmalignomen, Kardiotoxizitäten und als Folgen einer Stammzelltransplantation als chronische GvHD. Die kumulative Zweitmalignomrate nach 20 Jahren beträgt etwa <2%. Insgesamt gibt aber etwa die Hälfte aller Langzeitüberlebenden chronische gesundheitliche Probleme an. Schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen sind etwa 3mal so häufig wie in der Vergleichsbevölkerung. Eine späte Kardiotoxizität muss bei ca. 5% der Pat. erwartet werden, allerdings wird diese nur bei der Hälfte klinisch manifest. Schwierig sind Aussagen zur Fertilität. Bei Mädchen, die nur Chemotherapie erhalten haben, zeigt sich bei 14% eine deutliche Verminderung des Anti-Müller-Hormons als Zeichen einer Beeinträchtigung der Fertilität [19, 65].

6.3.7 Ausblick

Mit Ausnahme der APL konnten die neueren, molekular wirkenden Substanzen alleine bislang keine AML heilen. Nur in wenigen Fällen scheinen die Therapieergebnisse durch die Kombination mit der konventionellen Chemotherapie verbesserbar zu sein. Deshalb muss weiterhin die aktuelle Therapie optimiert werden. Das betrifft die Risikostratifizierung, Supportivtherapie und Chemotherapie bzw. Stammzelltransplantation.

Gleichzeitig muss die Forschung zu den Entstehungsmechanismen und gezielteren, nebenwirkungsärmeren Medikamenten oder alternative Optionen wie Immun- und Zelltherapien intensiviert werden, um zukünftig die AML bei allen Kindern und Jugendlichen heilbar zu machen.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Therapie wird eine Remissionskontrolle im Allgemeinen zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- zwei Wochen nach Beginn von Induktion I („Frühpunktion“)
- nach Ende der Induktionstherapie bei regeneriertem Blutbild
- vor Beginn jeder Konsolidierungstherapie
- nach Ende der Postremissionstherapie

8.2 Nachsorge

Kurativ behandelte AML Pat. sollten klinisch und hämatologisch nachgesorgt werden, um ein Rezidiv möglichst frühzeitig zu entdecken. Dafür sind regelmäßige klinische Vorstellungen, sowie Blutbild- und Knochenmarkskontrollen notwendig. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv oder auffälligem Blutbild muss eine Knochenmarkuntersuchung erfolgen. Da der größte Teil der Rezidive innerhalb von 18-24 Monaten nach Erreichen der Remission auftritt, werden Blutbildkontrollen aller 1-3 Monate innerhalb der ersten zwei Jahre empfohlen, danach alle 3-6 Monate für die Jahre 3-5. Für Pat. mit einer CBF-Fusion oder NPM1-Mutation wird ein RT-qPCR-basiertes MRD-Monitoring aus dem peripheren Blut (alle 4-6 Wochen) oder Knochenmark (alle 3 Monate) empfohlen [41].

9 Literatur

1. Abelson S, Collord G, Ng SWK et al.: Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature* 559:400-404, 2018. DOI:10.1038/s41586-018-0317-6
2. Andrews C, Al Nabhani I, Young T et al.: A real world multi centrestudy of CPX-351 reveals no difference in overall survival when compared with FLAGIODA and 3+7 in high risk AML. Abstract EHA 2022, *HemaSphere* 6:399-400, 2022. https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/06003/Abstract_Book_for_the_27th_Congress_of_the.1.aspx
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015850
4. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al.: Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 107:3481-3485, 2006. PMID:16455952
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-06-721662
6. Bataller A, Onate G, Diaz-Beja M et al.: Acute myeloid leukemia with NPM1 mutation and favorable European LeukemiaNet category: outcome after preemptive intervention based on measurable residual disease. *Br J Haematol* 191:52-61, 2020. DOI:10.1111/bjh.16857
7. Benitez LL, Perissinotti AJ, Rausch CR et al.: Multicenter comparison of high-dose cytarabine-based regimens versus liposomal daunorubicin and cytarabine (CPX-351) in patients with secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 62:2184-2192, 2021. DOI:10.1080/10428194.2021.1907378
8. Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L et al.: Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev* 32:416-425, 2018. DOI:10.1016/j.blre.2018.03.006
9. Bornhäuser M, Schliemann C, Schetelig J et al.: Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation vs Standard Consolidation Chemotherapy in Patients With Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 9:519-526, 2023. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.7605
10. Burchert A, Bug G, Fritz L et al.: Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol* 38:2993-3002, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.03345
11. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109:1114-24, 2007. DOI:10.1002/cncr.22496
12. Burnett AK, Hills RK, Milligan D et al.: Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 29:369-377, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.4310
13. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F et al.: Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. *Leuk Res* 39:520-524, 2015. DOI:10.1016/j.leukres.2015.03.006
14. Chappell G, Geer M, Gatz E et al.: Maintenance sorafenib in FLT3-ITD AML following allogeneic HCT favorably impacts relapse and overall survival. *Bone Marrow Transplant* 54:1518-1520, 2019. DOI:10.1038/s41409-019-0493-5

15. Chiche E, Rahmé R, Bertoli S et al.: Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv* 5:176-184, 2021. DOI:[10.1182/bloodadvances.2020003159](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003159)
16. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF et al.: The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 579-590, 2012. DOI:[10.1038/nrclinonc.2012.150](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.150)
17. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A et al.: Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 33:379-389, 2019. DOI:[10.1038/s41375-018-0312-9](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0312-9)
18. Cortes JE, de Lima M, Dombret H et al.: Prevention, recognition, and management of adverse events associated with gemtuzumab ozogamicin use in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* Oct 15, 2020.: DOI:[10.1186/s13045-020-00975-2](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00975-2)
19. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D: Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 48:651-62, 2007. DOI:[10.1002/pbc.21105](https://doi.org/10.1002/pbc.21105)
20. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 149:399-409, 2010. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2010.08107.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08107.x)
21. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al.: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120:3187-205, 2012. DOI:[10.1182/blood-2012-03-362608](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608)
22. Crowther D, Bateman CJT, Vartan CP et al.: Combination chemotherapy using L-asparaginase, daunorubicin, and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukaemia. *BMJ* 4:513-517, 1970. PMID:[4921703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4921703/)
23. De Botton S, Monesionos P, Schuh AC et al.: Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood* 141:156-167, 2023. DOI:[10.1182/blood.2021014901](https://doi.org/10.1182/blood.2021014901)
24. DiNardo CD, Bannan SA, Routbort M et al.: Evaluation of Patients and Families With Concern for Predispositions to Hematologic Malignancies Within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16:417-428, 2016. DOI:[10.1016/j.clml.2016.04.001](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.04.001)
25. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S et al.: Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 378: 2386-2398, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1716984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716984)
26. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133:7-17, 2019. DOI:[10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752)
27. DiNardo CD, Jonas B, Pullarkat V et al.: Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 383:617-629, 2020. DOI:[10.1056/NEJMoa2012971](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971)
28. DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR et al.: 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 7:e724-e736, 2020. DOI:[10.1016/S2352-3026\(20\)30210-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30210-6)
29. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2016. DOI:[10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)

30. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140:1345-1377, 2022. DOI:10.1182/blood.2022016867
31. Döhner H, Wei AH, Roboz G et al.: Prognostic Impact of NPM1 and FLT3 Mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacytidine. *Blood* 140:1674-1685, 2022. DOI:10.1182/blood.2022016293
32. Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD et al.: ELN Risk Stratification Is Not Predictive of Outcomes for Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax and Azacitidine. Abstract ASH 2022, *Blood* 140 (S1):1441-1444, 2022. DOI:10.1182/blood-2022-169509
33. Döhner H, Weber D, Krzykalla J et al.: Intensive chemotherapy with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukaemia (AMLSG 09-09): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 10:e495-509, 2023. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00089-3
34. Erba HP, Monsesinos P, Kim JH et al.: Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 401:1571-1583, 2023. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00464-6
35. Fathi AT, Chen YB: Treatment of relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Hematol Malig Rep* 9:186-199, 2014. DOI:10.1007/s11899-014-0209-2
36. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ: The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol* 89:E125-132, 2014. DOI:10.1002/ajh.23744
37. Freeman S, Thomas A, Thomas I et al.: A Randomized Comparison of the Fractionated Versus Single Dose Schedule of Gemtuzumab Ozogamicin at Induction with Determinants of Benefit for Older AML Patients: UK NCRI AML18 Trial Results. Abstract ASH, *Blood* 140 (S1):532-533, 2022. DOI:10.1182/blood-2022-162245
38. Garibaldi B, Franciosa M, Pilo F et al.: Updates from Italian multicenter real-life experience on CPX-351 therapy in young patients (<60 years old). *HemaSphere* 6:434,435, 2022. DOI:10.1097/01.HS9.0000845028.78177.a4
39. Gilliland DG, Tallman MS: Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 1:417-420, 2002. DOI:10.1016/S1535-6108(02)00081-8
40. Greaves M: Prenatal origins of childhood leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 7:233-245, 2003. PMID:15024967
41. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ et al.: 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 138:2753-2767, 2021. DOI:10.1182/blood.2021013626
42. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR et al.: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15:986-996, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70281-5
43. Jain AG, Ball S, Aguirre LEE et al.: Post-Allogeneic Stem Cell Transplant Outcomes in Patients Treated with Hypomethylating Agent Plus Venetoclax Compared to CPX-351. Abstract ASH 2022, *Blood* 140 (S1):1447-1449, 2022. DOI:10.1182/blood-2022-170807
44. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS: Acute myeloid leukemia in the real world. Why population-based registers are needed. *Blood* 119:3890-3899, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-12-379008

45. Kaatsch P, Spix C. Annual report 2015 German Childrens Cancer Registry. Mainz 2015. http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s
46. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J et al.: Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 106:1090-1098, 2006. DOI:10.1002/cncr.21723
47. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.9429
48. Kapp-Schwörer S, Weber D, Corbacioglu A et al.: Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. *Blood* 136:3041-3050, 2020. DOI:10.1182/blood.2020005998
49. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al.: Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 31:599-607, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.7384
50. Kayser S, Döhner K, Krauter J et al.: The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 117:2137-2145, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-08-301713
51. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E et al.: Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol* 4:1245-1253, 2018. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.2091
52. Khoury JD, Solary E, Ablu O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1
53. Kim K, Konopleva M, DiNardo C et al.: Urgent cytoreduction for newly diagnosed acute myeloid leukemia patients allows acquisition of pretreatment genomic data and enrollment on investigational clinical trials. *Am J Hematol* 97:885-894, 2022. DOI:10.1002/ajh.26572
54. Klusmann JH, Godinho FJ, Heitmann K, et al.: Developmental stage-specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoiesis and leukemogenesis. *Genes Dev* 24:1659-1672, 2010. DOI:10.1101/gad.1903410
55. Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M et al.: The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 97:21-29, 2012. DOI:10.3324/haematol.2011.051714
56. Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO et al.: Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol* 29:2709-2716, 2011. DOI:10.1200/JCO.2011.35.0371
57. Krug U, Röllig C, Koschmieder A et al.: Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 376:2000-2008, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62105-8
58. Lam WA, Rosenbluth MJ, Fletcher DA: Chemotherapy exposure increases leukemia cell stiffness. *Blood* 109:3505-3508, 2007. DOI:10.1182/blood-2006-08-043570

59. Lambert J, Nibourel O et al.: MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin. *Oncotarget* 15:6280-6288, 2014. DOI:[10.18632/oncotarget.2196](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2196)
60. Lambert J, Pautas C, Terré C et al.: Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. *Haematologica* 104:113-119, 2019, DOI:[10.3324/haematol.2018.188888](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.188888)
61. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE et al.: CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 36:2684-2692, 2018. DOI:[10.1200/JCO.2017.77.6112](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6112)
62. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ et al.: Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia* 35:2539-2551, 2021. DOI:[10.1038/s41375-021-01179-4](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01179-4)
63. Legg A, Muzwidzwa R, Lambova A et al.: CPX-351 Treatment for acute myeloid leukemia in England: real-world outcomes in adults aged <60 years versus ≥60 years. Abstract EHA 2022, *HemaSphere* 6:412-413, 2022. DOI:[10.1097/01.HS9.0000844940.77024.41](https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000844940.77024.41)
64. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J et al.: Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 18:72-77, 2004. DOI:[10.1038/sj.leu.2403188](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403188)
65. Leung W, Hudson MM, Strickland DK et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 18:3273-3279, 2000. DOI:[10.1200/jco.2000.18.18.3273](https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.18.3273)
66. Lindsley RC, Gibson CJ, Murdock HM et al.: Genetic Characteristics and Outcomes By Mutation Status in a Phase 3 Study of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults with Newly Diagnosed, High-Risk/Secondary Acute Myeloid Leukemia (AML). Abstract ASH 2019. DOI:[10.1182/blood-2019-124500](https://doi.org/10.1182/blood-2019-124500)
67. Löwenberg B, Pabst T, Maertens J et al.: Addition of lenalidomide to intensive treatment in younger and middle-aged adults with newly diagnosed AML: the HOVON-SAKK-132 trial. *Blood Adv* 5:1110-1121, 2021. DOI:[10.1182/bloodadvances.2020003855](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003855)
68. Magina K, Pregartner G, Zebisch A et al.: Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 130:946-948, 2017. DOI:[10.1182/blood-2017-04-777722](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-777722)
69. Mayer RJ, Davis RG, Schiffer CA et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 331:896-903, 1994. DOI:[10.1056/NEJM199410063311402](https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311402)
70. Mehta P, Khan A, Maddox J et al.: CREST-UK: CPX-351 Real-World Effectiveness and Safety Study for the Treatment of Newly Diagnosed Therapy-Related AML and AML with Myelodysplasia-Related Changes in the UK. Abstract ASH 2022, *Blood* 140 (S1):6152-6154, 2022. DOI:[10.1182/blood-2022-159496](https://doi.org/10.1182/blood-2022-159496)
71. Montesinos P, Rechner C, Vives S et al.: Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 386:1519-1531, 2022. DOI:[10.1056/NEJMoa2117344](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344)
72. Ossenkoppele G, Löwenberg B: How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 125:767-774, 2015. DOI:[10.1182/blood-2014-08-551499](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551499)
73. Othman J, Dillon R, Wilhelm-Benartzi C et al.: Genomic Correlates of Outcome in a Randomised Comparison of CPX-351 and FLAG-Ida in High-Risk Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic Syndrome: Results from the UK NCRI AML19 Trial. Abstract ASH 2022, *Blood* 140 (S1):1036-1038, 2022. DOI:[10.1182/blood-2022-159433](https://doi.org/10.1182/blood-2022-159433)

74. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S et al.: Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia* 28:289-292, 2014. DOI:10.1038/leu.2013.176
75. Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ: Genomic classification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 375:900-901, 2016. DOI:10.1056/NEJMc1608739
76. Percival ME, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA: Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer* 121:2004-2012, 2015. DOI:10.1002/cncr.29319
77. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al.: Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 381:1728-1740, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1902688
78. Perl AE, Hosono N, Montesinos P et al.: Clinical outcomes in patients with relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia treated with gilteritinib who received prior midostaurin or sorafenib. *Blood Cancer J* 12:84, 2022. DOI:10.1038/s41408-022-00677-7
79. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M et al.: Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *Ann Hematol* 93:1825-1838, 2014. DOI:10.1007/s00277-014-2126-9
80. Pollyea DA, DiNardo CD, Arellano ML et al.: Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations. *Clin Cancer Res* 28:2753-2761, 2022. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3467
81. Przespolewski A, Goldberg AD, Talati C et al.: Safety and Efficacy of CPX-351 in Younger Patients < 60 Years Old with Secondary Acute Myeloid Leukemia: An Updated Analysis. Abstract ASH 2021, *Blood* 138 (S1):1264, 2021. DOI:10.1182/blood-2021-153791
82. Ram R, Amit O, Zuckerman T et al.: Venetoclax in patients with acute myeloid leukemia refractory to hypomethylating agents-a multicenter historical prospective study. *Ann Hematol* 98: 1927-1932, 2019. DOI:10.1007/s00277-019-03719-6
83. Rautenberg C, Stölzel F, Röllig C et al.: Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment for patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 11:164, 2021. DOI:10.1038/s41408-021-00558-5
84. Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, et al.: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg (R)) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 27:269-272, 2004. DOI:10.1159/000075606
85. Röllig C, Kramer M, Schliemann C et al.: Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood* 136:823-830, 2020. DOI:10.1182/blood.2019004583
86. Röllig C, Steffen B, Schliemann C et al.: Single Versus Double Induction with "7+3" Containing 60 Versus 90 Mg Daunorubicin for Newly Diagnosed AML: Results from the Randomized Controlled SAL Dauno-Double Trial. Abstract ASH 2022, *Blood* 140:523-525, 2022. DOI:10.1182/blood-2022-157126
87. Russell N, Wilhelm-Benartzi C, Knapper S et al.: A randomised comparison of CPX-351 and FLAG-IDA in high risk acute myeloid leukaemia. Results from the NCRI AML19 trial. Abstract EHA 2022, *HemaSphere* 6:29-30, 2022. DOI:10.1097/01.HS9.0000843404.12756.f4
88. Sarkozy C, Gardin C, Gachard N et al.: Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Am J Hematol* 88:758-764, 2013. DOI:10.1002/ajh.23498
89. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al.: Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of

- the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 22:3741-3750, 2004. DOI:10.1200/JCO.2004.03.012
90. Schlenk R, Döhner H: Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:324-330, 2013. DOI:10.1182/asheducation-2013.1.324
 91. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y et al.: The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood* 122:1576-1582, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-05-503847
 92. Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J et al.: Gemtuzumab ozogamicin in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: Early results from the prospective randomized AMLSG 09-09 Phase III study. *J Clin Oncol* 38:623-632, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.01406
 93. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W et al.: Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 133:840-851, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-08-869453
 94. Shah A, Andersson TM, Racht B et al.: Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 162:509-516, 2013. DOI:10.1111/bjh.12425
 95. Shayegi N, Kramer M, Bornhäuser M et al.: The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. *Blood* 122:83-92, 2013. DOI:10.1182/blood-2012-10-461749
 96. Short NJ, Zhou S, Fu C et al.: Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 6:1890-1899, 2020. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.4600
 97. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW et al.: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer January*: 39-59, 1951. PMID:14801771
 98. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA et al.: Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 130:722-731, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-04-779405
 99. Stelljes M, Middeke JM, Bug G et al.: n Patients with Relapsed/Refractory AML Sequential Conditioning and Immediate Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-HCT) Results in Similar Overall and Leukemia-Free Survival Compared to Intensive Remission Induction Chemotherapy Followed By Allo-HCT: Results from the Randomized Phase III ASAP Trial. Abstract ASH 2022, *Blood* 140 (S1):9-11, 2022.
 100. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med* 377:454-464, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1614359
 101. Taksin AL, Legrand O, Raffoux et al.: High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*, 21(1), 66-71. DOI:10.1038/sj.leu.2404434
 102. Thein MS, Ershler WB, Jemal A et al.: Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer* 119:2720-2727, 2013. DOI:10.1002/cncr.28129
 103. Venditti A, Piciocchi A, Candoni A et al.: GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 134:935-945, 2019. DOI:10.1182/blood.2018886960
 104. Wang J, Jiang B, Li J et al.: Gilteritinib Versus Salvage Chemotherapy for Relapsed/Refractory *FLT3*-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-

- Label Trial in Asia. Abstract ASH 2021, Blood 138 (S1):695, 2021. DOI:10.1182/blood-2021-145436
105. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V et al.: Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood 135:2137-2145, 2020. DOI:10.1182/blood.2020004856
106. Wei AH, Döhner H, Pocock C et al.: Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med 383:2526-2537, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2004444
107. Wei AH, Döhner H, Sayar H et al.: Long-Term Overall Survival (OS) with Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy (IC): Updated Results from the Phase 3 QUAZAR AML-001 Trial. ASH Annual Meeting, Abstract 871, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper147501.html>
108. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al.: Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood 113:1906-1908, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-10-182782
109. Yerushalmi Y, Shem-Tov N, Danylesko I et al.: Second hematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy for relapsed acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndromes after a first transplantation. Haematologica 108:1782-1792, 2023. DOI:10.3324/haematol.2022.281877
110. Xuan L, Wang Y, Huang F et al.: Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 21:1201-1212, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30455-1
111. Zeidan AM, Fenaux P, Gobbi M et al.: Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy. Blood 140:285-289, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015832
112. Zeiser R, Beelen D, Bethge W et al.: Biology-Driven Approaches to Prevent and Treat Relapse of Myeloid Neoplasia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Bone Transplant 25:e128-e140, 2019. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.01.016
113. Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M et al.: Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. Br J Haematol 148:768-776, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.08011.x

10 Aktive Studien

<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studienregister/dlsr>

11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle

- [Akute Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

- [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Francis Ayuketang Ayuk

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Stammzelltransplantation
Martinistr. 52
20246 Hamburg
ayuketang@uke.de

Prof. Dr. med. Jan Braess

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
Onkologisches Zentrum
Prüfeninger Str. 86
93049 Regensburg
jan.braess@barmherzige-regensburg.de

Prof. Dr. med. Michael Heuser

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Hämatologie,
Hämostaseologie, Onkologie &
Stammzelltransplantation
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
heuser.michael@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Markus G. Manz

Universitätsspital Zürich
Zentrum für Hämatologie und Onkologie USZ
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
Markus.Manz@usz.ch

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Universitätsspital Basel
Hämatologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
jakob.passweg@usb.ch

Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kinderheilkunde III
Hufelandstr. 55
45122 Essen
dirk.reinhardt@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Christoph Röllig

Universitätsklinikum Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
christoph.roellig@uniklinikum-dresden.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

Prof. Dr. med. Armin Zebisch

Abteilung für Hämatologie und Otto Loewi Forschungszentrum
Medizinische Universität
Auenbruggerplatz 38
8036 Graz
armin.zebisch@medunigraz.at

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Anderer finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Röllig, Christoph	Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum der TU Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Deutschland	Ja AbbVie, Amgen, Astellas, BMS, Celgene, Jazz, Novartis, Pfizer, Servier	Nein	Nein	Ja AbbVie, Amgen, Astellas, BMS, Celgene, Jazz, Novartis, Pfizer	Ja AbbVie, Novartis, Pfizer	Nein	Nein
Ayuk, Francis Ayuketang	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Ja Berater der Firma BMS/ Celgene bei der Einführung ihrer CAR-T Produkte in Deutschland. Honorare für Advisory Boards von: Mallinckrodt/ Therakos, Celgene/ BMS, Novartis, Janssen, Kite/Gilead, Takeda,	Nein	Nein	Ja Honorare für Vorträge von: Mallinckrodt/Therakos, Celgene/BMS, Novartis, Janssen, Kite/Gilead, Takeda, Medac	Ja Finanzierung einer Phase II klinischen Studie durch Mallinckrodt/ Therakos	Nein	Nein
Braess, Jan	Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Heuser, Michael	Medizinische Hochschule Hannover	Ja AbbVie, BMS, Glycostem, Servier, PinotBio, Amgen, Pfizer, Lab-Delbert.	Nein	Nein	Ja Novartis, Pfizer, Jazz Pharmaceuticals, Janssen, Certara, Sobi.	Ja Drittmittel an die Institution (MHH) im Rahmen von klinischen Studien oder anderen Projekten: AbbVie, Agios, Astellas, BergenBio, Bristol-Myers Squibb, Glycostem, Jazz Pharmaceuticals, Karyopharm, Loxo Oncology, PinotBio.	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Anderer finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Manz, Markus G.	Prof. Dr. med. Markus G. Manz Klinikdirektor Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie www.haematologie-onkologie.usz.ch Chair Comprehensive Cancer Center Zurich http://www.cancercenter.usz.ch/ Raemistrasse 100 CH-8091 Zürich Sekretariat Tel +41-44-255 3899 madeleine.pohl@usz.ch azra.softic@usz.ch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Passweg, Jakob	Universitätsspital Basel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reinhardt, Dirk	Uk Essen	Ja MSD, Novartis, Immedica, Eusa, Medac,	Nein	Nein	Ja Medac, Stem cells	Ja Jazz, Roche	Nein	Nein
Schlenk, Richard F.	Universitätsklinikum Heidelberg Deutsches Krebsforschungszentrum	Ja Daiichi Sankyo, Pfizer, Jazz Pharma, Abbvie	Nein	Nein	Ja Daiichi Sankyo,	Ja Daiichi Sankyo, Pfizer, AstraZeneca, Roche, Boehringer Ingelheim, Pharma-Mar. Abbvie	Nein	Nein
Zebisch, Armin	Medizinische Universität Graz	Ja Novartis, Abbvie, Celgene-BMS, Jazz,	Nein	Nein	Ja Novartis, BMS-Celgene	Ja Apollo Therapeutics	Ja Astra Zeneca: Reiseskostenerstattung	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der

Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft