

Akute Promyelozyten Leukämie (APL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	5
3 Vorsorge und Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
5 Diagnose	5
5.1 Diagnostik	5
5.1.1 Morphologie / Zytochemie / Immunphänotypisierung	6
5.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie	7
5.2 Differenzialdiagnose	7
5.3 Prognose	8
5.3.1 Frühmortalität	8
5.3.2 Rezidivrisiko	8
6 Therapie	9
6.1 Therapiestruktur	9
6.1.1 Erstlinientherapie	9
6.1.1.1 Therapie bei Standardrisiko: ATRA plus ATO	10
6.1.1.1.1 Induktionstherapie bei Standardrisiko	10
6.1.1.1.2 Konsolidierungstherapie bei Standardrisiko	10
6.1.1.1.3 Erhaltungstherapie bei Standardrisiko	11
6.1.1.2 Therapie bei hohem Risiko: ATRA und Chemotherapie	11
6.1.1.2.1 Induktionstherapie bei hohem Risiko	11
6.1.1.2.2 Konsolidierungstherapie bei hohem Risiko	11
6.1.1.2.3 Erhaltungstherapie bei hohem Risiko	11
6.1.2 Rezidierte oder refraktäre APL	12
6.1.3 ZNS Prophylaxe und Therapie des ZNS-Rezidivs	13
6.1.4 Molekulares Monitoring	13
6.2 Therapiemodalitäten	14
6.2.1 All-trans-Retinsäure (ATRA)	14
6.2.2 Arsentrioxid	15
6.2.3 Chemotherapie	15
6.2.4 Gemtuzumab Ozogamicin	16
6.2.5 Supportive Therapie	16
6.2.5.1 Gerinnungsstörungen	16

6.2.5.2	Hyperleukozytose,	16
6.2.5.3	APL-Differenzierungssyndrom (ADS).....	17
6.2.5.4	Infektionen.....	17
6.3	Besondere Situationen.....	17
6.3.1	APL mit seltenen Translokationen	17
6.3.2	Höheres Lebensalter	18
6.3.3	Sekundäre APL.....	18
6.3.4	Schwangerschaft	19
7	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	19
9	Literatur	19
10	Aktive Studien / Register	23
11	Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle	23
12	Studienergebnisse siehe Anhang.....	23
13	Zulassungsstatussiehe Anhang	23
14	Links.....	23
15	Anschriften der Verfasser	24
16	Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	25

Akute Promyelozyten Leukämie (APL)

ICD-10: C92.4

Stand: November 2022

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Eva Lengfelder, Konstanze Döhner, Anna Hecht-So, Sabine Kayser, Jean-Francois Lambert, David Nachbaur, Uwe Platzbecker, Richard F. Schlenk, Wolfgang Reinhard Sperr, Felicitas Thol

Vorherige Autoren: Dietger Niederwieser, Bernhard Wörmann

1 Zusammenfassung

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) ist eine seltene Unterform der akuten myeloischen Leukämie, die unbehandelt rasch zum Tode führt. Die charakteristische Morphologie der promyelozytären Blasten in Kombination mit dem genetischen Nachweis der Chromosomentranslokation t(15;17)(q22;q21) bzw. des Fusionsgens *PML::RARA* erlauben die zweifelsfreie Diagnose einer APL.

Bei Erstmanifestation einer APL sind die Einleitung supportiver Therapiemaßnahmen zur Reduktion von bedrohlichen Blutungskomplikationen, die schnelle Diagnosesicherung und der unverzügliche Beginn der antileukämischen Therapie von essenzieller Bedeutung.

Das Therapieziel der APL ist kurativ. Voraussetzung für eine dauerhafte Remission und Heilung ist das Erreichen einer molekularen Remission. Durch die kontinuierlichen Fortschritte in der Therapie (Anthrazykline, All-*trans*-Retinsäure (ATRA), Arsenderivate) liegen die Heilungschancen in Therapiestudien mit Arsentrioxid (ATO)-basierter Therapie bei über 90%.

Für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einer prätherapeutischen Leukozytenzahl $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ stellt die Chemotherapie-freie Kombination von ATRA und ATO die aktuelle Standardtherapie dar. Bei höherer initialer Leukozytenzahl (Hochrisiko-APL) ist ATO nicht zugelassen. Die auf ATRA und Anthrazyklinen basierende Kombinationstherapie ist hier weiterhin der Standard. Transplantationsverfahren (autologe oder allogene Stammzelltransplantation) kommen ausschließlich im Rezidiv, bzw. bei Therapieresistenz zum Einsatz.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) gehört zu den myeloischen Neoplasien. In der FAB Klassifikation wurde sie als AML M3 bezeichnet, in der aktuellen WHO bzw. ICC Klassifikation ist sie unter der Rubrik ‚Acute myeloid leukemia with defining genetic abnormalities‘ bzw. als ‚AML with percentage of blasts required for diagnosis‘ eingeordnet [1, 2]. Die APL ist aufgrund der charakteristischen Morphologie der Blasten in der Regel mikroskopisch diagnostizierbar. Die mikrogranuläre Variante (AML M3v) ist eine morphologische Sonderform, die überwiegend mit erhöhten Leukozytenzahlen assoziiert ist. Der genetische Nachweis der APL-spezifischen chromosomalen Translokation t(15;17)(q22;q21), bzw. des Fusionsgens *PML::RARA* ist diagnostisch beweisend und obligater Bestandteil der Diagnostik. Sehr selten finden sich zytogenetische Varianten (siehe Kapitel 6.3.1.).

Charakteristisch für die unbehandelte APL ist eine rasch zunehmende Blutungsneigung durch ausgeprägte plasmatische Gerinnungsstörungen und die häufig vorhandene Thrombozytopenie. Aufgrund der oft foudroyanten Verläufe in der Initialphase ist eine neu diagnostizierte APL immer als hämatologischer Notfall einzustufen, der umgehend der diagnostischen Abklärung und ohne Verzug der Therapieeinleitung bedarf [3]. Ein Therapiebeginn mit ATRA wird bereits bei Verdacht auf eine APL empfohlen, bei hoher Leukozytenzahl sollte mit Idarubicin kombiniert werden, um das Risiko der Frühmortalität zu reduzieren.

Die Kombination von ATRA und ATO stellt den aktuellen Standard für die Primärtherapie der low- und intermediate-Risiko-APL (zusammengefasst als sog. Standardrisiko-APL oder ‚non-high-risk APL‘ mit prätherapeutischer Leukozytenzahl $\leq 10\,000/\mu\text{l}$) dar. In Therapiestudien konnte mit der Kombination von ATRA und ATO die Früh-todesrate und die Rezidivrate bei Fällen mit Standard-Risiko-APL gegenüber der herkömmlichen ATRA/Anthrazyklin-basierten Therapie reduziert und das Gesamtüberleben auf über 95% verbessert werden [4- 7]. Auch bei Hochrisiko-APL (prätherapeutische Leukozytenzahl $>10\,000/\mu\text{l}$) ist ATO hochwirksam. Die in Therapiestudien eingeschlossene Anzahl an Fällen mit Hochrisiko-APL ist gering und ein Überlebensvorteil gegenüber herkömmlicher Therapie ist nicht belegt. In Europa ist ATO für die Therapie der Hochrisiko-APL nicht zugelassen und der Einsatz nur Off-Label möglich. ATRA und Chemotherapie stellen hier weiterhin den Standard dar. Kohortenanalysen zeigen darüber hinaus eine gute Wirksamkeit von ATRA und ATO auch in anderen Risikosituationen, wie in fortgeschrittenem Lebensalter oder bei therapieinduzierter APL [8, 9].

Trotz dieser positiven Entwicklungen besteht ein nahezu unverändert hohes Risiko, in der Frühphase der Erkrankung an Blutungskomplikationen zu versterben, sodass die hohe Frühmortalität der APL weiterhin ein ungelöstes Problem darstellt. Hierauf weisen insbesondere nicht-selektionierte Patientendaten aus populationsbasierten Registern hin, welche erheblich höhere Früh-todesraten und ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Studienresultaten zeigen. [10].

2.2 Epidemiologie

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

2.3 Pathogenese

Bei etwa 98% von Fällen mit dem morphologischen Bild einer akuten Promyelozytenleukämie ist genetisch die reziproke Chromosomentranslokation $t(15;17)(q22;q12)$ mit Beteiligung des *RARA*-Gens (Retinoic Acid Receptor-alpha) auf Chromosom 17 und des *PML*-Gens (Promyelocytic Leukemia Gene) auf Chromosom 15 nachweisbar. Die Expression von *PML::RARA* in hämatopoetischen Vorläuferzellen führt über einen komplexen Pathomechanismus zu dem für die APL charakteristischen Differenzierungsblock [11].

Die chromosomale Translokation mit Beteiligung von *RARA* und *PML* und der Generierung des Fusionsgens *PML::RARA* führt zur malignen Transformation. Bei einem kleinen Prozentsatz von Fällen mit dem zytologischen Bild einer APL finden sich molekulare Varianten, wobei jeweils Gene von Retinsäurerezeptoren, ganz überwiegend von *RARA* involviert sind [12].

2.4 Risikofaktoren

Die Ursache der APL ist zumeist ungeklärt, ebenso die unterschiedlichen regionalen und ethnischen Häufigkeiten. Der Anteil der therapieinduzierten APL nach Chemotherapie, insbesondere nach Topoisomerase (Topo)-II Inhibitoren (z.B. Mitoxantron für Multiple Sklerose-Therapie) oder nach alkylierenden Substanzen, zeigt gegenüber früheren Studien eine zunehmende Tendenz [13]. Hotspots finden sich in den Bruchpunktregionen von *PML* und *RARA* als präferentielle Orte des Topo-II-induzierten DNA Schadens [14]. Verschiedene Beobachtungen weisen auf eine erhöhte Inzidenz der APL bei starkem Übergewicht/Fettsucht und auf einen ungünstigeren Krankheitsverlauf hin. Die ätiologischen Zusammenhänge sind bislang ungeklärt.

3 Vorsorge und Früherkennung

Wie bei allen akuten Leukämien gibt es auch bei der APL keine wirksamen Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung. Wichtig ist es, bei Erstsymptomen in Form einer auffälligen Blutungsneigung frühzeitig an eine mögliche APL zu denken, um den Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht zu verzögern, was das Risiko der Frühmortalität erhöht.

4 Klinisches Bild

Bei über der Hälfte der Fälle mit APL bestehen ausgeprägte Gerinnungsstörungen mit einem hohen Risiko für lebensgefährliche zerebrale Blutungen sowie Blutungen in Lunge, Haut und Schleimhäute und Gastrointestinaltrakt. Je nach Ausprägung der Thrombozytopenie wird die Blutungsneigung verstärkt. Wie bei allen anderen Formen von akuter Leukämie können Anämie-bedingte Symptome sowie eine gesteigerte Infektneigung als Folge der Neutropenie auftreten. Zu beachten ist auch das gesteigerte Risiko für potenziell bedrohliche Thrombosen.

5 Diagnose

5.1 Diagnostik

Aufgrund des hohen Risikos für lebensbedrohliche Komplikationen in der Frühphase der APL ist eine rasche Diagnosestellung erforderlich. Neben den bei akuten Leukämien immer erforderlichen Basisuntersuchungen sind spezielle Untersuchungen zum Nachweis der APL notwendig (Tabelle 1). Die Sicherung der Diagnose sollte umgehend mittels molekulargenetischer Techniken wie z.B. durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), vorzugsweise quantitative real time PCR (qPCR), durch Interphase-Zytogenetik, durch Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) oder mittels Immunfluoreszenzmikroskopie (diagnostischer Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen *PML*) erfolgen. Diese Methoden sind im Rahmen der Diagnosesicherung als gleichwertig anzusehen. Die Bestimmung der *PML::RARA*-Isoform (*bcr1*, *bcr2*, *bcr3*) mittels PCR ist zur späteren Durchführung des molekularen Monitorings der messbaren Resterkrankung (MRD) erforderlich. Das Monitoring kann mit keiner der anderen Methoden durchgeführt werden. Bei Einleitung der Therapie sind ergänzende Untersuchungen erforderlich (Tabelle 2).

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf APL

Untersuchung	Anmerkung
Anamnese und körperliche Untersuchung	Hinweise auf Blutungsneigung, Anämiesymptome, Infekte
Blutbild und Differentialblutbild	
Knochenmarkaspirat	Zytologie Zytochemie Immunphänotypisierung FISH oder Immunfluoreszenz qPCR von <i>PML::RARA</i> Zytogenetik, konventionell (<i>FLT3</i> Mutation, ggf. in Studien, in Routinediagnostik nicht obligat)
Knochenmarkbiopsie	nur bei Punctio sicca
Gerinnungsstatus	Prothrombinzeit (INR, Quick-Wert), aPTT, Fibrinogen, D-Dimere, Faktor XIII, ggf. ATIII

Tabelle 2: Notwendige ergänzende Untersuchungen bei Therapieeinleitung

Untersuchung	Anmerkung
Allgemeinzustand	ECOG/WHO Score
Evaluierung der Komorbiditäten	bei sekundärer APL Anthrazyklinvortherapie beachten
Klinische Chemie, Urinanalyse	ggf. Korrektur von Elektrolyten vor ATO (Kaliumwerte über 4 mEq/l und Magnesiumwerte über 1,8 mg/dl)
Schwangerschaftstest/Spermienkryokonservierung Fertilitätsprotektive Massnahmen inkl. GnRH Analoga	falls zutreffend
Röntgen/ ggf. CT Thorax	
EKG	wichtig für QTc- (QTcF-) Zeit-Bestimmung *
Echokardiographie	obligat bei kardialer Vorerkrankung und bei Antrazyklinvortherapie, bei Verabreichung von Anthrazyklinen im Rahmen der APL-Therapie zu empfehlen.

Legende:

* Es empfiehlt sich die Bestimmung der QTc-Zeit nach der Fridericia-Korrekturmethode: $QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$ (QTcF=QT/Kubikwurzel von RR), da die zumeist übliche Bestimmung nach der Bazett-Korrekturmethode $QTcB = QT / \sqrt{RR}$ zu unnötigen Unterbrechungen der ATO-Therapie führen kann [15].

5.1.1 Morphologie / Zytochemie / Immunphänotypisierung

Die charakteristische Morphologie der APL-Blasten ist diagnostisch wegweisend und erlaubt in der Regel die umgehende Diagnosestellung einer APL (Beispiele in eLCH - eLearning Curriculum Hämatologie für die Knochenmarkzytologie mittels virtueller Mikroskopie; <https://ehaematology.com/>). Auf der Basis des mikroskopischen Bildes werden zwei Subtypen unterschieden, die wesentlich häufigere hypergranuläre Form (AML M3) und die seltene hypo- (mikro-) granuläre Variante (M3v). Die wichtigsten Merkmale sind in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Subtypen der APL

	APL (hypergranulär, FAB M3)	APL Variante (mikrogranulär, FAB M3v)
Relative Häufigkeit (%)	90-95	5-10
Blutbild	Leukozytopenie ²	Leukozytose ²
Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> • große Blasten • zahlreiche Granula • Auerstäbchen, oft in Bündeln • ‚faggot cells‘ 	<ul style="list-style-type: none"> • monozytoide Blasten • mikrogranulär • wenige oder keine Auerstäbchen • ‚faggot cells‘ (relativ selten)
Zytochemie	POX stark positiv	POX stark positiv
Immunphänotyp ¹	CD2-, CD13+, CD33+, CD34-, CD117+, HLA-DR-	CD2+, CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, HLA-DR-

Legende:

¹ nach CD Klassifikation - Cluster of Differentiation,

² zumeist, aber Ausnahmen möglich. Die Beschreibung des Immunphänotyps entspricht dem für die beiden Subtypen charakteristischen Muster. Abweichungen von der hier gezeigten Expression von HLA-DR, CD2 und CD34 werden bei beiden Subtypen beschrieben [16].

5.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie

Sind die typischen morphologischen Merkmale der APL vorhanden, so entspricht der zugrunde liegende genetische Defekt in etwa 98% der Translokation t(15;17)(q22;q12), mit dem daraus resultierenden Fusionsgen *PML::RARA*. Selten, aber möglich sind auch kryptische genetische Veränderungen, die in der konventionellen Zytogenetik unsichtbar sind, aber durch FISH und PCR detektiert werden können (normales Karyogramm, aber *PML::RARA*-positiv). Das reziproke Fusionsgen *RARA::PML* ist nur bei einem Teil der Fälle detektierbar. Es wird deshalb zur Routinediagnostik nicht eingesetzt. Neben *PML::RARA* wurden weitere begleitende Mutationen mit bisher nichtgesichertem Einfluss auf den Krankheitsverlauf beschrieben, unter anderem in den Genen *FLT3*, *WT1*, *NRAS*, *ARID1A*, und *KRAS* [17]. Der prognostische Einfluss von zytogenetischen Zusatzaberrationen wird kontrovers diskutiert.

Nur sehr wenige Patienten haben andere Fusionsvarianten, wobei statt des *PML*-Gens ein anderes Partnergen mit dem Retinsäurerezeptor alpha-Gen (*RARA*) fusioniert (siehe Kapitel 6.3.1., Tabelle 6). Die häufigste Variante ist die Translokation t(11;17)(q23;q21), die auf molekularer Ebene einer Fusion des *ZBTB16* (frühere Bezeichnung *PLZF*) Gens und des *RARA* Gens entspricht. In jüngerer Vergangenheit wurden auch einzelne APL-Formen unter Einbeziehung anderer Retinsäurerezeptoren (*RARB* oder *RARG*) beschrieben [12].

5.2 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der APL betrifft in erster Linie andere Subtypen der AML, insbesondere die AML FAB M2 oder M4 (nach aktueller WHO Klassifikation der Rubrik ‚AML defined by differentiation‘, nach ICC der ‚AML with percentage of blasts required for diagnosis‘ zugeordnet), welche morphologisch in manchen Fällen schwer von einer APL zu unterscheiden sind [1, 2]. Daneben umfasst die Differenzialdiagnose eine Reihe von hämatologischen und nicht-hämatologischen Erkrankungen mit Panzytopenie (Tabelle 4), die insbesondere bei aleukämisch verlaufender APL als Differentialdiagnose bedacht werden sollten. Die Anamnese und die klinische Untersuchung sind oft bereits richtungsweisend. Die Knochenmarkaspiration mit Nachweis der charakteristischen Morphologie (Kapitel 5.1.1.) erlaubt zumeist eine rasche Diagnosestellung der APL.

Tabelle 4: Wichtige Differenzialdiagnosen der APL bei peripherer Panzytopenie

• Andere Formen akuter Leukämie (myeloisch, lymphatisch)
• Myelodysplastisches Syndrom
• Aplastische Anämie
• Primäre Myelofibrose
• Non-Hodgkin-Lymphom mit Knochenmarkinfiltration
• Haarzelleukämie
• Hyperspleniesyndrom verschiedener Ursachen
• Reaktive / toxische Knochenmarksveränderungen
• Vitamin B 12 - Mangel
• Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
• Virusinfektionen
• Sepsis

5.3 Prognose

5.3.1 Frühmortalität

Die hohe Rate an Frühmortalität insbesondere vor Therapiebeginn oder kurz nach Therapieeinleitung stellt unverändert eine große Herausforderung in der Behandlung der APL dar. So ereigneten sich nach den Daten einer schwedischen Registerstudie 63% der Fröhrtodesfälle innerhalb der ersten Woche nach Diagnosestellung [10].

Prominente Risikofaktoren für einen frühen Tod sind höheres Alter (etwa 60 Jahre oder älter) und hohe Leukozyten-/Blastenzahl vor Therapiebeginn und ein schlechter Allgemeinzustand. Auch ein erhöhter Kreatininwert und männliches Geschlecht wurden als Risikofaktoren beschrieben [10, 18]. Die Datenlage zeigt, dass diese ursprünglich unter ATRA und Chemotherapie erhobenen Risikofaktoren auch für Behandlung mit ATO Gültigkeit haben [19]. Einflussfaktoren auf tödliche Blutungskomplikationen werden im Abschnitt 6.2.5.1. beschrieben.

5.3.2 Rezidivrisiko

Bei Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen (AIDA-Protokoll der ital. GIMEMA und span. PETHEMA) erwies sich die Kombination aus prätherapeutischer Leuko- und Thrombozytenzahl (Sanz-Score) als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs [20]. Dieser international eingesetzte Score unterscheidet drei Risikogruppen (Tabelle 5). Niedriges und intermediäres Risiko (jeweils mit initialer Leukozytenzahl $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ ohne Berücksichtigung der Thrombozytenzahl) werden inzwischen unter dem Begriff Standardrisiko oder ‚non-high-risk‘ zusammengefasst, da sich die Unterteilung in niedrig- und intermediär-Risiko bei ATO-basierter Therapie nicht als bedeutsam erwiesen hatte. Bezogen auf die Protokolle mit ATRA und alleiniger Anthrazyklintherapie erlaubt der Score eine signifikante Abschätzung des Rezidivrisikos und eine Stratifizierung der Therapieintensität [20]. Andere unter Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen nachgewiesene ungünstige Prognosefaktoren (z.B. *FLT3*-Längenmutationen, *bcr3*-Isoform, CD56 Expression und zytogenetische Zusatzaberrationen) haben hinsichtlich der Therapiestratifizierung keine Bedeutung erlangt.

Literaturergebnisse machen deutlich, dass der Sanz-Score nicht auf Protokolle übertragbar ist, welche hohe Dosen von Cytosin-Arabinosid (Ara-C) oder ATO einschließen [21- 24]. Auch hatten die *FLT3*-Längenmutation oder zytogenetische Zusatzaberrationen in den Therapiestudien mit ATO und ATRA keine prognostische Bedeutung [23- 26].

Tabelle 5: Risiko-Score der APL (Sanz Score) [20]

Risikogruppe	niedrig	intermediär	hoch
Leukozyten/ μ l	$\leq 10\ 000$	$\leq 10\ 000$	$> 10\ 000$
Thrombozyten/ μ l	$> 40\ 000$	$\leq 40\ 000$	

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Bereits bei Verdacht auf eine APL ist auf eine ausreichende Substitutionstherapie zur Stabilisierung von Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie zu achten (siehe Abschnitt 6.2.5.1.).

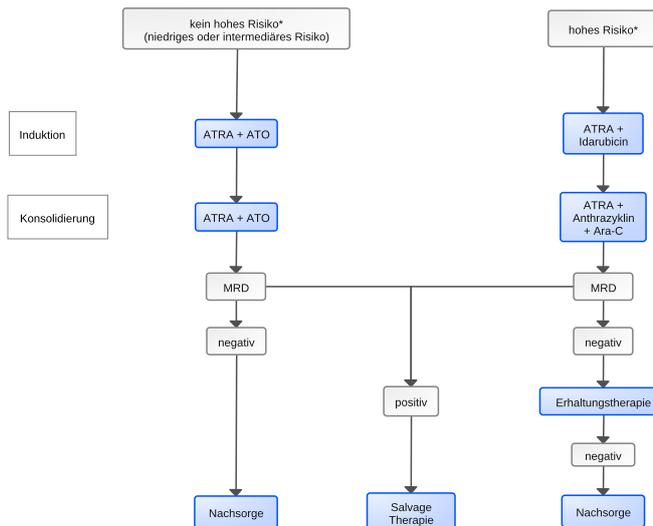
Neben der supportiven Therapie steht der sofortige Beginn der APL-spezifischen antileukämischen Therapie im Vordergrund. Es wird empfohlen, bereits bei Verdacht auf eine APL, ggf. noch vor dem Vorliegen der genetischen Bestätigung der Diagnose, mit ATRA zu beginnen, da durch Verzögerung des Therapiebeginns das Risiko von Blutungskomplikationen zunimmt. Bei hoher Leukozytenzahl sollte nicht mit ATRA allein, sondern gleichzeitig mit Idarubicin begonnen werden. Aufgrund der Seltenheit der APL ist die Therapie an einem hämatologischen Zentrum und, falls verfügbar, im Rahmen einer Register- oder Therapiestudie dringend zu empfehlen (siehe Abschnitt 10).

Ziel der Induktionstherapie ist die Induktion einer kompletten hämatologischen Remission (CR). Ziel der Konsolidierungstherapie ist das Erreichen einer kompletten molekularen Remission. Die Konsolidierungstherapie besteht in Abhängigkeit vom gewählten Protokoll aus einer unterschiedlichen Anzahl von Zyklen. Eine Erhaltungstherapie ist ausschließlich bei ATO-freien Konzepten vorgesehen. Da nur Patienten in molekularer Remission langfristig krankheitsfrei bleiben, ist das Erreichen einer molekularen Remission nach Abschluss der Konsolidierungstherapie vordringliches Therapieziel (siehe Abschnitt 6.1.1.).

6.1.1 Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der APL wird nach der prätherapeutischen Leukozytenzahl stratifiziert (Sanz Score, [Abbildung 1](#)). Wenn kein hohes Risiko vorliegt, besteht die aktuelle (Chemotherapie-freie) Standardtherapie aus ATRA und ATO. Bei Hochrisiko APL ist die herkömmliche Behandlung mit ATRA plus Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie weiterhin der Therapiestandard ([Abbildung 1](#)). Ein Einsatz von ATO ist hier nur Off-Label möglich.

Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie



Legende:

 kurativ intendierte Therapie

* Risiko-Score siehe [Tabelle 5](#), niedriges und intermediäres Risiko wird zusammengefasst als Standardrisiko oder als 'non-high-risk' bezeichnet; ATRA - All-trans-Retinsäure, ATO - Arsentrioxid, MRD - messbare residuelle Erkrankung.

Einzelheiten der Therapieschemata siehe [Anhang Therapieprotokolle](#).

6.1.1.1 Therapie bei Standardrisiko: ATRA plus ATO

6.1.1.1.1 Induktionstherapie bei Standardrisiko

Bei Fällen mit APL, die sich nicht der Hochrisikogruppe zuordnen lassen, entspricht die simultane Gabe von ATRA und ATO dem aktuellen Therapiestandard. Der Etablierung dieses Therapiekonzeptes gingen zwei randomisierte Therapiestudien voraus, welche ähnliche Therapiekonzepte mit ATRA und ATO gegenüber herkömmlicher Therapie prüften (italienisch-deutsche APL0406-Studie der GIMEMA, SAL und AMLSG bei Fällen mit prätherapeutischer Leukozytenzahl $\leq 10\,000/\mu$ (Standardrisiko-APL) und britische Studie AML17-APL bei allen Risikogruppen) [4, 5].

Beide Protokolle zeigten sich der herkömmlichen ATRA/Antrazyklin-Therapie hinsichtlich antileukämischer Effizienz und Toxizität überlegen. Die Langzeitergebnisse ergaben signifikante Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens, des ereignisfreien Überlebens und der kumulativen Inzidenz der Rezidive mit ATRA und ATO sowie auch der Lebensqualität [6, 7, 27]. Inzwischen wurde die exzellente Wirksamkeit dieser Therapie auch durch ‚real life‘ Register-Daten bei Standardrisiko-APL bestätigt [26]. Die herkömmliche ATRA/Antrazyklin-Therapie sollte bei Standardrisiko-APL nur noch eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegenüber ATO bestehen.

6.1.1.1.2 Konsolidierungstherapie bei Standardrisiko

Die Konsolidierungstherapie besteht aus der Kombination von ATRA und ATO. Insgesamt handelt es sich um vier Blöcke ATO-Therapie und sieben zum Teil simultan applizierte ATRA-Blöcke (genaue Beschreibung siehe [Anhang Therapieprotokolle](#)). Die vorgesehene Gesamtdauer der Konsolidierungstherapie beträgt 28 Wochen [4]. Spätestens nach dem letzten Konsolidierungskurs sollte eine molekulare Remission (MRD-Negativität) erreicht sein. Andernfalls ist von einem Therapieversagen auszugehen (siehe Abschnitt 6.1.2.).

6.1.1.1.3 Erhaltungstherapie bei Standardrisiko

Eine Erhaltungstherapie ist nicht vorgesehen.

6.1.1.2 Therapie bei hohem Risiko: ATRA und Chemotherapie

6.1.1.2.1 Induktionstherapie bei hohem Risiko

Der Einsatz von ATRA und Anthrazyklin-basierter Chemotherapie ist bei Hochrisiko-APL sehr gut wirksam und gilt weiterhin als Therapiestandard bei dieser Risikogruppe. Da die Mehrheit der Studienergebnisse auf eine Verbesserung der Prognose (Reduktion der Rezidive) durch die Hinzunahme von höher dosiertem Ara-C hinweisen, wird der Einschluss von Ara-C bei Hochrisiko-APL bis zu einem Alter von etwa 65 Jahren als Standard angesehen [21,22,28-31]. In Deutschland findet das entsprechende Hochrisiko-Protokoll der italienischen Studiengruppe GIMEMA inzwischen breite Anwendung ([Abbildung 1](#)) [29].

Die Therapie mit ATRA und ATO ist auch bei Hochrisiko-APL sehr wirksam. Es besteht weitgehender Konsensus, dass ATRA und ATO in der Hochrisikogruppe mit Anthrazyklinen oder Gemtuzumab Ozogamicin kombiniert werden sollten, um die hohe Leukozytenzahl abzusenken und die Gefahr eines APL-Differenzierungssyndroms (ADS) zu reduzieren. Historische Vergleiche mit der Kombination von ATRA und Chemotherapie deuten darauf hin, dass die Rezidivrate auch bei Hochrisiko-APL durch ATO-basierte Konzepte reduziert wird. Eine Verbesserung der Überlebensprognose konnte jedoch nicht abgeleitet werden [5, 23, 24]. Ein randomisierter Vergleich beider Regime ist Gegenstand der inzwischen geschlossenen europäischen Studie für Hochrisiko-APL (APOLLO NCT02688140). Da ATO für die Primärtherapie der Hochrisikopatienten in Europa und den USA nicht zugelassen ist, kann der Einsatz nur Off-Label erfolgen.

6.1.1.2.2 Konsolidierungstherapie bei hohem Risiko

Die Konsolidierungstherapie, dient der Stabilisierung der Remission. In Abhängigkeit vom gewählten Protokoll sind bis zu drei Konsolidierungszyklen bestehend aus ATRA und Chemotherapie üblich [29, 30].

6.1.1.2.3 Erhaltungstherapie bei hohem Risiko

Nach Erstlinientherapie mit ATRA und Chemotherapie ist bei Fällen, die nach der Konsolidierung MRD-negativ sind, eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Methotrexat, Mercaptopurin und ATRA üblich (ggf. Bestimmung der [Thiopurinmethyltransferase \(TPMT\)-Aktivität](#) möglich). Dies beruht maßgeblich auf den Resultaten einer randomisierten Studie aus den 90-iger Jahren (French/European APL93 trial), in der die Rolle der Erhaltungstherapie untersucht wurde. Die Erstpublikation der Studienresultate sowie die Langzeitdaten ergaben eine signifikante Reduktion der Rezidivrate bei Durchführung der o.g. Erhaltungstherapie. Dieser Effekt war bei Patienten mit höherer initialer Leukozytenzahl (>5 000/ μ l) besonders deutlich [31]. Die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie wurde im Laufe der nachfolgenden Jahre aufgrund von retrospektiven Analysen wiederholt in Frage gestellt, eine definitive Empfehlung für einen Verzicht wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt abgeleitet [32].

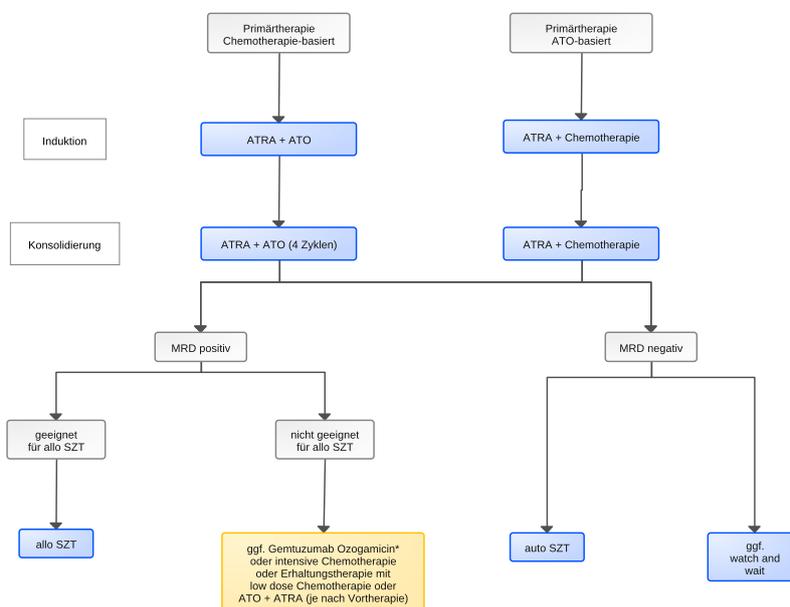
Eine autologe oder allogene periphere Blutstammzelltransplantation (SZT) ist in erster Remission nicht indiziert, wenn eine molekulare Remission erreicht wurde.

6.1.2 Rezidierte oder refraktäre APL

Bei medullärem oder extramedullärem Rezidiv der *PML::RARA*-positiven APL sowie im seltenen Falle einer primären Resistenz (Persistenz einer positiven PCR nach der Konsolidierung) können durch eine Salvage-Therapie lange anhaltende Remissionen und Heilungen erreicht werden. Auch im APL-Rezidiv ist das Erreichen einer molekularen Remission das entscheidende Therapieziel. Die Datenlage weist darauf hin, dass bei Einleitung der Salvage-Therapie bereits im molekularen Rezidiv von einer Reduktion der Früh- und Gesamtmortalität im Vergleich zur Therapie im vollen hämatologischen Rezidiv ausgegangen werden kann [33, 34]. Beim zytologischen Hinweis auf ein mögliches Rezidiv (Blastennachweis) sollte die molekulare APL-Diagnostik immer wiederholt werden, um die Entwicklung einer *PML-RARA* negativen sekundären AML oder eines MDS auszuschließen.

Ein Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die Zweitlinientherapie bei Akuter Promyelozytenleukämie



Legende:

— kurativ intendierte Therapie, — palliativ intendierte Therapie

ATO – Arsentrioxid; ATRA – All-trans-Retinsäure; MRD – messbare residuelle Erkrankung; SZT – Stammzelltransplantation;

* Gemtuzumab ozogamicin (off label).

Die Wahl der Therapie im ersten hämatologischen oder molekularen Rezidiv einer APL ist in erster Linie von der Zusammensetzung der Primärtherapie und der Dauer der Erstremission abhängig (siehe [Abbildung 2](#)). So wird nach Primärbehandlung mit ATRA und Chemotherapie eine ATO-basierte Rezidivtherapie empfohlen und umgekehrt. Bei länger anhaltender Remission (über etwa 2 Jahre) kann auch die Primärtherapie wiederholt werden (nicht evidenzbasiert) [32].

Bei **Rezidiv nach als Primärtherapie mit ATRA und Chemotherapie** stellt ATO in Kombination mit ATRA aufgrund seiner hohen antileukämischen Effizienz die Therapie der Wahl im Rezidiv dar [35]. Üblicherweise besteht die Remissionsinduktion aus einem Kurs ATO und ATRA. Analog der Primärtherapie mit ATO hat sich eine Konsolidierungstherapie analog der Primärtherapie mit vier Konsolidierungszyklen ATO/ATRA etabliert (siehe Abschnitt 6.1.1.1.2.).

Bei **ATO-basierter Primärtherapie** gibt es für die Behandlung von Rezidiven keine Evidenzbasierten Empfehlungen. Im Vordergrund stehen herkömmliche ATRA-plus-Chemotherapie-Schemata, in der Regel unter Einschluss von höher dosiertem Ara-C. Als eventuelle Ausnahmen, bei welchen erneut ATO eingesetzt werden kann, werden länger anhaltende Remissions-

dauern (mindestens 2 Jahre) nach ATO-Therapie angesehen [32]. Auch bei individuellen Fällen mit kürzerer Remissionsdauer, die der Toxizität einer intensiven Chemotherapie nicht ausgesetzt werden können oder, wenn die Zeit bis zu einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) überbrückt werden muss, kann eine erneute Therapie mit ATO erwogen werden. Im Einzelfall mag die Untersuchung auf PML-Mutationen mit Arsenresistenz bei Entscheidungen, erneut ATO einzusetzen, hilfreich sein [36].

Die weiteren Therapieschritte (Postkonsolidierungstherapie) sind dem individuellen Fall anzupassen. Für geeignete Patienten in zweiter molekularer Remission gilt die **autologe SZT** als Therapie der Wahl [37- 39]. Obwohl eine molekulare Remission nach allgemeinem Konsens die Voraussetzung für eine autologe SZT darstellt, wurden auch Langzeitremissionen MRD-positiver Fälle beobachtet [40]. Beachtenswert sind auch Berichte über Fälle, die nach Primärtherapie mit ATRA und Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit ATO und ATRA erhielten und ohne autologe SZT in stabiler Remission blieben [7, 41]. Hier handelte es sich (soweit Informationen verfügbar sind) überwiegend um Patienten mit längerer Erstremissionsdauer [41]. Diese Beobachtungen können bei schwierigen Einzelfallentscheidungen hilfreich sein.

Ausgesprochene Risikokonstellationen, wie das seltene Nichterreichen einer molekularen Remission nach der Primärtherapie oder Zweit- und spätere Rezidive stellen in der Regel eine Indikation für den Einsatz einer **allogenen SZT** dar [39]. Bei nicht durchführbarer allogener SZT ist die Entscheidung individuell zu treffen. Hier kann eine weitere Behandlung mit ATO oder Chemotherapie oder mit der Kombination von beidem, ggf. als 'low dose' Dauertherapie bzw. eine experimentelle Therapie erfolgen (Abbildung 2). In diesem Zusammenhang ist besonders auf die hohe Wirksamkeit des Toxin-gekoppelten Anti-CD33-Antikörpers Gemtuzumab Ozogamicin (GO) bei multipel vorbehandelter APL hinzuweisen [42]. GO ist von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) und nachfolgend von der EMA für selektionierte AML-Pat. zugelassen, nicht jedoch für APL. Ausgehend von Japan kamen synthetische Retinoide (Tamibarotene, in Deutschland nicht verfügbar) mit gegenüber ATRA verbesserter Wirksamkeit zum Einsatz [43].

6.1.3 ZNS Prophylaxe und Therapie des ZNS-Rezidivs

Das ZNS stellt die weitaus häufigste Lokalisation des extramedullären Rezidivs dar. Hierbei handelt es sich um isolierte ZNS-Rezidive oder um hämatologische oder molekulare Knochenmarkrezidive unter Beteiligung des ZNS. Obwohl keine verbindlichen Empfehlungen zur Durchführung einer intrathekalen (i.th.) ZNS-Prophylaxe vorliegen (weder bei Chemotherapie noch bei ATO-basierter Therapie) sollte diese, sofern man sich dafür entscheidet, ausschließlich bei Hochrisiko-APL eingesetzt werden. Insbesondere bei hoher Leukozytenzahl sollte die ZNS-Prophylaxe erst nach Erreichen der hämatologischen Remission durchgeführt werden, um Komplikationen, insbesondere Blutungen zu vermeiden [3].

Für die lokale Rezidivtherapie des ZNS werden bis zur Blasten-Clearance wiederholte wöchentliche i.th. Tripeltherapien mit Methotrexat, Ara-C und Hydrokortison empfohlen, danach 6 bis 10 dilatierte Applikationen zur Konsolidierung [3]. Zur Prophylaxe oder Behandlung des üblicherweise nachfolgenden oder simultanen medullären Rezidivs sollte zusätzlich eine systemische Therapie mit guter ZNS-Penetration (ATO oder hoch dosiertes ARA-C) verabreicht werden. Für die Konsolidierung mit autologer oder allogener SZT gelten die Empfehlungen des medullären Rezidivs. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer kraniospinalen Bestrahlung [3, 32].

6.1.4 Molekulares Monitoring

Das molekulare Monitoring mittels quantitativer REAL-time-PCR (qPCR) von *PML::RARA* ist ein obligater Kontrollparameter zur Beurteilung des Therapieansprechens sowie zur frühen Detektion eines molekularen Rezidivs.

Primäres Ziel des Monitorings ist die Erfassung des Remissionsstatus nach Ende der Konsolidierungstherapie und im weiteren Verlauf die frühzeitige Detektion eines molekularen Rezidivs noch vor dem Übergang in ein hämatologisches Rezidiv.

Bei **Standardrisiko-APL** wird in Abhängigkeit von der Therapie folgendes Vorgehen empfohlen:

1. bei Therapie mit **ATRA und ATO**, ist nach Ende der Konsolidierungstherapie eine routinemäßige Kontrolle mittels Knochenmarkaspirat mit dem Ziel des Nachweises einer molekularen Remission obligat. (Der individuelle Verlauf der Werte der qPCR während der Induktions- und Konsolidierungsphase hat keinen Einfluss auf die Therapiesteuerung. Entscheidend ist das Ergebnis nach der Konsolidierungstherapie). Ist nach Abschluss der der Konsolidierung eine molekulare Remission erreicht, wird ein Verlaufsmonitoring aufgrund der sehr niedrigen Rezidivrate (<5%) nicht mehr routinemäßig empfohlen.
2. bei Therapie mit **ATRA und Chemotherapie** wird der klinische Vorteil eines molekularen Verlaufsmonitorings unterschiedlich eingeschätzt, sodass hier die Entscheidung individuell zu treffen ist [32, 44].

Bei **Hochrisiko-APL** sollte nach Erreichen der molekularen Remission unabhängig von der gewählten Primärtherapie immer ein molekulares Verlaufsmonitoring durchgeführt werden. Ebenso empfiehlt es sich **nach stattgehabtem Rezidiv** [32, 44].

Das **Verlaufsmonitoring** kann entweder mittels 3-monatlichen Kontrollen aus Knochenmarkaspirat oder auch mittels kürzerfristiger Kontrollen (z. B. 4- bis 6-wöchig) aus peripherem Blut erfolgen, wobei die Analyse aus dem peripheren Blut weniger sensitiv ist. Für die **Dauer des Monitorings** gibt es keine Evidenz. Aufgrund der relativen Seltenheit späterer Rezidive wird eine Dauer von 2 Jahren als ausreichend angesehen [32, 44].

Mit der qPCR, welche die gegenwärtige Standardmethode für das molekulare Monitoring darstellt, kann die Quantität der Transkripte und die Kinetik der MRD wesentlich genauer erfasst werden als mit der in der Vergangenheit häufig eingesetzten nested RT-PCR. (Sollte diese eingesetzt werden, ist eine Sensitivität von mindestens 10^{-4} zu fordern).

Beim Wiederauftreten eines positiven Transkript-Nachweises nach ursprünglich erreichter qPCR-Negativität oder einem Anstieg über 1Log besteht der Verdacht auf ein sich entwickelndes Rezidiv. In solchen Fällen ist eine kurzfristige Befundkontrolle (nach etwa 2 bis 4 Wochen) im Rahmen einer erneuten Knochenmarkpunktion geboten. Jedoch kann die Interpretation des Ergebnisses bei der hochsensitiven qPCR manchmal schwierig sein, wenn die Anzahl der Transkripte niedrig ist. In diesem Fall ist der Anstieg der Transkripte bei weiteren Kontrollen der zuverlässigste Marker einer „wahren“ Positivität [32].

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 All-trans-Retinsäure (ATRA)

ATRA, ein Derivat der Vitamin A-Säure, bewirkt auf molekularer Ebene eine Aufhebung des Differenzierungsblocks der promyelozytären Blasten und induziert die Ausreifung in reife neutrophile Granulozyten, verbunden mit einer Rückbildung der Gerinnungsstörungen innerhalb weniger Tage. Die außerordentlich hohe Wirksamkeit von ATRA ist APL-spezifisch. ATRA ist obligater Bestandteil der Induktionstherapie bei der APL. Durch eine ATRA-Monotherapie erreichen 80 bis 90% der Patienten mit neu diagnostizierter APL eine hämatologische Remission. Da ATRA alleine keine dauerhaften Remissionen induziert, wird eine ATRA-Monotherapie in der Regel nur unter palliativer Zielsetzung durchgeführt.

Therapeutischer Interventionsbedarf unter ATRA-Monotherapie besteht in erster Linie bei Auftreten des APL-Differenzierungssyndrom (ADS, früher ATRA-Syndrom) und bei raschem Leukozytenanstieg (Kapitel 6.2.5.2. und Kapitel 6.2.5.3.). Ein Pseudotumor cerebri wird vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet und ist eine potenziell bedrohliche Komplikation, die eine Dosisreduktion von ATRA erforderlich macht [3]. Auch bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können Dosisanpassungen erforderlich sein.

6.2.2 Arsentrioxid

Arsenverbindungen stellen die effektivste Monosubstanz mit kurativem Potenzial bei der APL dar. Die größten klinischen Erfahrungen liegen mit Arsentrioxid (As_2O_3 ; ATO) vor. ATO hat neben einer differenzierenden Wirkung überwiegend Apoptose-induzierende Eigenschaften. ATO greift am PML-Teil des PML::RARA-Proteins an, während der RARA-Teil die Zielstruktur von ATRA ist. Die Kombination der beiden synergistisch wirkenden Substanzen steigert die antileukämische Effizienz und führt zur Degradierung des PML::RARA-Fusionsproteins und als Konsequenz zur Apoptose der APL-Blasten. Die komplette Eradikation des APL-Klons (kurativer Effekt) kann nur durch ATO bewirkt werden [3, 11].

Die Wirkungsentfaltung von ATO ist in etwa 50% der Fälle von einem Anstieg der Leukozytenzahl (Hyperleukozytose, siehe Abschnitt 6.2.5.2.) und vom Ausschwemmen von Vorstufen der Granulopoese in das periphere Blut begleitet. Eine potenziell gefährliche Nebenwirkung der Therapie ist das ADS, das in bis zu 25% der Fälle beobachtet wird (siehe Abschnitt 6.2.5.3.). Der gleichzeitige Einsatz von ATRA kann das Risiko eines ADS steigern. Unter Therapie mit ATO sind EKG-Veränderungen mit Verlängerungen der QTcF-Zeit (Fridericia-Korrekturmethode, Tabelle 2) und substitutionsbedürftige Elektrolytverschiebungen vor allem von Kalium und Magnesium besonders zu beachten (siehe Abschnitt 5.1). Der Kaliumwert sollte über 4 mmol/l und der Magnesiumwert über 1,8 mg/dl liegen. Regelmäßige EKG Kontrollen sind indiziert. Bei einem QTcF-Intervall von über 500 msec wird die Therapie wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen (torsade des pointes) unterbrochen [32]. Nach der Zurückbildung ist die Behandlung mit 50 % der vorher gegebenen Tagesdosis fortzusetzen (weitere Informationen zur EKG- und Elektrolytüberwachung siehe EMA-Zulassungstext von ATO: [Trisenox, INN-arsenic trioxide \(europa.eu\)](#)).

Eine Komedikation mit Medikamenten, welche ebenso wie ATO die QTcF-Zeit verlängern können, sollte unbedingt vermieden werden und bedarf, falls nicht zu umgehen, einer intensivierten EKG-Überwachung.

Relativ häufige, üblicherweise nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen und Anstieg der Transaminasen, Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Müdigkeit, Fieber, Neuropathie sowie Diarrhöe. Reaktivierungen von Herpes Zoster Infektionen werden häufiger beobachtet. Hinsichtlich einer Herpes-Prophylaxe (einschließlich Impfung) gibt es keine gesicherten Empfehlungen. Ausführliche Informationen und Handlungsanweisungen bei unerwünschten Effekten von ATO sind in der Fachinformation von Arsentrioxid (TrisenoxTM) enthalten [45].

Orale Arsenverbindungen sind ebenso wie die intravenöse Applikationsform hoch wirksam. Sie sind in der EU nicht verfügbar, werden aber in China breit eingesetzt [43].

6.2.3 Chemotherapie

APL-Blasten sind gegenüber Anthrazyklinen hochempfindlich. Das ursprünglich eingesetzte Daunorubicin wurde inzwischen weitgehend durch Idarubicin ersetzt, da diese Substanz in der APL-Therapie als wirksamer erachtet wurde. Die Datenlage weist darauf hin, dass der Einschluss von mittelhoch bis hoch dosiertem Ara-C bei Hochrisiko-APL die Rezidivrate senkt

[21, 22][25- 28]. Das Nebenwirkungsspektrum der Chemotherapieschemata entspricht dem der AML-Therapie.

6.2.4 Gemtuzumab Ozogamicin

Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem gegen CD33 gerichteten monoklonalen Antikörper, der kovalent an den zytotoxischen Wirkstoff Calicheamicin gebunden ist. Calicheamicin führt zu Doppelstrangbrüchen in den Zielzellen, vergleichbar der Wirkung von herkömmlicher Chemotherapie. GO zeigte sich im Rezidiv und in der Primärtherapie der APL als hochwirksam [42]. Allerdings kann die Substanz bei APL nur Off-Label eingesetzt werden, da die Zulassung für die CD33-positive AML die APL nicht einschließt.

6.2.5 Supportive Therapie

6.2.5.1 Gerinnungsstörungen

Blutungskomplikationen sind die häufigste Ursache der hohen Frühmortalität. Risikofaktoren für eine letale Blutung noch vor Therapiebeginn oder in den ersten Tagen nach Beginn der Induktionstherapie sind bereits vorhandene aktive Blutung, Hypofibrinogenämie (<100 mg/dl) erhöhte Spiegel von D-Dimeren oder Fibrinspaltprodukten, verlängerte Prothrombinzeit oder PTT, hohe periphere Leukozyten- oder Blastenzahl, ausgeprägte Thrombozytopenie, erhöhter Kreatininwert und schlechter Allgemeinzustand [20]. Diese Risikofaktoren sind auch in der ATO-Ära weiterhin relevant [19]. Mit potenziellen Blutungskomplikationen verbundene Maßnahmen, wie Lumbalpunktion, Zentralvenenkatheter, invasive Untersuchungen (z.B. Bronchoskopie) sollten vor oder während der Induktionstherapie möglichst nicht erfolgen.

Der Gerinnungsstatus wird mit den globalen Tests der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (INR, Quick), sowie dem Fibrinogenwert und der Thrombozytenzahl überwacht. Die relevanten Parameter des Gerinnungsstatus und die Thrombozytenzahl sollten mindestens bis zur Rückbildung der Gerinnungsstörungen ein- bis zweimal täglich kontrolliert werden. Die Substitution erfolgt mit Fibrinogen, FFP (fresh frozen plasma) und Thrombozytenkonzentraten. Ziel sind Fibrinogenwerte zwischen 100 bis 150 mg/dl und Thrombozytenwerte zwischen 30 000 bis 50 000/ μ l [32].

Eine Behandlung mit dem Antifibrinolytikum Tranexamsäure, Substitution von Faktor XIII oder ggf. ATIII kann im Einzelfall erwogen werden. Für eine prophylaktische Heparinisierung und die Gabe von gerinnungshemmenden Substanzen oder Antifibrinolytika gibt es keinen gesicherten Vorteil. Rekombinantes lösliches Thrombomodulin wird in Japan zur Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung eingesetzt und reduzierte in einer retrospektiven Analyse die Früh-todesfälle durch Blutungen. Allerdings fehlen prospektiv kontrollierte Studien [47].

Die empfohlenen supportiven Maßnahmen gelten unabhängig von der eingesetzten Therapie.

6.2.5.2 Hyperleukozytose,

Eine hohe Leukozytenzahl (>10 000/ μ l) ist durch den unverzüglichen Einsatz einer Chemotherapie zu kontrollieren (Idarubicin, Hydroxyurea), sowohl bei Beginn der Therapie mit ATRA und ATO als auch bei Leukozytenanstieg unter Therapie. Auch die Geschwindigkeit des Leukozytenanstieges ist zu beachten. Bei rascher (z.B. täglicher) Verdoppelungszeit ist bereits bei Leukozyten unter 5 000/ μ l der prophylaktische Einsatz von Hydroxyurea zu erwägen. Eine Leukapherese sollte wegen der möglichen Begünstigung von Blutungskomplikationen vermieden werden. Eine prophylaktische Steroidgabe zur Vermeidung eines ADS (Abschnitt 6.2.5.3.) ist möglich [3, 32].

6.2.5.3 APL-Differenzierungssyndrom (ADS)

Nach Therapiebeginn mit ATRA oder ATO kann sich sehr rasch ein ADS entwickeln. In der Regel tritt das Syndrom innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn auf, aber auch spätere Zeitpunkte sind möglich. Das ADS wird ausschließlich aufgrund klinischer Kriterien diagnostiziert. Ein ADS gilt als sicher, wenn drei der folgenden Symptome vorliegen, ein Verdacht besteht bereits bei Präsenz eines einzigen Symptoms:

- Gewichtszunahme
- Atemnot
- Fieber ungeklärter Ursache
- Lungeninfiltrate
- Pleura- oder Perikarderguss

Eine **prophylaktische Steroidgabe** (Prednison 0,5 mg/kg/Tag) zur Vermeidung eines ADS begleitend zur Induktionstherapie mit ATO analog der APL0406-Studie wird empfohlen [4, 6]. Eine Steroidprophylaxe ist fakultativ auch bei der Behandlung der Hochrisiko-APL mit Chemotherapie-haltigen Schemata möglich [3, 32].

Bei manifestem ADS ist der Einsatz von Dexamethason (10 mg i.v., alle 12 Stunden) zwingend. Ohne den Einsatz von hochdosierten Steroiden hatte das ADS eine Letalität von über 30%. Deshalb ist die Dexamethason-Therapie bereits bei Verdacht auf ein ADS umgehend einzuleiten. Der Einsatz von Dexamethason wird ausdrücklich auch dann empfohlen, wenn nicht sicher zwischen einem ADS und anderen Differenzialdiagnosen (z.B. Pneumonie, Herzinsuffizienz) unterschieden werden kann. Die Therapie sollte über mindesten drei Tage bzw. bis zum Verschwinden der Symptome fortgesetzt werden. Eine zusätzliche diuretische Therapie ist zu empfehlen.

Bei einer leichten Form des ADS unter Kombination von ATRA und ATO kann die Therapie mit beiden Medikamenten unter Dexamethason-Schutz fortgesetzt werden. Bei schwerer oder sehr schwerer Ausprägung des Syndroms, z.B. mit beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz, progredienter Niereninsuffizienz oder Intensivpflichtigkeit aufgrund weiterer Symptome, wird die Therapie unterbrochen und kann nach Rückbildung der Symptome jeweils in 50%-iger Dosierung wieder begonnen werden: Bei klinischer Stabilität kann im weiteren Verlauf wieder die volle ATO/ATRA-Dosis eingesetzt werden [48]. Die Leukozytenzahl sollte bei Wiederaufnahme der Therapie mindestens auf <10 000/ μ l, besser noch stabil in tiefere Bereiche abgesenkt sein (siehe auch Abschnitt 6.2.5.2.).

6.2.5.4 Infektionen

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

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 APL mit seltenen Translokationen

Eine Auswahl insgesamt sehr seltener molekularer Varianten der APL unter Einbeziehung des RARA ist in [Tabelle 6](#) dargestellt. Die häufigste Variante mit der Translokation t(11;17)(q23;q21) ist in der Regel nicht sensitiv gegenüber der Therapie mit ATRA oder ATO. Andere Varianten zeigen zum Teil Empfindlichkeit gegenüber ATRA und/oder ATO. Allerdings beruhen diese Erfahrungen nur auf kleinen Fallsammlungen oder Einzelfällen, was bei Therapieentscheidungen

bedacht werden sollte. Bei Resistenz wird eine Chemotherapie wie bei der AML empfohlen. Bei einigen dieser seltenen Varianten der APL ist das molekulare Monitoring mit der Standardmethode, der qPCR, nicht möglich. In solchen Fällen kann eine NGS-basierte MRD-Methode hilfreich sein, um trotzdem einen Aufschluss über den Stand der Resterkrankung zu erhalten.

In jüngerer Vergangenheit wurden auch APL-Formen unter Einbeziehung anderer Retinsäurerezeptoren (RARβ oder RARγ) beschrieben. Soweit untersucht, zeigten sie keine Empfindlichkeit gegenüber ATRA oder ATO [12]. Ein umfassendes Review genetischer Veränderungen bei atypischer APL wurde von einer italienischen Arbeitsgruppe publiziert [49].

Tabelle 6: Molekulare Varianten der APL [12]

Fusionsprotein	Translokation	ATRA-Sensitivität	ATO-Sensitivität
ZBTB16::RARA (früher PLZF/RARA)	t(11;17)(q23;q21)	resistent	resistent
BCoR::RARA	t(X;17)(p11;q21)	resistent	resistent
FIP1L1::RARA	t(4;17)(q12;q21)	sensitiv	n.u.
FNDC3B::RARA	t(3;17)(q26;q21)	unsicher	n.u.
GTF2I::RARA	t(7;17)(q11;q21)	resistent	resistent
IRF2BP2::RARA	t(1;17)(q42;q21)	wahrscheinlich	resistent
NABP1::RARA	t(2;17)(q32;q21)	unsicher	n.u.
NPM1::RARA	t(5;17)(q35;q21)	sensitiv	n.u.
NuMA::RARA	t(11;17)(q13;q21)	wahrscheinlich	n.u.
PRKAR1A::RARA	del(17)(q21;q24)	unsicher	unsicher
STAT3::RARA	t(17;17)(q21;q21)	resistent	resistent
STAT5b::RARA	t(17;17)(q21;q21)	resistent	resistent
TLBR1::RARA	t(3;17)(q26;q21)	resistent	resistent
TGF::RARA	t(3;14;17)(q12;q11;q21)	sensitiv	n.u.

Legende:

n.u.: nicht untersucht

6.3.2 Höheres Lebensalter

Auch im fortgeschrittenen Alter sollte ein kurativer Therapieansatz bei Erkrankung an einer APL angestrebt werden [9, 50]. Bzgl. der Therapieempfindlichkeit der Blasten besteht kein Unterschied zu jüngeren Pat. Therapielimitierend im höheren Lebensalter erwies sich in der Regel die Komorbidität und die therapieassoziierte Toxizität, insbesondere beim Einsatz konventioneller ATRA-plus-Chemotherapie-Konzepte. Nach einer Analyse von Registerdaten profitieren ältere Pat. vom Einsatz ATO-basierter Therapiekonzepte hinsichtlich der Remissions- und Rezidivrate. Dies gilt für Fälle mit Standard- und Hochrisiko-APL (Off-Label bei Hochrisiko-APL) [9].

6.3.3 Sekundäre APL

Eine sekundäre, therapieassoziierte APL sollte wie eine primäre APL behandelt werden. Eine vorausgehende Anthrazyklinexposition ist bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Der Einsatz einer ATO-basierten Primärtherapie erwies sich im retrospektiven Vergleich gegenüber ATRA-plus-Chemotherapie als vorteilhaft und erlaubt einen kurativen Ansatz ohne Verabreichung weiterer Chemotherapie [9].

6.3.4 Schwangerschaft

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

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

Im zweiten und dritten Trimenon bestehen keine Kontraindikationen gegen eine kombinierte Behandlung mit ATRA und Anthrazyklinen. Eine Zusammenfassung der publizierten Fälle bei der Gesamtheit von AML-Patientinnen zeigt kein erhöhtes mütterliches Risiko und kein erhöhtes Risiko für Missbildungen beim Kind. Allerdings ist die Rate von Aborten, von Frühgeburten und von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht erhöht [51, 52]. Da diese Komplikationen mit der Chemotherapie assoziiert sind, kann bei Schwangeren mit APL in niedrigem oder intermediärem Risiko die Zeit bis nach der Geburt durch eine Monotherapie mit ATRA überbrückt werden. Bei Patientinnen der Hochrisiko-Gruppe ist eine Kombinationstherapie von ATRA und Anthrazyklinen (vorzugsweise Daunorubicin) trotz der damit verbundenen Risiken indiziert. In allen Fällen sind engmaschige Verlaufskontrollen und eine gynäkologische Mitbetreuung erforderlich.

7 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Zum molekularen Monitoring mittels PCR von *PML::RARA* im Rahmen der Remissionsüberwachung wird auf Abschnitt 6.1.4. verwiesen.

Zum Beweis eines Rezidivs und zur Abgrenzung einer sekundären Leukämie/MDS ist immer der molekulargenetische Nachweis der APL zu erbringen. Bei nachgewiesenem Rezidiv empfiehlt sich die im Rahmen der Erstmanifestation empfohlene Diagnostik (Tabelle 1 und Tabelle 2).

Die meisten Rezidive treten bis etwa 2 Jahre nach Therapieabschluss der Primärtherapie auf. Rezidive nach fünfjähriger Remissionsdauer sind selten, vereinzelte Spätrezidive nach über 10 Jahren wurden beobachtet. Zur Erfassung von Spättoxizität, Spätrezidiven oder sekundärer Leukämie und anderen Zweitmalignomen ist eine Langzeitüberwachung mit einmal jährlichen Kontrolluntersuchungen des Blutbildes und weiterer individuell angepasster Parameter zu empfehlen.

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [Onkopedia COVID-19-Leitlinie](#). Hinsichtlich der Therapie bzw. der Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen ergeben sich keine Veränderungen durch die SARS-CoV-2-Pandemie.

9 Literatur

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200-1228, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)

3. Sanz MA, Grimwade D, Tallman M et al.: Management of acute promyelocytic leukemia. Recommendations from an expert on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113:1875-1891, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-04-150250
4. 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
5. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, et al.: Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 Trial. *Leukemia* 27:843-851, 2013. DOI:10.1038/leu.2012.360
6. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al.: Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 35:605-612, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.67.1982
7. Russell N, Burnett A, Hills R, et al.: Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial. *Blood* 132:1452-1454, 2018; DOI:10.1182/blood-2018-05-851824
8. Kayser S, Rahmé R, Martínez-Cuadrón D, et al. Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide-an International Collaborative Study. *Leukemia* 2020;34:2333-2341, 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0758-4
9. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia* 31:2347-2354, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.92
10. Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, et al.: Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2013. *Leukemia* 31:1457-1459, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.71
11. Ablain J, de Thé H: Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 117:5795-5802, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-02-329367
12. Geoffroy MC, de Thé H: Classic and Variants APLs, as Viewed from a Therapy Response. *Cancers (Basel)*. 12:967, 2020. Published 2020 Apr 14. DOI:10.3390/cancers12040967
13. Braun T, Cereja S, Chevret S, et al.: Evolving characteristics and outcome of secondary acute promyelocytic leukemia (APL): A prospective analysis by the French-Belgian-Swiss APL group. *Cancer* 121:2393-9, 2015. DOI:10.1002/cncr.29389
14. Hasan SK, Ottone T, Schlenk RF, et al. Analysis of t(15;17) chromosomal breakpoint sequences in therapy-related versus de novo acute promyelocytic leukemia: association of DNA breaks with specific DNA motifs at PML and RARA loci. *Genes Chromosomes Cancer* 49:726-732, 2010. DOI:10.1002/gcc.20783
15. Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 32:3723-3728, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.51.2913
16. Albano F, Mestice A, Pannunzio A, et al.: The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica* 91:311-316, 2006. PMID:16531253
17. Madan V, Shyamsunder P, Han L et al.: Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1672-1681, 2016. DOI:10.1038/leu.2016.69
18. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al.: Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans

- retinoic acid and idarubicin. *Blood* 111:3395-3402, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-07-100669](https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-100669)
19. Hou J, Wang S, Zhang Y, et al.: Causes and prognostic factors for early death in patients with acute promyelocytic leukemia treated with single-agent arsenic trioxide. *Ann Hematol* 96:2005-2013, 2017. DOI:[10.1007/s00277-017-3130-7](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3130-7)
 20. Sanz MA, Lo-Coco F, Martin G, et al.: Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96:1247-1252, 2000. PMID:[10942364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942364/)
 21. Schlenk RF, Germing U, Hartmann F, et al.: High-dose cytarabine and mitoxantrone in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 19:978-983, 2005. DOI:[10.1038/sj.leu.2403766](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403766)
 22. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, et al.: High-dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of the German AMLCG. *Leukemia* 23:2248-2258, 2009. DOI:[10.1038/leu.2009.183](https://doi.org/10.1038/leu.2009.183)
 23. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al.: Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 129:1275-1283, 2017. DOI:[10.1182/blood-2016-09-736686](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-736686)
 24. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al.: Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APL4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2:e357-e366, 2015. DOI:[10.1016/S2352-3026\(15\)00115-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00115-5)
 25. Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, et al.: Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. *Leukemia* 34:914-918, 2020. DOI:[10.1038/s41375-019-0589-3](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0589-3)
 26. Kayser S, Schlenk RF, Lebon D, et al.: Characteristics and outcome of patients with low-/intermediate-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide: an international collaborative study. *Haematologica* 106:3100-3106, 2021. DOI:[10.3324/haematol.2021.278722](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278722)
 27. Efficace F, Platzbecker U, Breccia M, et al.: Long-term quality of life of patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide vs chemotherapy. *Blood Adv* 5:4370-4379, 2021. DOI:[10.1182/bloodadvances.2021004649](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004649)
 28. Adès L, Sanz M, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of the French-Belgian-Swiss and the PETHEMA results. *Blood* 111:1078-1084, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-07-099978](https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-099978)
 29. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al.: Front-line Treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk- adapted consolidation for adults younger than 61 year: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 116:3171-3179, 2010. DOI:[10.1182/blood-2010-03-276196](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276196)
 30. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al.: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 115:5137-5146, 2010. DOI:[10.1182/blood-2010-01-266007](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-266007)
 31. Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al.: Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 115:1690-1696, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-07-233387](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233387)

32. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al.: Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 133:1630-1643, 2019. DOI:10.1182/blood-2019-01-894980
33. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al.: Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 29:1084-1091, 2015. DOI:10.1038/leu.2015
34. Esteve J, Escoda L, Martín G, et al.: Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia* 21:446-452, 2007. DOI:10.1038/sj.leu.2404501
35. Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D.: Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 26:433-442, 2012. DOI:10.1038/leu.2011.245
36. Zhu HH, Qin YZ, Huang XJ: Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 370:1864-1866, 2014. DOI:10.1056/NEJMc1316382
37. Ganzel C, Mathews V, Alimoghaddam K, et al.: Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *Bone Marrow Transplant* 51:1180-1183, 2016. DOI:10.1038/bmt.2016.96
38. Sanz J, Labopin M, Sanz MA, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for adults with relapsed acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Bone Marrow Transplant* 56:1272-1280, 2021. DOI:10.1038/s41409-020-01162-0
39. Sanz J, Montesinos P, Sanz MA: Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Promyelocytic Leukemia. *Front Oncol* 2021;11:614215, 2021. DOI:10.3389/fonc.2021.614215
40. Yanada M, Takami A, Mizuno S, et al.: Autologous hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in adults: 25 years of experience in Japan. *Int J Hematol* 111:93-102, 2020. DOI:10.1007/s12185-019-02759-y
41. Cicconi L, Breccia M, Franceschini L, et al.: Prolonged treatment with arsenic trioxide (ATO) and all-trans-retinoic acid (ATRA) for relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with ATRA and chemotherapy. *Ann Hematol* 97:1797-1802, 2018. DOI:10.1007/s00277-018-3400-z
42. Breccia M, Lo-Coco F: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute promyelocytic leukemia: mechanisms of action and resistance, safety and efficacy. *Expert Opin Biol Ther* 11:225-234, 2011. DOI:10.1517/14712598.2011.543895
43. Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, et al.: Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia* 33:358-370, 2019. DOI:10.1038/s41375-018-0233-7
44. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al.: 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 138:2753-2767, 2021. DOI:10.1182/blood.2021013626
45. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_de
46. Zhu HH, Hu J, Lo-Coco F, Jin J: The simpler, the better: oral arsenic for acute promyelocytic leukemia. *Blood* 134:597-605, 2019. DOI:10.1182/blood.2019000760
47. Matsushita T, Watanabe J, Honda G, et al.: Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. *Thromb Res* 133:772-781, 2014. DOI:10.1016/j.thromres.2014.02.025

48. Sanz MA, Montesinos P: How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood 123:2777-2782, 2014. DOI:10.1182/blood-2013-10-512640
49. Guarnera L, Ottone T, Fabiani E, et al.: Atypical Rearrangements in APL-Like Acute Myeloid Leukemias: Molecular Characterization and Prognosis. Front Oncol 12:871590, 2022. DOI:10.3389/fonc.2022.871590
50. Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F: Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. Ann Hematol 92:1181-1188, 2013. DOI:10.1007/s00277-013-1788-z
51. Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al.: The Management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. Clin Leuk 1:183-191, 2007. DOI:10.3816/CLK.2007.n.006
52. Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, et al.: Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol 94:1357-6113, 2015. DOI:10.1007/s00277-015-2372-5

10 Aktive Studien / Register

Napoleon Register:

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

Medizinische Klinik und Poliklinik I (Hämatologie, Zelltherapie, Hämostaseologie)

Universitätsklinikum Leipzig

Liebigstraße 22,

04103 Leipzig

Uwe.Platzbecker@medizin.uni-leipzig.de

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

12 Studienergebnisse siehe Anhang

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

13 Zulassungsstatus siehe Anhang

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

14 Links

Therapieempfehlung für die Primärtherapie der APL und des Rezidivs (deutsche AML/APL-Inter-group): verfügbar über die AML-Studiengruppen und das Kompetenznetz akute und chronische Leukämie <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>;

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

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Konstanze Döhner

Universitätsklinikum Ulm
Innere Medizin III
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de

PD Dr. med. Anna Hecht-So

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Ismaninger Str. 22
81675 München
anna.hecht@mri.tum.de

PD Dr. med. Sabine Kayser

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg Hessen gGmbH
Friedrich-Ebert-Str. 107
68167 Mannheim
Sabine.Kayser@medma.uni-heidelberg.de

Dr. Jean-Francois Lambert

Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique
site de Nyon 10, ch. de Monastier
CH-1260 Nyon Suisse
jeanfrancois.lambert@ghol.ch

Univ.-Prof. Dr. David Nachbaur

Medizinische Universität Innsbruck
Innere Medizin
Hämatologie und Onkologie
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
david.nachbaur@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

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

Prof. Dr. Richard F. Schlenk

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

Prof. Dr. med. Wolfgang Reinhard Sperr

AKH Wien
Klinik f. Innere Medizin I
Abt.f. Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
wolfgang.r.sperr@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Felicitas Thol

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie
Onkologie und Stammzelltransplantation
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
thol.felicitas@mh-hannover.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honore⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Döhner, Konstanze	Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein Allee 23, 89081 Ulm	Ja Advisory Board: Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, JAZZ, Roche, ABBVIE, GSK	Nein	Nein	Ja Advisory Board: Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, JAZZ, Roche, ABBVIE, GSK	Ja Novartis, Celgene/BMS, Astellas, Agios	Nein	Nein
Hecht-So, Anna	Früher Universitätsmedizin Mannheim, jetzt Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kayser, Sabine	vormals Universitätsklinikum Leipzig, aktuell Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lambert, Jean-Francois	GHOL-Nyon Hospital, CH1260 Nyon	Ja Abbvie, Gilead, Incyte, Janssen, Novartis, OrphaS-wiss, Sanofi, Takeda, Vifor	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Nachbaur, David	Medizinische Universität Innsbruck Innere Medizin Hämatologie und Onkologie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Platzbecker, Uwe	Universitätsklinikum Leipzig	Ja BMS, Abbvie, Curis	Nein	Nein	Ja BMS, Abbvie, Curis, Jazz, Gilead	Ja BMS, Curis, Jazz, Gilead	Nein	Nein
Schlenk, Richard F.	Universitätsklinikum Heidelberg	Ja Daiichi Sankyo, Pfizer, Astellas, and Novartis;	Nein	Nein	Ja AbbVie	Ja PharmaMar, AstraZeneca, Pfizer, Roche, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo;	Nein	Nein
Sperr, Wolfgang Reinhard	AKH Wien Klinik f. Innere Medizin I Abt.f. Hämatologie und Hämostaseologie	Nein	Nein	Nein	Ja AbbVie, BMS, Daiichi Sankyo, Jazz, Novartis, Pfizer, Thermo Fisher, Stem Line	Ja Pfizer	Nein	Nein
Thol, Felicitas	Medizinische Hochschule Hannover	Ja Ad Board: Celgene/BMS, Abbvie, Novartis, Jazz, Astellas, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Ja Studie: Celgene/BMS	Nein	Nein

Legende:

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

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

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

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

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

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

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

Untersuchung hat

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