

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Leitlinie

ICD-10 C92.-, ICD-10 C93.-

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

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

info@dgho.de
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	4
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.2.2 Krankheitsverlauf	6
5.3 Klassifikation	7
5.4 Prognostische Faktoren	8
5.5 Differenzialdiagnose	9
6 Therapie	10
6.1 Therapiestruktur	10
6.1.1 Erstlinientherapie	12
6.1.1.1 Jüngere Patienten	12
6.1.1.1.1 Induktionstherapie bei jüngeren Patienten	12
6.1.1.1.2 Postremissionstherapie	12
6.1.1.1.2.1 Chemokonsolidierung mit Cytarabin bei jüngeren Patienten	13
6.1.1.1.2.2 Allogene Blutstammzelltransplantation (SZT) bei jüngeren Patienten	13
6.1.1.2 Ältere fitte Patienten	14
6.1.1.2.1 Induktionstherapie	14
6.1.1.2.2 Postremissionstherapie	15
6.1.1.2.2.1 Chemokonsolidierung mit Cytarabin bei älteren, fitten Patienten	15
6.1.1.2.2.2 Allogene Blutstammzelltransplantation bei älteren, fitten Patienten	15
6.1.1.3 Ältere Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit	15
6.1.2 Rezidivtherapie	16
6.1.3 Neue therapeutische Ansätze	16
6.1.3.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren	16
6.1.3.2 Monoklonale Antikörper	17
6.1.3.3 Zytostatika	17
6.1.3.4 IDH-Inhibitoren	18

6.1.3.5 Hypomethylierende Substanzen	18
6.1.3.6 Weitere Substanzen	18
6.1.4 Supportive Therapie	18
6.3 Kinder und Jugendliche	19
6.3.1 Grundlagen	19
6.3.2 Klinisches Bild	19
6.3.3 Diagnose.....	20
6.3.4 Prognostische Faktoren und Risikogruppen	20
6.3.5 Therapie.....	20
6.3.5.1 Chemotherapie	20
6.3.5.2 Allogene Stammzelltransplantation	21
6.3.5.3 Rezidiv	21
6.3.5.4 Myeloische Leukämie bei Trisomie 21	21
6.3.5.5 Akute Promyelozytäre Leukämie (APL)	21
6.3.5.6 Therapieassoziierte AML	21
6.3.6 Spätfolgen	21
6.3.7 Ausblick	22
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	22
8.1 Verlaufskontrolle	22
8.2 Nachsorge.....	22
9 Literatur	22
10 Aktive Studien.....	31
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle.....	31
13 Zulassungsstatus	31
15 Anschriften der Experten	31
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	32

Akute Myeloische Leukämie (AML)

ICD-10 C92.-, ICD-10 C93.-

Stand: April 2018

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Christoph Röllig, Dietrich Wilhelm Beelen, Jan Braess, Richard Greil, Dietger Niederwieser, Jakob Passweg, Dirk Reinhardt, Richard F. Schlenk
Autoren früherer Versionen: Thomas Büchner†, 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 der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika. Therapieentscheidungen werden nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Patienten kurativ.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien.

Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [1]. Therapieversuche mit Röntgenstrahlen, Radiophosphor, Urethan oder Mustargen hatten praktisch keine Wirkung. Ähnliche Überlebensraten zeigte eine Publikation noch 18 Jahre später [2].

Erst nach Einführung von Daunomycin [3] und Cytarabin [4, 5, 6] wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Zwischen 1980 und 2006 zeigten dann die Ergebnisse aus 31 randomisierten Studien einen Anstieg der mittleren Remissionsraten bei Patienten unter 60 Jahren von 66 auf 72% und einen Anstieg anhaltender Remissionen nach 4-5 Jahren von 17% auf 34%. Bei den über 60-Jährigen betrug der Anstieg 42% auf 51% Remissionen und 11% auf 15% anhaltende Remissionen [7]. 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 Patienten profitiert, während die Prognose der über 70- bis 75-jährigen älteren Patienten unverändert schlecht blieb [8, 9].

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 Patienten im Alter über 70 Jahre. Der Altersmedian lag in einem schwedischen Register erwachsener Patienten bei 72 Jahren [10].

2.3 Pathophysiologie

Ursprung ist die pathologische Proliferation klonaler myeloischer Zellen, die meist dem hochproliferativen Progenitorpool (d. h. CD34+/CD38+) oder seltener dem Stammzellpool (d. h. CD34+/CD38-) angehören. Dieser proliferierende Klon überwächst das gesunde Knochenmark und führt zur Depletion der gesunden Hämatopoese mit den daraus resultierenden klinischen Konsequenzen einer Granulozytopenie (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 eines Patienten die Erkrankung aus genetisch verschiedenen Subklonen bestehen und der Anteil der verschiedenen Klone sich über den Krankheitsverlauf ändern kann. Bei der NGS-Analyse von 200 AML-Patienten wurden pro Patient im Durchschnitt 5 rekurrente Veränderungen nachgewiesen; die häufigsten Mutationen fanden sich in den bekannten Genen FLT3, NPM1, DNMT3A sowie IDH 1 oder 2, die jeweils in mindestens 20% der Patienten mutiert waren. Annähernd alle Patienten 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) [11, 12, 13].

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

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. Zytostatika zählen zu den wichtigsten 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). In einer großen Metaanalyse aus 23 epidemiologischen Studien mit 7.746 AML-Fällen belegen Forscher einen klaren Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der AML-Entstehung. 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 [14].

Die AML zeigt nicht selten Beziehungen zum myelodysplastischen Syndrom (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik [15].

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt 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.

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 Patienten eine Leukozytose, und unabhängig von der Leukozytenzahl leukämische Blasten. Übersteigt die Leukozytose einen Wert von $100.000/\mu\text{l}$, 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 oder Leukapherese. Seltener sind aleukämische Verläufe mit normaler oder sogar erniedrigter Leukozytenzahl zu beobachten. Diese finden sich gehäuft bei der sekundären oder therapieassoziierten AML und bei älteren Patienten. 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

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Krankheitsdefinierend ist ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut oder im Knochenmark, vor allem in der Abgrenzung gegenüber dem myelodysplastischen Syndrom. Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose sowie ergänzende Untersuchungen zur Erfassung des Gesundheitszustands und zur Planung der Therapie sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf Akute Myeloische Leukämie

Ziel	Untersuchung
Diagnosesicherung	Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund

Ziel	Untersuchung
	Blutbild und Differenzialblutbild
	Knochenmarkzytologie und -zytochemie
	Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei punctio sicca)
	Immunphänotypisierung
	Zytogenetik FISH; wenn die zytogenetische Analyse nicht erfolgreich ist: Nachweis von Translokationen wie <i>RUNX1-RUNX1T1</i> , <i>CBFB-MYH11</i> , <i>KMT2A (MLL)</i> und <i>EVI1</i> ; oder Verlust von Chromosom 5q, 7q oder 17p
	Molekulargenetik (Mutationen) <ul style="list-style-type: none"> • <i>NPM1</i> • <i>CEBPA</i> • <i>RUNX1</i> • <i>FLT3</i> (interne Tandemduplikationen (ITD), Mutant-Wildtyp-Quotient) • <i>TKD</i> (Kodon D853 und I836) • <i>TP53</i> • <i>ASXL1</i>
	Molekulargenetik (Genumlagerungen) <ul style="list-style-type: none"> • <i>PML-RARA</i> • <i>CBFB-MYH11</i> • <i>RUNX1-RUNX1T1</i> • <i>BCR-ABL1</i>
Ergänzende Untersuchungen/Maßnahmen	Allgemeinzustand (ECOG/WHO Score)
	Evaluierung der Komorbiditäten (z.B. HCT-CI Score)
	Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse
	Schwangerschaftstest
	HLA-Typisierung (ggf. auch der Geschwister) + CMV Status (bei für die allogene Stammzelltransplantation geeigneten Patienten)
	Hepatitis- und HIV-Serologie
	Röntgen-Thorax
	EKG
	Herz-Echo, Lungenfunktion
	Fertilitätserhaltende Maßnahmen (Kryokonservierung von Spermien (Zeugungsreserve) bei Männern mit nicht abgeschlossener Familienplanung)

5.2.2 Krankheitsverlauf

Folgende Remissionskriterien gelten:

Morphologisch leukämiefreier Zustand

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen

Morphologische komplette Remission (CR)

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

Morphologische komplette Remission mit inkompletter Regeneration (CRi/CRp)

- Blasten in Knochenmark <5%
- Abwesenheit von Auerstäbchen und extramedullären Manifestationen
- Neutrophile <1000/μl (CRi) und/oder Thrombozyten <100.000/μl (CRp)

Zytogenetische komplette Remission (CRc)

- CR mit Abwesenheit einer bei Erstdiagnose nachweisbaren zytogenetische Aberration

Molekulare komplette Remission (CRm)

- CR mit Abwesenheit einer bei Erstdiagnose nachweisbaren molekularen Veränderung

Partielle Remission (PR)

- Reduktion der Blasten im Knochenmark auf 5-25%
- Neutrophile ≥1000/μl und Thrombozyten ≥100.000/μl

Rezidiv aus CR

- Anstieg der Blasten im Knochenmark auf ≥5% oder Blasten im peripheren Blut, die nicht mit reaktiver Blutbildregeneration erklärbar sind oder
- extramedulläre AML-Manifestation

5.3 Klassifikation

Das verbesserte Verständnis der molekularen Pathogenese der AML spiegelt sich in der aktuellen WHO Klassifikation wider, in die mehrere balancierte Translokationen bzw. Inversionen als eigene Entitäten [t(15;17), t(8;21), inv(16), t(9;11), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(1;22)] sowie zwei molekulargenetisch definierte Entitäten (AML mit NPM1 Mutation und AML mit biallelischer CEBPA Mutation) aufgenommen wurden. Daneben ist eine weitere Subgruppe der AML über genetische Veränderungen definiert. Dabei handelt es sich um die AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen, die eine ganze Reihe von unbalancierten und balancierten Aberrationen umfasst. Insgesamt sind, basierend auf dieser Einteilung, mittlerweile weit über 50% der Patienten mit AML durch zytogenetische und molekulargenetische Charakteristika klassifizierbar. Damit bietet die neue Klassifikation im Vergleich zu den bisher verwendeten, vorwiegend morphologischen Kriterien der FAB-Klassifikation [16] einen deutlichen Fortschritt an Objektivität und Reproduzierbarkeit, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: WHO Klassifikation der AML [17]

Subgruppe	Spezifikation
Acute Myeloid Leukemia with recurrent genetic aberrations	AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
	APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
	AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A
	AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
	AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM
	AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
	Provisional entity: AML with BCR-ABL1
	AML with mutated NPM1

Subgruppe	Spezifikation
	AML with biallelic mutations of CEBPA
	Provisional entity: AML with mutated RUNX1
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes	
Therapy-related myeloid neoplasms	
Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)	Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
	Acute myeloid leukemia without maturation
	Acute myeloid leukemia with maturation
	Acute myelomonocytic leukemia
	Acute monoblastic/monocytic leukemia
	Pure erythroid leukemia
	Erythroleukemia, erythroid/myeloid
	Acute megakaryoblastic leukemia
	Acute basophilic leukemia
	Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)
Myeloid sarcoma	
Myeloid proliferations related to Down-syndrome	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
	Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)
Acute leukemias of ambiguous lineage	Acute undifferentiated leukemia
	Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
	Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged/ KMT2A
	Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
	Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS

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. Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten unter 30 Jahren beträgt 60%, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43%, zwischen 55 und 64 Jahren 23% und sinkt im höheren Alter weiter deutlich ab [18]. Die molekular-zytogenetischen Veränderungen bei Erstdiagnose wurden nach der ELN-Klassifikation von 2010 [19] in vier prognostische Gruppen und nach der aktuellsten Klassifikation von 2016 in drei Gruppen eingeteilt [20], siehe [Tabelle 3](#). Bei älteren Patienten jenseits 60 Jahre fand sich in der älteren ELN-Klassifikation kein signifikanter prognostischer Unterschied innerhalb der Intermediär-Risiko-Gruppen. Die molekular-zytogenetischen Veränderungen bei Erstdiagnose können nach der ELN-Klassifikation in vier prognostische Gruppen eingeteilt werden, siehe [Tabelle 3](#). Bei älteren Patienten jenseits 60 Jahre findet sich kein signifikanter prognostischer Unterschied innerhalb der Intermediär-Risiko-Gruppen. Bei intensiv behandelten älteren Patienten >60 Jahre beträgt das 5-Jahres-Überleben in den ELN-Gruppen günstig - intermediär I - intermediär II - ungünstig 23% - 10% - 7% - 2%. Bei unter 60-jährigen Patienten steht einer 5-Jahres-Überlebensrate von 52 % in der Günstig-

Risiko-Gruppe eine Rate von 14% in der Ungünstig-Risiko-Gruppe gegenüber. Die korrespondierenden Raten in den Gruppen intermediär I und II liegen bei 30% und 39% [21].

Tabelle 3: Molekular-zytogenetische Risikogruppen gemäß der Klassifikation des European LeukemiaNet ELN [20]

ELN Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22); <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> oder mit <i>FLT3-ITD</i>^{niedrig*} Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i>
intermediär	<ul style="list-style-type: none"> Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i>^{hoch*} (normaler Karyotyp) Wildtyp-<i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i>^{niedrig*} (mit oder ohne ungünstige genetische Aberrationen) t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i>[§] Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i>-Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2</i>, <i>MECOM (EVI1)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen[†]) monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML)) Wildtyp-<i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i>^{hoch*} Mutiertes <i>RUNX1</i>[‡] Mutiertes <i>ASXL1</i>[‡] Mutiertes <i>TP53</i>

Legende:

* *FLT3-ITD*^{niedrig} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient <0,5; *FLT3-ITD*^{hoch} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient ≥0,5. Bestimmung über semi-quantitative Messung des *FLT3-ITD* Allel-Quotienten mittels DNA-Fragment-Analyse als Quotient der AUC für *FLT3-ITD* dividiert durch die AUC für *FLT3*-Wildtyp

§ in Anwesenheit seltenerer als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d.h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe

† nur zutreffend, wenn nicht gleichzeitig eine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt (d.h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML mit *BCR-ABL1*).

‡ nur als ungünstig einzustufen, wenn keine als günstig eingestufte Aberrationen vorliegen, d.h. in Anwesenheit günstiger Veränderungen geben diese den Ausschlag für eine Einstufung in die günstige Risikogruppe

Weitere Risikofaktoren sind eine hohe LDH und Leukozytenzahl bei Erstdiagnose [22, 23, 24, 25, 26].

Eine Sonderstellung nimmt die Akute Promyelozytenleukämie (APL) ein, deren Prognose mit einer Langzeit-Überlebensrate über 80% am höchsten unter allen AML-Erkrankungen ist [27, 28, 29, 30], wenn die akute initiale Gerinnungsentgleisung und daraus resultierende lebensbedrohliche Komplikationen effektiv beherrscht werden können [18]. Zur Diagnose und Therapie der APL wird auf [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#) verwiesen.

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 4](#) sind einige mögliche Differenzialdiagnosen und die entsprechende Diagnostik dargestellt.

Tabelle 4: Differenzialdiagnose bei Verdacht auf Akute Myeloische Leukämie

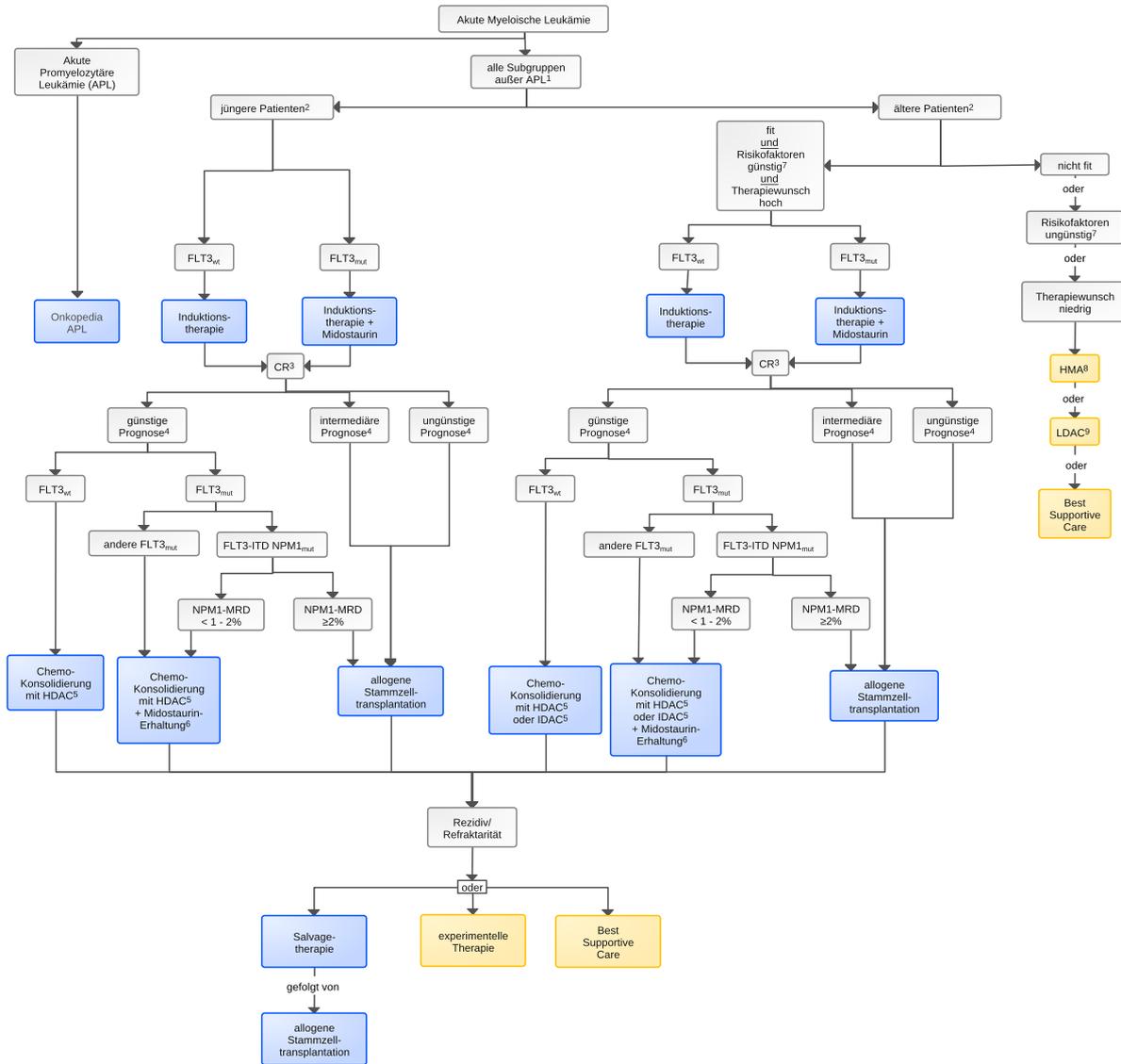
Erkrankung	Untersuchungen
Akute lymphatische Leukämie	<ul style="list-style-type: none">• Knochenmarkzytochemie (Peroxidase- bzw. Esterasepositivität)• Immunphänotypisierung• Zyto- und Molekulargenetik
Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit	<ul style="list-style-type: none">• Knochenmarkzytochemie (Pox- bzw. Esterasepositivität)• Immunphänotypisierung
Virusinfektionen (z. B. Parvovirus B19, EBV, CMV oder HIV)	<ul style="list-style-type: none">• Virusnachweis (PCR, Ag oder serologisch)• fehlender Nachweis von Blasten im PB oder KM-Immunphänotypisierung
Myelodysplastische Syndrome	<ul style="list-style-type: none">• < 20% Blasten im Knochenmark
Vitamin B12/Folsäure - Mangelanämie	<ul style="list-style-type: none">• Anamnese• Vitamin B12- und Folsäurespiegel• KM-Morphologie (Megaloblasten)
Aplastische Anämie	<ul style="list-style-type: none">• KM-Morphologie (Aplasie)• Zytogenetik
Leukämisch verlaufende Lymphome	<ul style="list-style-type: none">• fehlender Nachweis von myeloischen Blasten im PB oder KM• Immunphänotypisierung• ggf. löslicher Interleukin-2-Rezeptor
Myeloproliferative Syndrome	<ul style="list-style-type: none">• < 20% Blasten im KM (Ausnahme: Blastenkrise der CML)• häufig keine Anämie oder Thrombozytopenie• Zytogenetik (t(9;22))• Molekulargenetik (BCR-ABL, JAK2 Mutation)

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Ein Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie

² jüngere Patienten – biologisches Alter ≤65 Jahre

³ CR – komplette Remission

⁴ Prognose – nach den Kriterien des European Leukemia Network (ELN)

⁵ HDAC – hochdosierte Ara-C; IDAC – intermediär dosierte Ara-C

⁶ prognostisch relevante Risikofaktoren und AML Score, siehe Kapitel 6. 1. 1. 2

⁷ nach Midostaurin – Induktion

⁸ HMA – hypomethylierende Substanzen

⁹ LDAC – niedrigdosierte Ara-C

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-Retinolsäure (ATRA) eingeleitet werden, gefolgt von einer APL-spezifischen zytostatischen Therapie, siehe [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#)

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, siehe Kompetenznetz Leukämien, www.kompetenznetz-leukaemie.de.

Für Zentren, die nicht in eine AML-Studiengruppe integriert sind, wird eine Therapie in Anlehnung an ein gültiges Studienprotokoll empfohlen.

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 liegt bei jüngeren Patienten bis 50 Jahre bei 70-80%, sinkt bei den über 50 bis 75-jährigen auf 50-60% und liegt über 75 Jahren nur noch zwischen 30 und 40% [1]. Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten unter 30 Jahren beträgt 60%, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43%, zwischen 55 und 64 Jahren 23% und sinkt im höheren Alter weiter deutlich ab [18].

Älteren Patienten mit einem biologischen Alter jenseits 75 Jahren und/oder mit signifikanten Komorbiditäten sollte angesichts hoher Toxizität und Frühsterblichkeit [31, 32] bei einer Chance von nur etwa 10% auf eine Langzeitremission [1, 18, 32, 33, 34, 35, 36] 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), ggf. unter Hinzunahme einer potentiell lebensverlängernden zytostatischen Behandlung, siehe Kapitel 6.1. 1. 3

6.1.1 Erstlinientherapie

6.1.1.1 Jüngere Patienten

Dieser Altersgruppe werden Patienten zugeordnet, die ein biologisches Alter unter 60-65 Jahre haben, und keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen.

6.1.1.1.1 Induktionstherapie bei jüngeren Patienten

Die Induktionstherapie sollte sobald als möglich nach Diagnosesicherung beginnen. Eine Therapieverzögerung von mehr als 5 Tagen führt bei jüngeren AML Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und des Therapieergebnisses [37].

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 10-12mg/m²) und 7 Tage Cytarabin (100-200mg/m² kontinuierlich), siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Patienten, die nicht auf einen oder zwei Induktionstherapiezyklen ansprechen, gelten als primär refraktär und werden mit einer Salvage-Chemotherapie weiter behandelt, siehe Kapitel 6. 1. 2

Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation sollten von Tag 8-21 der Induktionstherapie Midostaurin in einer Dosis von 50 mg p.o. zweimal täglich erhalten. Bei Patienten, 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, Ritonavir oder Clarithromycin) soll wegen der Gefahr von Midostaurin-Spiegelerrhöhungen auf Toxizitäten verstärkt geachtet werden. Starke CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut) sollen wegen der Spiegelabsenkung von Midostaurin nicht gleichzeitig gegeben werden.

6.1.1.1.2 Postremissionstherapie

Patienten, die eine CR erreichen, benötigen eine Konsolidierungstherapie, da ansonsten ein schnelles Rezidiv der AML zu erwarten ist. Die Konsolidierungstherapie kann mit hoch dosiertem Cytarabin oder einer allogenen Blutstammzelltransplantation erfolgen. Die Wahl der Konso-

olidierungstherapie orientiert sich am Risikoprofil der AML und dem Allgemeinzustand des Patienten [20].

Die myeloablative Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation weist eine ähnlich niedrige therapieassoziierte Mortalität auf wie hochdosiertes Cytarabin und wird vereinzelt als alternative Konsolidierungsoption eingesetzt. Das Rezidivrisiko ist gegenüber der allogenen Transplantation jedoch deutlich erhöht und eine Überlegenheit im Gesamtüberleben gegenüber hochdosiertem Cytarabin konnte bislang nicht gezeigt werden [38].

6.1.1.1.2.1 Chemokonsolidierung mit Cytarabin bei jüngeren Patienten

Außerhalb von Studien sollten Patienten mit zytogenetisch günstigem Risiko, d.h. t(8;21) oder inv(16) eine Chemokonsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin (HDAC) erhalten, da für sie auf diese Weise mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Langzeitremission erreicht werden kann [39, 40, 41, 42, 43, 44], siehe Anhang Therapieprotokolle. Dies gilt auch für Patienten mit Normalkaryotyp und NPM1-Mutation ohne begleitende FLT3-ITD-Mutation. Die Erkrankung dieser Patienten kann durch Messung der minimalen Resterkrankung (MRD) anhand von mutiertem NPM1 überwacht [45, 46, 47] und bei molekularem Rezidiv einem Salvage-Konzept, idealerweise unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation, zugeführt werden.

Für Patienten mit FLT3-ITD_{low} und NPM1-Mutation sollte in die Entscheidung zur Postremissionstherapie nach Möglichkeit der NPM1-Status zum Zeitpunkt der ersten CR nach Induktionstherapie einbezogen werden. Patienten mit einem NPM1-MRD-Niveau <1-2% können eine Cytarabin-basierte Chemokonsolidierung mit Midostaurin erhalten, während für Patienten mit höherem MRD-Niveau eine allogene Blutstammzelltransplantation angestrebt werden sollte.

Für Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation und Cytarabin-basierter Chemokonsolidierung können von Tag 8-21 der Konsolidierungstherapie Midostaurin in einer Dosis von 50 mg p.o. zweimal täglich erhalten, wenn in der Induktion Midostaurin eingesetzt wurde. Nach Abschluss der Chemokonsolidierung sollte für diese Patienten eine Midostaurin-Erhaltungstherapie über 12 Zyklen über jeweils 28 Tage angestrebt werden.

6.1.1.1.2.2 Allogene Blutstammzelltransplantation (SZT) bei jüngeren Patienten

Patienten mit ungünstiger Zytogenetik oder einer FLT3-ITD-Mutation mit hoher Mutationslast haben ein hohes Rezidivrisiko und sollten als Postremissionstherapie eine allogene SZT erhalten [48, 49]. Da die Transplantationsergebnisse vom Krankheitsrisiko, dem Transplantationsrisiko und von Begleiterkrankungen abhängen, sollten diese Patienten, auch bei reduziertem AZ oder Begleiterkrankungen frühzeitig an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um diese Indikationsstellung gemeinsam mit dem Transplantationsteam vornehmen zu können.

Bei Patienten mit intermediärem zytogenetischem Risiko sollte außerhalb von Studien bei Vorhandensein eines HLA-identen Geschwister- oder HLA-identen Fremdspenders eine allogene SZT diskutiert werden. Patienten ohne Spender, mit signifikanten Komorbiditäten oder schlechtem klinischem Zustand sollen, wenn möglich, eine Chemokonsolidierung mit 2-3 Zyklen hochdosiertem Cytarabin (3 g/m² zweimal täglich) erhalten [50, 51]. Alternativ ist bei geeigneten Patienten ohne HLA-identen Spender auch eine allogene Stammzelltransplantation mit einem HLA-haploidenten familiären Spender zu erwägen, deren Ergebnisse sich in jüngerer Zeit deutlich verbessert haben.

Nach einer Induktionstherapie, die Hochdosis Ara-C beinhaltet, kann eine monatliche myelosuppressive Erhaltungstherapie über bis zu 3 Jahre im Vergleich zu anderen Formen der Konsolidierung gleichwertige Therapieergebnisse erzielen [52], wobei allerdings eine deutlich längere Therapiedauer resultiert.

Eine mögliche Standardchemotherapie für jüngere Patienten außerhalb von Studien stellt das adaptierte CALGB Protokoll [50] dar, siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

6.1.1.2 Ältere fitte Patienten

Dieser Altersgruppe werden Patienten 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 therapieassoziierter Komplikationen steigt [1, 18, 53, 54, 55, 56] müssen Chancen und Risiken in der Altersgruppe besonders gründlich abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden. Dabei kann eine Abschätzung der individuellen CR-Wahrscheinlichkeit und des Frühmortalitätsrisikos anhand von Scores hilfreich sein, z.B. www.aml-score.org [57]. Auch Patienten höheren Alters können durch eine intensive Therapie Langzeitremissionen erreichen [58, 59]. Da bei der Gesamtheit aller intensiv therapierten Patienten jenseits von 60 Jahren ohne die Einbindung einer allogenen SZT nur Langzeitremissionen um 10% und ein medianes Überleben von 10-12 Monaten erreicht werden können, ist eine intensive kurati-intendierte Therapie nur für solche Patienten sinnvoll, die prinzipiell auch für eine allogene SZT infrage kommen würden [60]. Andererseits ist die Frühsterblichkeit intensiv behandelter Patienten geringer als von Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhalten [1, 61]. Zur Einschätzung der optimalen Behandlungsstrategie sollen neudiagnostizierte AML-Patienten 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
 - Leber- oder Nierenerkrankungen
 - Herzinsuffizienz (EF <30%)
- ECOG ≥ 3
- keine intensive Chemotherapie gewünscht
- ungünstige soziale Situation
- geringe Heilungschancen, hohes Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion

Alle übrigen Patienten sollten für eine intensive kurativ intendierte Therapie evaluiert werden.

6.1.1.2.1 Induktionstherapie

Analog zur Therapie jüngerer Patienten verläuft eine Standardtherapie bei Patienten über 60 Jahren wie folgt: Die Induktion wird mit einem Zyklus des 3+7 Schemas durchgeführt, siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Ein zweiter Zyklus kommt optional zum Einsatz, wenn in der Knochenmarkspunktion an Tag 15 noch 5% oder mehr Blasten nachweisbar sind.

Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation sollten von Tag 8-21 der Induktionstherapie Midostaurin in einer Dosis von 50 mg p.o. zweimal täglich erhalten. Bei Patienten, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geplant ist, sollte Midostaurin 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie abgesetzt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Inhibito-

ren von CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Ritonavir oder Clarithromycin) soll wegen der Gefahr von Midostaurin-Spiegelerhöhungen auf Toxizitäten verstärkt geachtet werden. Starke CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut) sollen wegen der Spiegelabsenkung von Midostaurin nicht gleichzeitig gegeben werden.

6.1.1.2.2 Postremissionstherapie

Beim älteren Patienten ist auch die Abwägung bezüglich Dauer und Art der Konsolidierungstherapie von entscheidender Bedeutung.

6.1.1.2.2.1 Chemokonsolidierung mit Cytarabin bei älteren, fitten Patienten

Außerhalb von Studien sollten Patienten mit zytogenetisch günstigem Risiko, d.h. t(8;21) oder inv(16) eine Chemokonsolidierung mit Cytarabin erhalten, da für sie auf diese Weise mit einer Wahrscheinlichkeit von 30-50% eine Langzeitremission erreicht werden kann [62, 63]. Da Cytarabin in der älteren Patientengruppe mit einer hohen Toxizität einhergeht [50], kommt zur besseren Verträglichkeit bei älteren Patienten intermediär dosiertes Cytarabin zum Einsatz [64, 65], siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation und Cytarabin-basierter Chemokonsolidierung sollten von Tag 8-21 der Konsolidierungstherapie Midostaurin in einer Dosis von 50 mg p.o. zweimal täglich erhalten, wenn in der Induktion Midostaurin eingesetzt wurde. Nach Abschluss der Chemokonsolidierung sollte für diese Patienten eine Midostaurin-Erhaltungstherapie über 12 Zyklen á 28 Tage angestrebt werden.

6.1.1.2.2.2 Allogene Blutstammzelltransplantation bei älteren, fitten Patienten

Bei älteren fitten Patienten ohne t(8;21) oder inv(16), die nach Induktionstherapie eine CR erreicht haben, sollte die Möglichkeit einer allogenen SZT nach dosisreduzierter Konditionierung erhalten [60], da hierbei Langzeitremissionen um 30% erreicht werden können [66, 67, 68], selbst bei Vorliegen eines Mismatches [69].

6.1.1.3 Ältere Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit

Bei Patienten 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. Neben BSC soll diesen Patienten eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden. Neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl werden die hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacitidin und Decitabin empfohlen, da sie gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung bewirken können [70, 71, 72], siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Auf Grund des Wirkmechanismus der HMA kann es zu einem verzögerten Ansprechen kommen, so dass eine Wirksamkeitsbeurteilung erst nach 3-4 Monaten empfehlenswert ist [73]. Die Therapie sollte alle vier Wochen bis zum Progress verabreicht werden, da nach Absetzen rasch Rezidive auftreten [74]. Auf Grund fehlender Direktvergleiche in Studien kann keine der beiden Substanzen auf der Basis von Wirksamkeitsunterschieden bevorzugt empfohlen werden – die Anwendung richtet sich damit auch nach praktischen Gesichtspunkten.

Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrig-dosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea [75].

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

6.1.2 Rezidivtherapie

Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zur Überlegenheit einer definierten Therapie-strategie im Rezidiv der AML. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktionstherapie, die intermediär oder hoch dosiertes Ara-C einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Sollte weder ein HLA identer Familienspender noch ein Fremdspender vorhanden sein, kann auch auf alternative Stammzellquellen, wie Nabelschnurblut oder HLA-haploidente Transplantate familiärer Spender zurückgegriffen werden.

Im Rezidiv nach allogener SZT kann bei einer vorangegangenen Remissionsdauer von mehr als sechs bis 12 Monaten und bei chemosensitiver Erkrankung in Einzelfällen eine erneute SZT erwogen werden [76].

Rezidierte Patienten, die für eine intensive Salvage-Therapie nicht geeignet sind, können mit HMA behandelt werden [77], siehe Kapitel 6. 1. 3. 4

6.1.3 Neue therapeutische Ansätze

Zahlreiche Substanzen mit verschiedensten, auf die AML-Biologie gerichteten Wirkmechanismen befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung, z.T. mit ermutigenden Ergebnissen aus frühen klinischen Studien. Aktuell ist jedoch noch keine der Substanzen zugelassen bzw. als Standardtherapie etabliert.

6.1.3.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Nach den Daten einer randomisiert-placebokontrollierten Studie kann Midostaurin in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei FLT3-mutierten AML-Patienten bis 60 Jahre sowohl EFS, RFS als auch OS signifikant verlängern [78]. Auf der Basis dieser Studie wurde Midostaurin 2017 für die Kombination mit Standard-Induktionschemotherapie, Chemokonsolidierung und als Erhaltungstherapie für zwölf 28-Tage-Zyklen bei Patienten mit neudiagnostizierter FLT3-mutierter AML von der EMA zugelassen. Die Zulassung schließt auch Patienten ab 60 Jahre ein, obgleich die Zulassungsstudie nur jüngere Patienten unter 60 Jahre untersuchte. Ob eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin allein sinnvoll ist, kann mit den vorhandenen Daten der Studie nicht belegt werden [79]. Nur die Kombination in der Induktion/Erhaltung und Erhaltung ist wirksam und wirkt am besten bei Patienten, die auch transplantiert wurden.

Sorafenib verlängerte in Kombination mit Standard-Chemotherapie in einer randomisiert-placebokontrollierten Studie bei Patienten bis 60 Jahre unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus das EFS und RFS signifikant; eine Verlängerung des Gesamtüberlebens war nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,5 Jahre nachweisbar, aber nicht statistisch signifikant [80, 81].

Die Kombination aus Dasatinib plus Standard-Chemotherapie bei Patienten mit t(8;21) oder inv(16) führte in einer kleinen nichtrandomisierten Studie zu einer Angleichung von Remissionsraten und RFS zwischen Patienten mit und ohne C-KIT-Mutation, was zu der Hoffnung Anlass

gibt, dass Dasatinib den negativen Effekt einer C-KIT-Mutation auf die Prognose aufheben könnte [82]. Neue selektivere FLT3-TKI befinden sich derzeit in randomisierten klinischen Prüfungen; am weitesten sind derzeit Quizartinib (AC220) und Gilteritinib (ASP2215).

6.1.3.2 Monoklonale Antikörper

Gemtuzumab-Ozogamicin (GO), ein Konjugat aus CD33-Antikörper und Zytotoxin Calicheamicin wurde nach initialer FDA-Zulassung im Jahr 2000 auf Grund von späteren Hinweisen für eine signifikante Toxizitätssteigerung in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei jüngeren AML-Patienten [83] im Jahr 2010 vom Markt genommen. Ein Großteil von zum damaligen Zeitpunkt noch laufenden Studien ist mittlerweile publiziert und zeigt uneinheitliche Ergebnisse. Im Ergebnis mehrerer ebenfalls heterogener Metaanalysen lassen sich folgende Trends ablesen: Die Hinzunahme von GO zur Chemotherapie reduziert die Rezidivrate und verlängert das rezidivfreie Überleben signifikant über alle AML-Subgruppen. Dieser positive Effekt ist nicht altersabhängig und auch nicht mit krankheits- oder patientenspezifischen Charakteristika assoziiert – mit einer wichtigen Ausnahme: Die zytogenetische Risikogruppe bestimmt das Ausmaß der Wirksamkeit. So ist der größte positive Effekt in der Günstig-Risiko-Gruppe zu beobachten – er ist so stark, dass auch das Gesamtüberleben dadurch signifikant verlängert wird. Dies scheint in geringerem Maße auch die intermediäre Risikogruppe zu betreffen, während Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik nicht von GO profitieren. Der GO-Effekt scheint durch die primäre Induktion zu entstehen, obgleich die morphologische CR-Rate durch GO nicht erhöht wird. Höhere Dosen sind offenbar nicht wirkungsvoller als niedrigere, wobei sie zu mehr Toxizität führen [84, 85, 86].

Auf der Basis der publizierten Studienergebnisse erteilte die FDA dem Arzneimittel GO im Jahr 2017 die erneute Zulassung sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie und sowohl für die Primär- als auch Rezidivtherapie ohne Altersbeschränkung, siehe Anhang [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus](#).

Neue monoklonale Antikörper gegen CD33 (SGN-CD33A, AMG330), CD123 (CSL362/JNJ56022473) und CTLA-4 (Ipilimumab) befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung.

6.1.3.3 Zytostatika

CPX-351 ist eine liposomal verkapselte Zubereitung von Cytarabin und Daunorubin in fixem Konzentrationsverhältnis 5:1. Die dadurch veränderte Pharmakodynamik und -kinetik zeigte in frühen klinischen Studien eine höhere Wirksamkeit als 7+3 bei älteren Patienten mit tAML und sAML. Eine auf der Basis dieser Ergebnisse durchgeführte Phase-III-Studie an Patienten ≥ 60 Jahre mit tAML oder MDS-assoziiertes AML (AML-MRC) einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit CPX-351 im randomisierten Vergleich mit herkömmlichem Cytarabin plus Daunorubicin [87]. Auf der Basis dieser Ergebnisse erhielt CPX-351 im Jahr 2017 die Zulassung von der FDA für die Therapie neudiagnostizierter AML-Patienten mit tAML oder AML-MRC, siehe Anhang [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus](#).

Vosaroxin, ein zytostatisches Chinolon-Derivat mit DNA-interkalierenden und Topoisomerase-II-inhibierenden Eigenschaften wurde in einer randomisiert-kontrollierten Studie bei rezidivierten AML-Patienten untersucht. Während im Kontrollarm intermediär dosiertes Cytarabin gegeben wurde, erhielten die Patienten im Prüfarm zusätzlich Vosaroxin. Weder Frühmortalität nach 30 und 60 Tagen noch organspezifische Toxizitäten unterschieden sich zwischen den beiden Therapiearmen. Die CR-Raten waren im Vosaroxin-Arm signifikant höher, wobei Patienten ≥ 60 Jahre am stärksten profitierten. Im Gesamtüberleben (OS) fand sich in der primären nichtstratifizierten Analyse kein signifikanter Vorteil durch Vosaroxin; in einer vordefinierten stratifizierten Analyse war der Unterschied jedoch signifikant, ebenso bei Zensierung der allogenen Trans-

plantation. Der stärkste Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich bei Patienten ≥ 60 Jahre [88].

Weitere neuartige klassische Zytostatika in klinischer Erprobung sind Clofarabin und Sapacitabin [89].

6.1.3.4 IDH-Inhibitoren

Bei 10-20% der AML-Patienten findet sich eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen. Das Mutationsprodukt führt zur Reduktion von alpha-Keto-Glutarat zu 2-Hydroxy-Glutarat (2-HG). 2-HG fördert die Hypermethylierung des Genoms, führt dadurch zu einer Hemmung der Zelldifferenzierung und trägt damit zur Leukämieentstehung bei. Der durch die Hemmung des mutierten IDH erzielte antileukämische Effekt bildete die Grundlage für die Entwicklung der IDH-Inhibitoren Ivosidenib (IDH1) und Enasidenib (IDH2) [90, 91]. Auf der Basis günstiger Ansprechraten und nachfolgend Monate andauernder Remissionen unter Enasidenib-Therapie im Rahmen nichtrandomisierter Studien erteilte die FDA 2017 dem Arzneimittel die Zulassung für die Therapie rezidivierter oder refraktärer AML mit nachgewiesener IDH2-Mutation [92], Anhang [Akute Myeloische Leukämie - Zulassungsstatus](#).

6.1.3.5 Hypomethylierende Substanzen

Als Weiterentwicklung der bereits bei älteren nichtfiten Patienten zugelassenen HMAs Azacitidin und Decitabin werden derzeit orale Formulierungen von Azacitidin [93] und Guadecidabin [94] in klinischen Studien untersucht.

6.1.3.6 Weitere Substanzen

Zahlreiche weitere Therapeutika mit verschiedenen Wirkmechanismen befinden sich in klinischer Entwicklung [94]. Dazu der BCL2-Inhibitor Venetoclax [95], die Zell-Zyklus-Kinasen Volasertib, Rigosertib und Barasertib [88], die Histon-Deacetylase-Inhibitoren Vorinostat, Panobinostat und Pracinostat [89], die m-TOR-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus [94], der MDM2-Inhibitor Idasanutlin [95], der selektive Inhibitor nukleärer Exportproteine SINE Selinexor [95], die Hedgehog-Inhibitoren Vismodegib und Glasdegib (0444913) [89] und viele andere. Diese Aufstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

6.1.4 Supportive Therapie

Die Prognose neudiagnostizierter AML-Patienten 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 [11, 12, 96, 97]. Wesentliche Bestandteile der supportiven Therapie sind Infektionsprophylaxe und -therapie immunsupprimierter und stammzelltransplantierten Patienten, Transfusionen, Antiemese und Therapie gastrointestinaler Komplikationen. Zur konkreten Umsetzung wird auf die separaten hierzu vorliegenden Leitlinien zur Supportivtherapie (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/>) und die Anforderungen an die Hygiene immunsupprimierter Patienten des Robert-Koch-Instituts (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Immunsuppr_Rili.pdf?__blob=publicationFile) 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 70% 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 [98].

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 [99, 100].

Nur bei einem kleinen Anteil der pädiatrischen AML liegt eine Disposition der Kinder vor, hier sind vor allem die Trisomie 21 oder die Fanconi-Anämie zu nennen [101]. Bei Kindern kann der Ursprung der leukämischen Entwicklung bereits pränatal beginnen [102, 103]. In den Stoffwechselscreeningkarten von Neugeborenen konnten bereits leukämieassoziierte Aberration nachgewiesen werden [102].

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. Bislange ungeklärt sind Faktoren, die bei mehr als 20% der Kinder innerhalb der ersten 4 Lebensjahre zu einer Myeloischen Leukämie bei Down Syndrome (ML-DS) führen. Diese phänotypisch ebenfalls megakaryoblastäre Leukämie (AMKL) weist fast immer die identische GATA1-Mutation wie die TL auf [104, 105, 106]. 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 Knochenmarkaspirats, 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 aber auch 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 [[100](#), [104](#), [108](#), [109](#)].

6.3.4 Prognostische Faktoren und Risikogruppen

International etabliert ist Stratifizierung in Risikogruppen als günstig, intermediär und ungünstig. Die aktuelle ELN-Klassifikation ist in [Tabelle 4](#) zusammengefasst [[17](#), [20](#)]. 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.

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 beruhen 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 [[106](#), [108](#)], siehe auch Kapitel [6.1.4](#)

Aufgrund der Kardiotoxizität der Anthrazykline wird in den AML-BFM Studien in Deutschland, Österreich, Tschechien, der Schweiz und der Slowakei eine liposomale Formulierung des Daunorubicin angewandt, wodurch eine Verringerung der herzscheidenden Wirkung erreicht werden soll.

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 [110, 111, 112, 113, 114, 115]. Sowohl die amerikanische COG als auch die AML-BFM Studiengruppe empfiehlt bei AML mit einer FLT3-ITD die zusätzliche Gabe von Sorafenib im Intervall der Chemotherapieblöcke.

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 [116, 117].

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% [118].

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 oben). 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% [101, 118, 120].

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 [121]. Die aktuelle Empfehlung umfasst wie bei Erwachsenen die Kombination von ATRA und Arsentrioxid, siehe auch [Onkopedia Akute Promyelozytäre Leukämie](#).

6.3.5.6 Therapieassoziierte 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 therapieassoziierten 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 GvDH. 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 Patienten 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 [122, 123, 124, 125].

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 Therapieoptionen 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

AML Patienten 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.

9 Literatur

1. 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
2. Gee TS, Kou-Ping Y, Clarkson BD: Treatment of adult acute leukemia with arabinosylcytosine and thioguanine. Cancer 23:1019-1032, 1969. PMID:5252232
3. EORTC: Essai de traitement des leucémies aiguës granulocytaires par la daunomycine. Eur J Cancer 5:339-342, 1969. PMID:5259625

4. 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](#)
5. Clarkson BD: Acute myelocytic leukemia in adults. *Cancer* 30:1572-1582, 1972. [PMID:4921703](#)
6. Powles RL, Crowther C, Bateman CJT, et al.: Immunotherapy for acute myelogenous leukaemia. *Br J Cancer* 28:365-76, 1973. [PMID:4271320](#)
7. Büchner T, Berdel WE, Wörmann B, et al.: Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:247-259, 2005. [DOI:10.1016/j.critrevonc.2004.09.010](#)
8. 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](#)
9. 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](#)
10. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.: Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113:4179-4187, 2009. [DOI:10.1182/blood-2008-07-172007](#)
11. Cancer Genome Atlas Research: Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *NEJM* 368:2059-2074, 2013. [DOI:10.1056/NEJMoa1301689](#)
12. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M et al.: Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 128:686-698, 2016. [DOI:10.1182/blood-2016-01-693879](#)
13. Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ: Genomic classification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 375:900-901, 2016. [DOI:10.1056/NEJMc1608739](#)
14. 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, [DOI:10.1002/ajh.23744](#)
15. 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](#)
16. Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD, et al.: Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Edited by Swerdlow, S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri .A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W (editors). Geneva, Switzerland. WHO PRESS 2008
17. 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-2016-03-643544](#)
18. 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](#)
19. Döhner H, Estey E, Amadori S et al.: Diagnosis and Management of acute myeloid leukemia in adults: Report from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115:453-474, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-07-235358](#)
20. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2016. [DOI:10.1182/blood-2016-08-733196](#)

21. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C et al.: Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 29:2758-2765, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2010.32.8500](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8500)
22. Pastore F, Dufour A, Benthaus T et al.: Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 32:1586-1594, 2014. DOI:[10.1200/JCO.2013.52.3480](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3480)
23. Büchner Th, Berdel WE, Haferlach C et al.: Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 27:61-69, 2009. DOI:[10.1200/JCO.2007.15.4245](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4245)
24. Wahlin A, Markevärn B, Golovleva I, Nilsson M: Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 115:25-33, 2001. PMID:[11722406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11722406/)
25. Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ et al.: Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol* 145:598-605, 2009. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2009.07663.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07663.x)
26. Farag SS, Archer KJ, Mrózek K et al.: Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006;108:63-73.
27. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al.: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369:111-121, 2013. DOI:[10.1056/NEJMoa1300874](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300874)
28. Sanz MA, Rayon MG, Esteve J et al.: A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 94:3015-3021, 1999. PMID:[10556184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556184/)
29. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G et al.: Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood* 90:1014-1021, 1997. PMID:[9242531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9242531/)
30. Röllig C, Schäfer-Eckardt K, Hänel M et al.: Two cycles of risk-adapted consolidation therapy in patients with acute promyelocytic leukemia. Results from the SAL-AIDA2000 trial. *Ann Hematol* 94:557-563, 2015. DOI:[10.1007/s00277-014-2242-6](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2242-6)
31. Atallah E, Cortes J, O'Brien S et al.: Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood* 110:3547-3551, 2007. DOI:[10.1182/blood-2007-06-095844](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095844)
32. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.21723)
33. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W et al.: High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 361:1235-1238, 2009. DOI:[10.1056/NEJMoa0901409](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901409)
34. Krug U, Berdel WE, Gale RP et al.: Increasing intensity of therapies assigned at diagnosis does not improve survival of adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 30:1230-1236, 2016. DOI:[10.1038/leu.2016.25](https://doi.org/10.1038/leu.2016.25)
35. Kahl C, Krahl R, Becker C et al.: Long-term follow-up of the AML97 study for patients aged 60 years and above with acute myeloid leukaemia: a study of the East German Haematol-

- ogy and Oncology Study Group (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 142:305-315, 2016. DOI: [10.1007/s00432-015-2045-8](https://doi.org/10.1007/s00432-015-2045-8)
36. Serve H, Krug U, Wagner R et al.: Sorafenib in Combination With Intensive Chemotherapy in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Trial *J Clin Oncol* 31:3110-3118, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.46.4990](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.4990)
 37. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME et al.: Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 113:28-36, 2009. DOI:[10.1182/blood-2008-05-157065](https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-157065)
 38. Zuckerman T, Beyar-Katz O, Rowe JM: Should autotransplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission be revisited? *Curr Opin Hematol* 23:88-94, 2016. DOI:[10.1097/MOH.0000000000000212](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000212)
 39. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al.: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 92:2322-2333, 1998. PMID:[9746770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9746770/)
 40. 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* 2004; 22:3741-50.
 41. Schlenk RF, Döhner K, Kneba M, et al.: German-Austrian AML Study Group (AMLSG).Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* 94:54-60, 2009. DOI:[10.3324/haematol.13378](https://doi.org/10.3324/haematol.13378)
 42. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D et al.: Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:4515-4523, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2012.43.4738](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4738)
 43. Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR et al.: Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. *Leukemia* 29:1041-1050, 2015. DOI:[10.1038/leu.2014.332](https://doi.org/10.1038/leu.2014.332)
 44. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ et al.: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 301:2349-2361, 2009. DOI:[10.1001/jama.2009.813](https://doi.org/10.1001/jama.2009.813)
 45. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0371)
 46. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-461749)
 47. Ivey A, Hills RK, Simpson MA et al.: Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med* 374:422-433, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa1507471](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507471)
 48. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al.: Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 109:3658-3666, 2007. DOI:[10.1182/blood-2006-06-025627](https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-025627)
 49. 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)

50. 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)
51. Burnett AK, Russell NH Hills RK et al.: Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *JCO* 31:3360-3368, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.47.4874](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4874)
52. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE et al.: 6-thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): A randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 21:4496-504, 2003. DOI:[10.1200/JCO.2003.02.133](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.133)
53. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al.: Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 107:3481-3485, 2006. PMID:[16455952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455952/)
54. Laubach J, Rao V: Current and emerging strategies for the management of acute myeloid leukemia in the elderly. *Oncologist* 13:1097-1108, 2008. DOI:[10.1634/theoncologist.2008-0100](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0100)
55. Luger SM, Ringden O, Zhang MJ et al.: Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant* 47:203-211, 2012. DOI:[10.1038/bmt.2011.69](https://doi.org/10.1038/bmt.2011.69)
56. Almeida AM, Ramos F: Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep* 6:1-7, 2016. DOI:[10.1016/j.lrr.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.lrr.2016.06.001)
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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62105-8)
58. Vey N, Coso D, Bardou VJ et al.: The benefit of induction chemotherapy in patients age > or = 75 years. *Cancer* 101:325-331, 2004. DOI:[10.1002/cncr.20353](https://doi.org/10.1002/cncr.20353)
59. Wetzler M, Mrozek K, Kohlschmidt J et al.: Intensive induction is effective in selected octogenarian acute myeloid leukemia patients: prognostic significance of karyotype and selected molecular markers used in the European LeukemiaNet classification. *Haematologica* 99:380-313, 2014. DOI:[10.3324/haematol.2013.092072](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.092072)
60. 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)
61. Oran B, Weisdorf DJ: Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica* 97:1916-1924, 2012. DOI:[10.3324/haematol.2012.066100](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066100)
62. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E et al.: Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 364:1027-1036, 2011. DOI:
63. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S et al.: Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol* 27:4747-4753, 2009. DOI:[10.1200/JCO.2008.21.0674](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.0674)
64. Sperr WR, Piribauer M, Wimazal F et al.: A novel effective and safe consolidation for patients over 60 years with acute myeloid leukemia: intermediate dose cytarabine (2 x 1 g/m² on days 1, 3, and 5). *Clin Cancer Res* 10:3965-3971, 2004. DOI:[10.1158/1078-0432.CCR-04-0185](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0185)

65. Löwenberg B: Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood* 121:26-28, 2013. DOI:[1182/blood-2012-07-444851](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444851)
66. Versluis J, Labopin M, Niederwieser D et al.: Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. *Leukemia* 29:51-57, 2014. DOI:[10.1038/leu.2014.164](https://doi.org/10.1038/leu.2014.164)
67. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL et al.: Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 28:1878-1887, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.4821](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4821)
68. Devine SM, Owzar K, Blum W et al.: Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol* 33:4167-4175, 2015. DOI:[10.1200/JCO.2015.62.7273](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.7273)
69. Savani BN, Labopin M, Kröger N et al.: Expanding transplant options to patients over 50 years. Improved outcome after reduced intensity conditioning mismatched-unrelated donor transplantation for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 101:773-780, 2016. DOI:[10.3324/haematol.2015.13818](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.13818)
70. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E 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* 28:562-569, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.23.8329](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8329)
71. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
72. Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al.: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126:291-299, 2015. DOI:[10.1182/blood-2015-01-621664](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664)
73. 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](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2126-9)
74. 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](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.03.006)
75. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.22496)
76. 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](https://doi.org/10.1007/s11899-014-0209-2)
77. Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ et al.: Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 54:2003-2007, 2013. DOI:[10.3109/10428194.2012.762093](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.762093)

78. 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
79. Larson RA, Mandrekar SJ, Sanford BL et al.: An Analysis of Maintenance Therapy and Post-Midostaurin Outcomes in the International Prospective Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]) for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients with FLT3 Mutations. ASH 59th Annual Meeting, Abstract 145, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper103421.html>
80. Röllig C, Serve H, Hüttmann A et al.: Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1691-1699, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00362-9
81. Röllig C, Serve H, Hüttmann A et al.: The Addition of Sorafenib to Standard AML Treatment Results in a Substantial Reduction in Relapse Risk and Improved Survival. Updated Results from Long-Term Follow-up of the Randomized-Controlled Soraml Trial. Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH) 2017, Abstract.621, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106668.html>
82. Marcucci G, Geyer S, Zhao W et al.: Adding KIT Inhibitor Dasatinib (DAS) to Chemotherapy Overcomes the Negative Impact of KIT Mutation/over-Expression in Core Binding Factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from CALGB 10801 (Alliance). Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH) 2015, Abstract. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/8?sso-checked=true>
83. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M et al.: A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 121:4854-4860, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-01-466706
84. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T et al.: Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 163:315-325, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-01-466706
85. Loke J, Khan JN, Wilson JS et al.: Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 94:361-373, 2015. DOI:10.1007/s00277-014-2218-6
86. 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
87. Lancet JE, UY GL Cortes JE et al.: Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol Abstract* 7000, 2017. DOI: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7000
88. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H et al: Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:1025-1036, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00201-6
89. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G: Novel drugs for older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 29:706-769, 2015. DOI:10.1038/leu.2014.244
90. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 18:553-567, 2010. DOI:10.1016/j.ccr.2010.11.015

91. Schoofs T, Berdel WE, Müller-Tidow C et al.: Origins of aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 28:1-14, 2014. DOI:10.1038/leu.2013.242
92. 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
93. Savona MR, Gore SD, Kolibaba KS et al.: CC-486 (Oral Azacitidine) Monotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH), Abstract 452, 2015. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/452>
94. Kantarjian HM, Roboz GJ, Kropf PL et al.: Comparison of Efficacy and Safety Results in 103 Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia (TN-AML) Patients Not Candidates for Intensive Chemotherapy Using 5-Day and 10-Day Regimens of Guadecitabine (SGI-110), a Novel Hypomethylating Agent (HMA). Annual Meeting of the American Society for Hematology (ASH), Abstract 458, 2015. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/458?sso-checked=true>
95. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD: Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 373:1136-1152, 2015. DOI:10.1056/NEJMra1406184
96. 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
97. 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
98. 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.pdf
99. Babushok DV, Bessler M, Olson TS: Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 57:520-536, 2016. DOI:10.3109/10428194.2015.1115041
100. 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
101. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al.: Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 33:2949-2962, 2015. DOI:10.1200/JCO.2015.62.8289
102. Gilliland DG, Tallman MS: Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 1:417-420, 2002. DOI:10.1016/S1535-6108(02)00081-8
103. Greaves M: Prenatal origins of childhood leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 7:233-245, 2003. PMID:15024967
104. Alford KA, Reinhardt K, Garnett C, et al.: Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 118:2222-2238, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-03-342774
105. 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
106. Klusmann JH, Li Z, Bohmer K et al.: miR-125b-2 is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia. *Genes Dev* 24:478-490, 2010. DOI:10.1101/gad.1856210

107. Bochennek K, Hassler A, Perner C et al.: Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial. *Blood Cancer J* 6:e382, 2016. DOI:[10.1038/bcj.2015.110](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.110)
108. Creutzig U, Rössig C, Dworzak M et al.: Exchange Transfusion and Leukapheresis in Pediatric Patients with AML With High Risk of Early Death by Bleeding and Leukostasis. *Pediatr Blood Cancer* 63:640-645, 2016. DOI:[10.1002/psc.25855](https://doi.org/10.1002/psc.25855)
109. 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)
110. Parigger J, Zwaan CM, Reinhardt D, Kaspers GJ: Dose-related efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 16:137-146, 2016. DOI:[10.1586/14737140.2016.1129903](https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1129903)
111. 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](https://doi.org/10.1159/000075606)
112. Tarlock K, Alonzo TA, Gerbing RB et al.: Gemtuzumab Ozogamicin Reduces Relapse Risk in FLT3/ITD Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 22:1951-1957, 2016. DOI:[10.1158/1078-0432.CCR-15-1349](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1349)
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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08011.x)
114. Midostaurin + Chemo Ups AML Survival. *Cancer Discov* 6:OF2, 2016. DOI:[10.1158/2159-8290.CD-NB2015-177](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2015-177)
115. Gallogly MM, Lazarus HM: Midostaurin: an emerging treatment for acute myeloid leukemia patients. *J Blood Med* 7:73-83, 2016. DOI:[10.2147/JBM.S100283](https://doi.org/10.2147/JBM.S100283)
116. Beier R, Albert MH, Bader P et al.: Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. *Bone Marrow Transplant* 48:651-656, 2013. DOI:[10.1038/bmt.2012.204](https://doi.org/10.1038/bmt.2012.204)
117. 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](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.051714)
118. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.7384)
119. Hassler A, Bochennek K, Gilfert J et al.: Infectious Complications in Children With Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: Analysis of the Prospective Multicenter Trial AML-BFM 2004. *Pediatr Blood Cancer* 63:1070-1074, 2016. DOI:[10.1002/psc.25917](https://doi.org/10.1002/psc.25917)
120. Zwaan CM, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P: Acute Leukemias in Children with Down Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 24:19-34, 2010. DOI:[10.1016/j.hoc.2009.11.009](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.11.009)
121. 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)
122. Jarfelt M, Andersen NH, Glosli H et al. Cardiac function in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study. *Eur J Haematol* 97:55-62, 2016. DOI:[10.1111/ejh.12683](https://doi.org/10.1111/ejh.12683)

123. 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
124. Leung W, Ribeiro RC, Hudson M et al. Second malignancy after treatment of childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia* 15:41-45, 2001. PMID:11243397
125. 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

10 Aktive Studien

http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studienregister/dlsr_starten/

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Akute Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

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

15 Anschriften der Experten

PD Dr. Christoph Röllig

Uniklinikum Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 458-3775
Fax: 0351 458-5362
christoph.roellig@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Dietrich Wilhelm Beelen

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Knochenmarktransplantation
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201 723-3136 oder -4341
Fax: 0201 723-5961
dietrich.beelen@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Jan Braess

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
Onkologisches Zentrum
Prüfeninger Str. 86
93049 Regensburg
Tel: 0941 369-2151
Fax: 0941 369-2155
jan.braess@barmherzige-regensburg.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil

Landeskrankenhaus Salzburg
Universitätsklinik f. Innere Medizin III
Onkologisches Zentrum
Müllner Hauptstr. 48
5020 Salzburg
Tel: 0043 662 4482-2879
Fax: 0043 662 4482-2898
r.greil@salk.at

Univ.-Prof. Dr. med. Dietger Niederwieser

Universität Leipzig
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Johannisallee 32
04103 Leipzig
Tel: 0341 971-3050
Fax: 0341 971-3059
Dietger.Niederwieser@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

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

Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kinderheilkunde III
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201 723-1053
Fax: 0201 723-5386
dirk.reinhardt@uk-essen.de

Prof. Dr. Richard F. Schlenk

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Marsilius Arkaden
Turm West 9 Stock
Im Neuenheimer Feld 330.3
69120 Heidelberg
Tel: 06221 566228
Fax: 06221 565863
richard.schlenk@nct-heidelberg.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen