

Diplomarbeit

Akute Leukämien und ihre Therapie

eingereicht von

Deniz Pekdemir

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i. R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Klagenfurt, am 12.5.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Klagenfurt, am 12.5.2025

Deniz Pekdemir eh

Zusammenfassung

Einleitung: Die akute lymphatische Leukämie (ALL) und die akute myeloische Leukämie (AML) sind maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems, die sich von ihren Vorläuferzellen unterscheiden und sich plötzlich entwickeln. Die Ursache ist nicht immer eindeutig, jedoch gibt es einige bekannte Risikofaktoren, und die Erkrankungen sind meist auf genetische Veränderungen zurückzuführen. Klinisch manifestieren sich die ALL und AML oft mit unspezifischen Allgemeinsymptomen. Die verfügbare Diagnostik dient im weiteren Verlauf der Therapieplanung, Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung. Forschungsfortschritte im Bereich der Genetik haben auch zu Entwicklungen bei den Therapieansätzen geführt. Maßgebliche Elemente der Therapie sind konventionelle Zytostatika und moderne zielgerichtete Therapien. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die ALL und die AML zu vermitteln und anschließend die Therapiegrundlagen und die pharmakologische Therapie bei erwachsenen Patient*innen zu erläutern.

Material und Methoden: Diese Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche, für die Datenbanken wie Pubmed, verschiedene Fachbücher, Leitlinien, wissenschaftliche Artikel und das Internet als Quelle herangezogen wurden.

Ergebnisse: Bedeutsame Phasen in der Therapie der ALL und AML sind die Induktion und die Konsolidierung, in denen viele klassische Zytostatika, wie Cytarabin, Daunorubicin, Vincristin oder Methotrexat je nach Therapieprotokoll und Status der Patient*innen zur Anwendung kommen. Patient*innen können aber auf die jeweilige Therapie nicht ansprechen oder ein Rezidiv erleiden. Hierfür kann die Therapie wiederholt werden, die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erfolgen oder neuere Therapiekonzepte wie zielgerichteten Therapien eingesetzt werden. Letztere richten sich gegen spezifische Targets wie Antigene oder Genmutationen und erfordern eine gezielte Diagnostik.

Diskussion: Während zielgerichtete Therapien in der Regel therapierefraktären und rezidierten Fällen vorbehalten sind, könnte die Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet großes Potenzial für die Zukunft bieten und die Prognose von Patient*innen mit akuten Leukämien weiter verbessern.

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia are malignant diseases of the hematopoietic system, which differ from their precursor cells and develop with a sudden onset. Their exact cause is not always clear, but there are some known risk factors, and the diseases usually underlie genetic changes. ALL and AML are often presented with unspecific general symptoms. The available Diagnostics are further used for treatment planning, risk stratification and assessment of prognosis. Research advances in the field of genetics have also led to developments within the therapeutic methods. Therapeutical key components are conventional cytostatic drugs and modern targeted therapies. The purpose of this thesis is to provide an overview of ALL and AML and then to further illustrate the basic principles of therapy and pharmacological therapy in adult patients.

Material and methods: This thesis is based on literature research, for which databases such as Pubmed, various specialized books, guidelines, scientific articles and the Internet were used as a source.

Results: Important phases in the treatment of ALL and AML are induction and consolidation, in which many cytostatic agents like Cytarabine, Daunorubicin, Vincristine or Methotrexate are administered depending on the treatment protocol and status of the patient. However, patients may not respond to the particular treatment or may relapse. In this case, available options are to repeat the therapy, to undergo hematopoietic stem cell transplantation, or the usage of novel treatment approaches such as targeted therapies. The latter are aimed at specific targets like antigens or gene mutations and also require targeted diagnostics.

Discussion: While targeted therapies are generally used for refractory and relapsed cases, further development and research in this area could offer great potential for the future and further improve the Prognosis for Patients with acute leukemias.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Akute lymphatische Leukämie.....	10
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	11
1.1.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Genetik.....	11
1.1.2.1 Risikofaktoren	11
1.1.2.2 Chromosomale und genetische Veränderungen	11
1.1.3 Klassifikation.....	13
1.1.4 Klinik	15
1.1.5 Diagnostik.....	16
1.1.5.1 Erstuntersuchung.....	16
1.1.5.2 Knochenmarkdiagnostik	16
1.1.5.3 Minimale Resterkrankung.....	17
1.1.6 Prognose.....	18
1.2 Akute myeloische Leukämie	19
1.2.1 Definition und Epidemiologie.....	19
1.2.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Genetik.....	19
1.2.2.1 Risikofaktoren	20
1.2.2.2 Häufige Genmutationen	20
1.2.2.3 Primäre und sekundäre AML	21
1.2.2.4 Therapieassoziierte AML.....	21
1.2.3 Klassifikation.....	21
1.2.4 Klinik	23
1.2.5 Diagnostik.....	23
1.2.5.1 Erstuntersuchung und Labor.....	23

1.2.5.2	Knochenmarksuntersuchungen	24
1.2.5.3	Bildgebung	25
1.2.5.4	Risikostratifizierung	25
1.2.6	Prognose.....	25
2	Material und Methoden.....	27
3	Ergebnisse	28
3.1	<i>Therapie der ALL.....</i>	28
3.1.1	Vorphase und Tumorlyse-Syndrom	28
3.1.2	Induktionstherapie und Komplette Remission	28
3.1.3	Konsolidierungstherapie	29
3.1.4	Erhaltungstherapie	30
3.1.5	Rezidiv	30
3.1.6	Weitere Maßnahmen	30
3.1.6.1	Hämatopoetische Stammzelltherapie	30
3.1.6.2	Supportivtherapie	31
3.1.6.3	ZNS-Prophylaxe.....	31
3.1.7	Therapiealgorithmus der ALL	31
3.1.8	Pharmakotherapie der ALL.....	32
3.1.8.1	Konventionelle Zytostatika	32
3.1.8.1.1	Methotrexat	33
3.1.8.1.2	Vincristin	34
3.1.8.1.3	Cyclophosphamid.....	36
3.1.8.1.4	Mercaptopurin	37
3.1.8.1.5	Daunorubicin.....	38
3.1.8.1.6	Dexamethason	39
3.1.8.1.7	Cytarabin	41
3.1.8.1.8	Asparaginase	42
3.1.8.2	Zielgerichtete Therapien	43
3.1.8.2.1	Imatinib und die Philadelphia-Chromosom-positive ALL	44
3.1.8.2.2	Inotuzumab Ozogamicin	46
3.1.8.2.3	Blinatumomab.....	47
3.1.8.2.4	CAR-T-Zell-Therapie – Tisagenlecleucel	48
3.2	<i>Therapie der AML.....</i>	49
3.2.1	Induktionstherapie	50
3.2.1.1	Standardtherapie	50
3.2.2	Konsolidierungstherapie	51

3.2.3	Erhaltungstherapie	51
3.2.4	Rezidiv	52
3.2.4.1	Salvage-Therapie.....	52
3.2.5	Weitere Maßnahmen	52
3.2.5.1	Hämatopoetische Stammzelltherapie	52
3.2.5.2	Supportivtherapie.....	53
3.2.6	Therapiealgorithmus der AML.....	53
3.2.7	Pharmakotherapie der AML	55
3.2.7.1	Zytostatika	55
3.2.7.1.1	Daunorubicin.....	55
3.2.7.1.2	Mitoxantron	55
3.2.7.1.3	Cytarabin	56
3.2.7.1.4	CPX-351.....	57
3.2.7.1.5	Azacitidin.....	59
3.2.7.2	Zielgerichtete Therapien der AML	60
3.2.7.2.1	Ivosidenib	61
3.2.7.2.2	Venetoclax.....	62
3.2.7.2.3	Midostaurin.....	64
3.2.7.2.4	Gilteritinib	65
3.2.7.2.5	Gemtuzumab Ozogamicin	66
4	Diskussion.....	68
	Literaturverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

2-HG	2-Hydroxyglutarat
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP-1	Aktivierungsprotein 1
AWK	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
BCL2	B-Zell-Lymphom-2
CML	Chronisch myeloischen Leukämie
CR	Komplette Remission
CYP	Cytochrom-P450
DSS	Differenzierungssyndrom
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European Leukemia Net
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	Intravenös
INO	Inotuzumab Ozogamicin
ITD	Interne Tandemduplikation
KOF	Körperoberfläche
LJ	Lebensjahr
MRD	Minimale Resterkrankung
NAGCD	N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid
NF-κB	nukleärer Faktor κB
NGS	Next Generation Sequencing
p.o.	Peroral
PhC	Philadelphia-Chromosom
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
R/R	Rezidiert oder refraktär
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
s.c.	Subcutan

TKD	Tyrosinkinasedomäne
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TLS	Tumorlyse-Syndrom
Tmax	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
VOD	Venöse okklusive Leberkrankheit
WHO	World Health Organization
ZFS	Zytokinfreisetzung-Syndrom
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus ALL bei Erwachsenen(43).....	32
Abbildung 2: Therapiealgorithmus der AML bei fitten Patient*innen(98).....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle: 1 Chromosomenaberrationen bei ALL, in Anlehnung an (4).....	13
Tabelle: 2 WHO-Klassifikation der ALL (2016), in Anlehnung an (6).....	14
Tabelle: 3 Klassifikation der ALL in den GMALL-Studien, in Anlehnung an (6).....	15
Tabelle: 4 WHO-Klassifikation (2016), in Anlehnung an (4)	22

1 Einleitung

Akute Leukämien sind durch abnorme Differenzierung und Wachstum von bösartig veränderten hämatopoetischen Stammzellen gekennzeichnet. Diese Zellen häufen sich innerhalb des Knochenmarks an und führen zur Hemmung des Wachstums und der Differenzierung von normalen Blutzellen. Die entstehenden Symptome ergeben sich aus den unterschiedlichen Ausmaßen der Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie oder von Gewebeinfiltrationen.(1)

Diese Erkrankungen entstehen aus einer Reihe von Mutationsvorgängen während der Hämatopoese. Die pluripotenten Zellen im Knochenmark vermehren sich zu zwei großen Zellreihen. Diese sind die myeloische Zellreihe, zu denen Granulozyten, Erythrozyten, Megakaryozyten und Monozyten zählen, und die lymphatische Zellreihe, zu denen die B- und T-Lymphozyten gehören. Die AML und ALL entstehen letztlich durch zahlreiche Genmutationen, die sowohl eine unkontrollierte Vermehrung als auch eine abnorme Reifung begünstigen. Mutationen können in jedem Stadium der Zellreifung zu Entartungen führen, was Leukämien zu sehr heterogenen Erkrankungen macht.(2)

Die nächsten Kapitel handeln über die Definition, Epidemiologie, Ursachen, Risikofaktoren, Genetik, Klassifikation, Klinik, Diagnostik und Prognose der ALL und AML. Anschließend werden die therapeutischen Grundlagen und die Pharmakotherapie dieser Erkrankungen thematisiert.

1.1 Akute lymphatische Leukämie

In der pädiatrischen Onkologie wurden mit Heilungsraten von über 80 % große Erfolge erzielt. Zurückzuführen ist dies auf die Optimierung des Therapieschemas und den Dosierungen derselben Chemotherapeutika, die in den letzten Jahrzehnten im Einsatz waren. Bei der ALL im Erwachsenenalter, deren Heilungsrate auf 20–40 % geschätzt wird, konnten mit ähnlichen Strategien nicht die gleichen Erfolge erzielt werden. Zusätzlich weisen Erwachsene zum Diagnosezeitpunkt ungünstigere Risikofaktoren auf, die sie anfälliger für Chemotherapie-Resistenzen und Rezidive nach initialer kompletter Remission (CR) macht.(3)

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die ALL ist eine neoplastische Erkrankung der lymphatischen Zellreihe, welche die B- oder T-Zell-Reihe betreffen kann. Sie ist durch eine Umwandlung, Differenzierungsstörung und klonale Expansion lymphatischer Vorläuferzellen gekennzeichnet. Typischerweise kommt es zur Verdrängung der normalen Blutbildung und ein Übergehen der Leukämiezellen in das periphere Blut. (4-6)

Die ALL macht 80 % aller akuten Leukämien im Kindesalter und 20 % im Erwachsenenalter aus. Die Inzidenz bei Kindern beträgt 5,3/100 000 pro Jahr und bei erwachsenen Patient*innen 1,1/100 000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 4 Jahren und der zweite Häufigkeitsgipfel bei über 80 Jahren.(4)

1.1.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Genetik

Die Entstehung und das Voranschreiten der ALL werden durch sukzessive Mutationen verursacht, die zelluläre Funktionen verändern. Dazu gehören die gesteigerte Selbsterneuerungsfähigkeit, Blockade der Differenzierung, erhöhte Apoptoseresistenz und der Kontrollverlust über die normale Proliferation.(5)

1.1.2.1 Risikofaktoren

Die Ätiologie ist unbekannt, jedoch existiert eine Reihe von Risikofaktoren, die mit einer erhöhten ALL-Inzidenz assoziiert sind. Dies sind zum einen genetische Erkrankungen wie das Down-Syndrom, die Neurofibromatose, die Fanconi-Anämie, die Ataxia teleangiectatica oder das Bloom-Syndrom. Zum anderen existieren Risikofaktoren wie ionisierende Strahlung, Zytostatika oder Umweltkarzinogene wie Benzol, die in weiterer Folge zu Knochenmarksschäden führen. Nierentransplantierte Patient*innen die eine medikamentöse Immunsuppression erhalten, sind auch einem erhöhten Risiko ausgesetzt.(4,6) Trotz verschiedener Auslöser ist die Hauptursache für die Entstehung der meisten Leukämien die Anhäufung von Genmutationen im Laufe des Lebens.(7)

1.1.2.2 Chromosomale und genetische Veränderungen

Die meisten ALL-Patient*innen weisen erworbene Genveränderungen auf, die zur Proliferationssteigerung, zum längeren Überleben und/oder der Differenzierungsstörung der lymphatischen hämatopoetischen Vorläuferzellen

führen.(8) Fast alle ALL-Patient*innen können entsprechend ihrer spezifischen Genveränderung klassifiziert werden. Umfassende Analysen genetischer Faktoren der akuten Leukämien ermöglichten ein besseres Verständnis der Leukämogenese und Prognoseeinschätzung, und trugen zur Entwicklung zielgerichteter Therapien bei. Unklar bleibt, wie diese Veränderungen zusammenwirken, um schließlich die Transformation in eine Leukämie zu bewirken.(9)

Etwa 80 % aller Fälle weisen eine rekurrente zytogenetische Aberration oder molekulare Läsion auf.(5) Diese Veränderungen charakterisieren die ALL-Subtypen und geben häufig prognostische Informationen, die sich auf die Risikostratifizierung und weitere Therapieentscheidungen auswirken können.(10) Chromosomenaberrationen können numerisch oder strukturell sein, und viele ALL-Karyotypen weisen Veränderungen in beiden Bereichen auf.(11) Translokationen sind die häufigsten strukturellen Aberrationen, gefolgt von Inversionen, Deletionen, Punktmutationen und Amplifikationen. Das so genannte Philadelphia-Chromosom (PhC) stellt ein Beispiel für eine Translokation zwischen Chromosom 9 und 22, $t(9;22)(q34;q11)$ dar und ist typisch bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML). Sie ist auch eine signifikante Aberration bei der ALL und wird im Kapitel 3.1.8.2.1 samt Therapieansatz behandelt.(11)

Es ist schon länger bekannt, dass die ALL durch größere numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen charakterisiert ist. Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass diese Veränderungen allein für die Entstehung einer Leukämie nicht ausreichen, sondern dass ein Zusammenwirken weiterer Veränderungen erforderlich ist.(5,12)

Tabelle 1 zeigt die prozentuale Häufigkeit von Chromosomenaberrationen der ALL bei den verschiedenen Phänotypen und die entsprechenden molekularen Veränderungen. $t(9;22)(q34;q11)$ kommt im Erwachsenenalter mehr als sechs Mal häufiger vor, als unter dem 18. Lebensjahr (LJ).

Chromosomale Aberration	Molekulare Veränderung	Häufigkeit %	
		<18 LJ	≥18 LJ
B-Zell-Phänotyp • t(8;14)(q24;q32) • t(8;22)(q24;q11) • t(2;8)(p11;q24)	c-MYC-Dysregulation	2	5
Prä-B-Phänotyp • t(9;22)(q34;q11) • (1;19)(q23;p13) • t(12;21)(p12;q22) • Hyperdiploidie • Hypodiploidie	BCR-ABL E2A-PBX1 TEL-AML1 (>50 Chromosomen) (<45 Chromosomen)	4 4 25 30 1	25–30 5 3 9 4
Pro-B-Phänotyp • t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4	4	5
T-Zell-Phänotyp • t(11;14)(p15;q11) • t(10;14)(q24;q11) • t(7;19)(q35;p13)	TCRα/δ-TTG1 TCRα/δ-HOX11 TCRβ LYL1	4 1 3	6 3 2
„Random“-Translokationen		28	41

Tabelle: 1 Chromosomenaberrationen bei ALL, in Anlehnung an (4)

1.1.3 Klassifikation

Die World Health Organisation (WHO)-Klassifikation der ALL von 2016 unterteilt diese Erkrankung in B- und T-Zell-ALL, welche rein morphologisch nicht voneinander zu unterscheiden sind. Die B-Zell-ALL kommt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern häufiger vor als die T-Zell-ALL, und wird anhand von rekurrenten genetischen Anomalien weiter unterteilt.(7) Tabelle 2 zeigt die WHO-Klassifikation der ALL von 2016. Sie berücksichtigt die Zellmorphologie, den Immunphänotyp und die Genetik. Erst ab einem Knochenmarkbefall von ≥25 % spricht man von einer Leukämie, darunter von einem lymphoblastischen Lymphom.(6,13)

<p>B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit spezifischen genetischen Veränderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 • B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit t(v;11q23.3); KMT2A rearranged • B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 • B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit Hyperdiploidie • B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit Hypodiploidie • B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit t(5;14) (q31.1;q32.3); IL3-IGH • B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1 • Provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom, BCR-ABL1-like • Provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom mit iAMP21
<p>Nicht anderweitig klassifizierbare B-lymphoblastische Leukämie / Lymphom</p>
<p>T-lymphoblastische Leukämie / Lymphom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Provisorische Entität: Frühe T-Zell Vorläufer lymphoblastische Leukämie • Provisorische Entität: NK-Zell lymphoblastische Leukämie / Lymphom

Tabelle: 2 WHO-Klassifikation der ALL (2016), in Anlehnung an (6)

Tabelle 3 zeigt die für den klinischen Alltag relevante Immunologische Klassifikation, deren Einteilung hauptsächlich auf dem Immunphänotyp der Blasten basiert. Sie erfordert die Durchflusszytometrie zur Bestimmung der Antigene, die auf der Zelloberfläche von Lymphozyten vorkommen. Etwa drei viertel der ALL-Fälle im Erwachsenenalter sind Leukämien der lymphatischen B-Zell-Linie, der Rest ist der T-Zell-Linie zuzuordnen.(6,10,14)

Daneben gibt es noch eine Einteilung nach der Morphologie, die heute kaum noch von Bedeutung ist.(6)

Subtyp	Marker	Häufigkeit (%)
B-Linien-ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ ¹ , CD79a+ ¹ , CD22+ ¹	76
• Pro-B-ALL	CD10–, keine zusätzlichen Differenzierungsmarker	11
• Common ALL	CD10+	49
• Prä-B-ALL	CD10+/-, zytoplasmatisches IgM+	12
• Reife B-ALL	CD10+/-, oberflächliches IgM+	4
T-Linien-ALL	TdT+, zytoplasmatisches CD3+, CD7+	24
• Early T-ALL	CD2–, oberflächliches CD3–, CD1a–	6
• Thymische T-ALL	oberflächliches CD3+/-, CD1a+	12
• Reife T-ALL	oberflächliches CD3+, CD1a–	6
¹ Mind. 2 von 3 müssen positiv sein.		

Tabelle: 3 Klassifikation der ALL in den GMALL-Studien, in Anlehnung an (6)

1.1.4 Klinik

Die Verdrängung der Hämatopoese durch die Vermehrung der Blastenpopulation im Knochenmark führt zur Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Dadurch treten in weiterer Folge Symptome wie Abgeschlagenheit, Blässe, Fieber bei Infektionen, Sepsis, Hämatome oder Petechien auf.(4,6) Die Symptome können schleichend oder akut auftreten. Sie geben im Allgemeinen das Ausmaß des Knochenmarkversagens und der Ausbreitung außerhalb des Knochenmarks wieder.(5)

In der Regel ist das klinische Bild der ALL unspezifisch und kann Symptome wie Lethargie, Schwindel, Infektionen, Atemnot, leichte Hämatome oder Blutungen, aber auch konstitutionelle Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust umfassen. Bei der körperlichen Untersuchung lassen sich bei etwa 20 % der Patient*innen eine Lymphadenopathie, Splenomegalie und/oder Hepatomegalie feststellen.(10) Dyspnoe kann als Folge einer hilären Lymphadenopathie durch die zunehmende Größe des Mediastinums auftreten. Auch Knochenschmerzen können Teil der Symptome sein.(7)

Die ALL befällt häufig auch das zentrale Nervensystem (ZNS), was wiederum eine spezifische Behandlung erforderlich macht. Das ZNS kann ein Reservoir für die

ALL darstellen und zu einem Rezidiv der Erkrankung führen, das sich durch Krampfanfälle oder Kopfschmerzen manifestieren kann.(7)

Im Rahmen einer stark erhöhten Anzahl weißer Blutkörperchen kann es zu einer Leukostase kommen, bei der die Leukozytenzahl häufig über 100 000/ μ l liegt. Die Leukostase kann Symptome wie, Hypoxie, Netzhautblutungen, diffuse Lungenverschattungen, Gefäßverschlüsse oder auch neurologische Symptome hervorrufen.(6)

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Erstuntersuchung

Viele Leukämien zeigen anfangs keine offensichtlichen Symptome und werden zufällig während einer Routineuntersuchung oder Blutabnahme entdeckt. Die Diagnostik beginnt oft damit, dass sich Patient*innen mit unspezifischen Symptomen, als Folge der Panzytopenie, präsentieren. Liegt der Verdacht auf eine ALL vor, so muss rasch gehandelt werden.(7)

Die Erstuntersuchung sollte eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen und gegebenenfalls bildgebende Verfahren beinhalten. Zu den Laboruntersuchungen zählen Blutbild samt Thrombozyten und Differenzialblutbild, Blutchemie-Profil und Tests für das Vorliegen einer disseminierten intravaskulären Gerinnung und einem Tumorlyse-Syndrom (TLS).(10)

1.1.5.2 Knochenmarkdiagnostik

Im Rahmen der Diagnosestellung werden Knochenmarkspunktionen und -biopsien entnommen, und gemeinsam mit den peripheren Blutproben untersucht.(15) Die Durchflusszytometrie, Immunphänotypisierung, zytogenetische- und morphologische Untersuchungen dienen zur Bestätigung der Diagnose und sind auch für die Risikostratifizierung wichtig.(16) Weiters kann bestimmt werden, ob die ALL von B- oder T-Zell-Lymphozyten abstammt.(15) Bei einem Blastenanteil von mehr als 25 % im Knochenmark, spricht man von einer ALL.(4)

Zytogenetik

Bis zu 85 % der Patient*innen weisen zytogenetische Aberrationen auf.(6) Die konventionelle zytogenetische Analyse zeigt alle mikroskopisch erkennbaren Chromosomenaberrationen, unabhängig davon, ob sie numerisch oder strukturell sind. Methoden wie die Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung (FISH) oder die reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (engl.: reverse transcription polymerase chain reaction) (RT-PCR) sind besonders wertvoll, wenn für die konventionelle zytogenetische Analyse keine analysierbaren Metaphasezellen oder nur wenige Zellen von unzureichender Qualität zur Verfügung stehen. Diese Techniken sind zum Nachweis oder zur Bestätigung von rekurrenten Aberrationen wie das PhC unverzichtbar.(8)

Next generation sequencing

Neuere Erkenntnisse des Next Generation Sequencing (NGS) haben die Sequenzierung des gesamten Genoms und des Exoms möglich gemacht. Dies brachte umfangreiche Informationen zu Genmutationen, die mit der Entstehung der ALL und den Resistenz-Mechanismen assoziiert sind. Dadurch wurden mehrere genetische Veränderungen identifiziert, die an der Pathogenese der ALL beteiligt sind. Dazu zählen Gene für die lymphatische Differenzierung (PAX5, IKZF1, EBF1 und LEF1), die Zellzyklusregulation (CDKN2A, CDKN2B, RB1 und TP53), die Proliferation und das Zellüberleben (KRAS, NRAS, JAK2, FLT3 und CRLF2), das lymphoide Signaling (BTLA und CD200 TOX), die Regulation der Transkription (TAL1, RUNX1, HEB, GATA3 und E2A) und die Koaktivierung (TBL1XR1 und ERG) sowie die Regulation der Chromatinstruktur und die epigenetische Regulation (CTCF und CREBBP).(17)

Liquordiagnostik

Zur Feststellung einer ZNS-Beteiligung, ist eine Lumbalpunktion mit Liquordiagnostik zum Diagnosezeitpunkt üblich.(16)

1.1.5.3 Minimale Resterkrankung

Unter minimaler Resterkrankung (engl.: Minimal residual disease) (MRD) versteht man das Vorhandensein von Leukämiezellen im Knochenmark und seltener im peripheren Blutkreislauf nach der Therapie. MRD-Zellen können als Reste

ursprünglicher ALL-Zellen (die prätherapeutisch vorhanden waren) oder als transformierte Zellen einer sekundären ALL charakterisiert werden. Zellen einer sekundären ALL unterscheiden sich von den prätherapeutischen ALL-Zellen.(18)

Hauptzweck der MRD-Bestimmung ist die Beurteilung des Therapieansprechens und des Rezidivrisikos der Leukämie. Die MRD-Werte ermöglichen auch eine Modifikation der Dauer und der Intensität der Chemotherapie und die Erstellung von Risikoprofilen für die Patient*innen. Die Prognose für ein Rezidiv wird durch die Messung der MRD-Werte in Knochenmarkproben von Patient*innen zu verschiedenen Zeitpunkten während und nach einer Chemotherapie bestimmt. Zelluläre MRD-Werte haben eine allgemeine prognostische Aussagekraft bei einem Grenzwert von 0,01 % MRD-Zellen. Dies entspricht einer MRD-Zelle pro 10 000 Zellen aller mononukleären Zellen des Knochenmarks in einer Probe. Der prognostische Grenzwert von 0,01 % basiert auf immunhistochemischen Nachweisgrenzen von spezifischen Durchflusszytometern. Die klinische Relevanz dieses Grenzwertes besteht darin, dass Patient*innen mit zellulären MRD-Werten $\geq 0,01$ % in einer Knochenmarkprobe zu einem bestimmten Therapiezeitpunkt ein signifikant höheres Rezidivrisiko haben, als mit MRD-Werten $< 0,01$ %. Die Daten deuten auch darauf hin, dass ein höherer MRD-Wert am Ende der Induktionsphase der Chemotherapie, ein höheres Rezidivrisiko und eine geringere Überlebensrate mit sich bringen. Auch für den posttherapeutischen Verlauf sind die MRD-Werte ein wichtiger Prognosefaktor für die Risikobestimmung und weitere Therapieentscheidungen.(18)

1.1.6 Prognose

Die Mortalität durch die Induktionstherapie bei Erwachsenen liegt bei 2–11 %. Bei älteren Patient*innen kann sie bis zu 30 % betragen. Eine Hauptursache für die Sterblichkeit sind Infektionen. Zusätzlich werden Chemotherapien von älteren Patient*innen oft schlecht toleriert, weshalb eine Dosisreduktion nötig wird. Die Reduktion der Therapieintensität wiederum ist ein weiterer Grund für die schlechten Outcomes bei älteren Erkrankten.(5)

Mit den derzeitigen Behandlungs-Schemas können etwa 20–40 % der ALL-Patient*innen im Erwachsenenalter geheilt werden. Zu prognostisch günstigen Merkmalen gehören ein Alter unter 30 Jahren, Leukozyten $< 30 \times 10^9/L$, eine CR innerhalb von vier Wochen und günstige zytogenetische Befunde. Translokationen

wie t(9;22), t(4;11), ein Alter >60 Jahre, das Vorhandensein von Vorläufer-B-Zellen, Leukozyten $>100 \times 10^9/L$ und das Ausbleiben einer Remission innerhalb von vier Wochen sind prognostisch ungünstige Faktoren. Die Prognose hängt auch vom Immunphänotyp, der Chromosomenzahl, der MRD nach der Behandlung und dem Vorliegen von rekurrenten genetischen Aberrationen ab.(7)

1.2 Akute myeloische Leukämie

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die AML ist eine maligne Erkrankung, die durch abnormes Wachstum und Differenzierung der hämatopoetischen Stammzellen gekennzeichnet ist. Sie führt zur Anhäufung von unreifen Vorläuferzellen – den Myeloblasten – im Knochenmark und im peripheren Blut. Die Vermehrung der unreifen myeloischen Zellen erfolgt auf Kosten der gewöhnlich produzierten roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen.(19) Die Diagnose einer AML kann laut WHO-Klassifikation ab einem Myeloblastenanteil von $\geq 20\%$ im Knochenmark oder peripheren Blut gestellt werden.(20)

Mit einem Anteil von etwa 80 % aller diagnostizierten akuten Leukämien, ist die AML die häufigste Form der akuten Leukämien im Erwachsenenalter. Sie ist mit einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Gesamtinzidenz beträgt 3,4/100 000 Einwohner. Im Alter von 30 Jahren beträgt die Inzidenz etwa 1,2/100 000 Einwohner und im Alter von 80 Jahren bereits mehr als 20/100 000 Einwohner. In den letzten Jahren konnte man einen Anstieg der Inzidenz beobachten. Die AML präsentiert etwa 1–2 % aller Malignome.(4,21)

1.2.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Genetik

Ein Auslöser für die Erkrankung kann nur selten gefunden werden. Zu den Ursachen zählen z. B. Chemotherapien oder die Exposition gegenüber bestimmten chemischen Substanzen. Genetische Veränderungen wie Chromosomenaberrationen oder Mutationen einzelner Gene, ohne bekannten Auslöser sind jedoch für die meisten Fälle verantwortlich.(22)

Schwerwiegende Veränderungen in Genen, die für die normale Differenzierung und Proliferation der Hämatopoese verantwortlich sind, führen zu Proliferations- und Differenzierungsstörungen des leukämischen Zellklons. Die klonale leukämische Population wächst letztlich ungehemmt weiter und verdrängt die normale Hämatopoese – was eine Panzytopenie zur Folge hat. Es kommt zur Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie und Lymphozytopenie.(23)

1.2.2.1 Risikofaktoren

Auch prädisponierende Risikofaktoren lassen sich in den meisten AML-Fällen nicht finden. Das Erkrankungsrisiko ist jedoch bei Exposition gegenüber DNA-schädigenden Substanzen wie Benzol, Zigarettenrauch, zytotoxischen Chemotherapeutika oder ionisierender Strahlung mäßig erhöht.(19) Eine erhöhte Inzidenz von AML-Fällen war auch bei Überlebenden der Atombombe in Japan fünf bis sieben Jahre nach dem Ereignis zu beobachten. Nicht zuletzt gelten auch Herbizide, Pestizide und Färbemittel als begünstigende Risikofaktoren.(24)

Eine erhöhte Inzidenz der AML kann auch bei Erkrankungen wie dem Bloom-Syndrom, Kostmann-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Teleangiektasie-Ataxie-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Patau-Syndrom (Trisomie 13) oder der Trisomie 21 und Fanconi-Anämie beobachtet werden.(24)

1.2.2.2 Häufige Genmutationen

Die AML ist durch zahlreiche erworbene somatische Mutationen, einer Krankheitsentwicklung im Laufe der Zeit und einer komplexen klonalen Architektur gekennzeichnet. Es wurde eine Reihe von Genen identifiziert, die regelmäßig mutiert sind – darunter auch jene, die bei der Leukämogenese mitwirken. Diese Genmutationen können in mehrere funktionelle Gruppen eingeteilt werden. Unter den Genen für Signalwegen finden sich Mutationen in den Kinasen (FLT3), Phosphatasen (PTPN11) oder der RAS-Familie (KRAS oder NRAS). Gene für myeloische Transkriptionsfaktoren (RUNX1 oder CEBPA), Chromatin-Modifikationen (ASXL1) oder Gene, die mit DNA-Methylierung assoziiert sind (IDH1 und IDH2), können ebenfalls betroffen sein. Mutationen können auch unter den Tumorsuppressor-Genen (TP53, PHF6 oder WT1) auftreten. In der Gruppe der Spliceosom-Komplex-Gene (SRSF2 und SF3B1 u.a.) und Kohesin-Komplex-Gene (STAG2 und RAD21) können ebenfalls Mutationen vorkommen. Schließlich kann

noch das Nucleophosmin-Gen (NPM1) mutiert sein. Gene wie IDH1 oder IDH2 sind früher von Mutationen im Ursprungsklon betroffen, während FLT3 erst später in der Leukämogenese betroffen ist. Jene Mutationen können auch nach der Therapie persistieren und während der hämatologischen Remission zur klonalen Expansion und damit zum Rezidiv führen.(4,25)

1.2.2.3 Primäre und sekundäre AML

Weiters kann man zwischen primärer und sekundärer AML unterscheiden. Die primäre AML tritt eigenständig auf, ohne vorhergehende Knochenmarks- oder Tumorerkrankung. Entsteht die AML z. B. als Folge eines myelodysplastischen Syndroms oder einer früheren Chemo- oder Strahlentherapie, so spricht man von einer sekundären Leukämie, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.(26) Eine sekundäre Leukämie kann auch als Folge von Erkrankungen wie der Polycythaemia vera, CML, primären Thrombozytose oder paroxysmalen nächtliche Hämoglobinurie verursacht werden.(24) Die meisten AML-Fälle treten jedoch de-novo bei gesunden Individuen auf.(27)

1.2.2.4 Therapieassoziierte AML

Die therapieassoziierte AML ist eine sekundäre AML, die durch ionisierende Strahlung und/oder zytotoxischen Chemotherapeutika verursacht wird. Zu letzteren gehören insbesondere Alkylanzien wie Chlorambucil, Cyclophosphamid oder Melphalan. Ebenfalls dazu zählen Topoisomerase-II-Inhibitoren wie Etoposid, Mitoxantron, Anthrazykline und Purin-Analoga – insbesondere in Kombination mit Alkylanzien.(19)

1.2.3 Klassifikation

Die Einteilung der AML erfolgt anhand der WHO-Klassifikation, siehe Tabelle 4. Diese Klassifikation zu den myeloiden Neoplasien, enthält molekulare, zytogenetische und klinische Merkmale, welche die Vielfalt der Erkrankung und das Ansprechen auf die Therapie besser ersichtlich macht. Die WHO unterscheidet in ihren Richtlinien von 2016 sechs Gruppen der AML.(22)

Die erste Entität – AML mit rekurrenten genetischen Anomalien – betrifft rund 20–30 % der AML-Patient*innen und umfasst Genmutationen, aber auch balancierte Translokationen und Inversionen. Die AML mit myelodysplasie-assoziierten

Veränderungen geht üblicherweise mit einer schlechten Prognose und einer niedrigeren CR-Rate einher. Zu den therapiebedingten myeloischen Neoplasien zählen bestimmte Erkrankungen, die als Komplikation einer zytotoxischen Therapie und/oder Strahlentherapie von einer früheren neoplastischen oder nicht-neoplastischen Erkrankung aufgetreten sind. Fälle, die keiner der oben genannten Kategorien zugeordnet werden können, werden als „AML nicht weiter spezifiziert“ klassifiziert.(28)

1. AML mit rekurrenten genetischen Anomalien
AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
AML mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
Akute Promyelozytenleukämie (APL) mit PML-RARA
AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
AML mit t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
AML mit BCR-ABL1 (vorläufige Entität)
AML mit mutiertem NPM1
AML mit biallelisch mutiertem CEBPA
AML mit mutiertem RUNX1 (vorläufige Entität)
2. AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
3. Therapiebedingte myeloische Neoplasien
4. Akute myeloische Leukämien (nicht weiter spezifiziert)
AML mit minimaler Differenzierung
AML ohne Ausreifung
AML mit Ausreifung
Akute myelomonozytäre Leukämie
Akute Monoblasten-/Monozytenleukämie
Pure erythroide Leukämie
Akute Megakaryoblastenleukämie
Akute Basophilenleukämie
Akute Panmyelose mit Myelofibrose
5. Myelosarkom
6. Myeloische Proliferation bei Trisomie 21
Transiente abnorme Myelopoese
Myeloische Leukämie bei Trisomie 21

Tabelle: 4 WHO-Klassifikation (2016), in Anlehnung an (4)

1.2.4 Klinik

Die Symptome der AML treten in der Regel rasch auf und führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen bis Monate zum Tod.(19) Die häufigsten klinischen Manifestationen entstehen aus der großen Anzahl schlecht differenzierter, maligner myeloischer Zellen im Knochenmark, im peripheren Blut und seltener in anderen Organen.(27) Die meisten Patient*innen präsentieren sich mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Fieber, Fatigue oder Nachtschweißigkeit.(19,29) Abgeschlagenheit, Blutungen, Hämatome, Fieber und Infektionen deuten auf das Knochenmarkversagen hin, und sind häufig bei der AML zu finden.(24) Geschwollene Lymphknoten oder eine Hepatosplenomegalie können ebenfalls auftreten.(19)

Rund 10 % der Patient*innen weisen eine Leukozytenzahl über $100 \times 10^9/L$ auf und haben ein erhöhtes Risiko ein TLS, eine Leukostase oder eine ZNS-Beteiligung zu entwickeln. Die Leukostase kann sich durch Dyspnoe, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Hirnnervenlähmungen oder Veränderungen des Bewusstseinszustands manifestieren. Die Leukostase und das TLS sind hämatologische Notfälle, die eine rasche Erkennung und Intervention erfordern.(24)

Die meisten Erkrankten, und vorwiegend ältere Patient*innen, versterben an den Komplikationen von Blutungen oder Infektionen.(30)

1.2.5 Diagnostik

1.2.5.1 Erstuntersuchung und Labor

Im Rahmen der Anamnese werden die Symptome, Symptombdauer und Risikofaktoren, die für eine AML sprechen, ermittelt. Bei der körperlichen Untersuchung werden Augen, Haut, Schleimhäute, Abdomen, Lymphknoten, Milz und Nervensystem untersucht. Zudem wird überprüft, ob es Hinweise auf Blutungen oder Infektionen gibt.(4,31)

Zum Basislabor der AML-Diagnostik gehören Blutbild, Differentialblutbild, periphere Ausstriche, Serumchemie, Gerinnung und die Bestimmung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelharn.(23) Das Blutbild zeigt häufig eine Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie sowie eine Leukozytose.(6,19) Im

Differentialblutbild sind Blasten nachweisbar. Eine HLA-Typisierung sollte auch für eine etwaige spätere HSZT durchgeführt werden.(6)

1.2.5.2 Knochenmarksuntersuchungen

Eine Knochenmarkaspiration gehört bei AML-Verdacht zur Routinediagnostik. Die optionale Knochenmarkbiopsie, sollte durchgeführt werden, wenn bei der Punktion kein Aspirat gewonnen werden kann. Die Blut- und Knochenmarkausstriche werden anschließend gefärbt und morphologisch untersucht. Zur Diagnosestellung der AML, muss die Blastenanzahl im Knochenmark oder im peripheren Blut $\geq 20\%$ betragen.(32)

Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung dient zur Bestimmung der Linienzugehörigkeit der Leukämiezellen zur B- und T- lymphatischen- oder myeloischen Zellreihe. Mit Hilfe der Mehrfarben-Durchflusszytometrie kann darüber hinaus die MRD (Kapitel 1.1.5.3) erfasst werden. Nicht zuletzt wird die Klassifikation und die Prognoseabschätzung ermöglicht. Auch bei der Therapieplanung spielt die Immunphänotypisierung eine entscheidende Rolle. HLA DR, CD3, CD19, CD33 oder CD34 sind einige Antigene, die im Rahmen der Immunphänotypisierung untersucht werden.(6,33)

Im Allgemeinen besteht kein Konsens über den Standardgrenzwert, ab dem eine akute Leukämie als positiv für einen Marker gilt. Für die meisten Marker ist es üblich, dass mindestens 20 % der Leukämiezellen den Marker exprimieren. Andere Marker haben einen niedrigeren Grenzwert. Die Durchflusszytometrie ist kein Ersatz für die morphologische Beurteilung.(32)

Zytogenetik

Die konventionelle zytogenetische Analyse ist bei Verdacht auf akute Leukämien stets obligat. Annähernd die Hälfte der erwachsenen Patient*innen mit AML weisen Chromosomenaberrationen auf.(32) Die Kenntnis vom Karyotyp liefert prognostische Informationen und ist wegweisend für die Therapie. Als Alternative zur konventionellen Zytogenetik steht die FISH und bei komplexeren Karyotypen das Multicolor Spectral Karyotyping zur Verfügung.(6)

Molekulargenetik

Die molekulare Diagnostik erfolgt mittels RT-PCR und kommt bei der Erstdiagnose und zur Bestimmung der MRD im Rahmen der Verlaufskontrolle bei bestimmten genetischen Rearrangements zum Einsatz.(6) Die Diagnostik sollte ein Screening von Mutationen in den Genen NPM1, CEBPA, RUNX1 sowie FLT3 beinhalten. Mutationen von TP53 und ASXL1 sind ebenfalls relevant, da sie stets mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Veränderungen in den Genen IDH1, IDH2 und KMT2A können die Grundlage für zielgerichtete Therapien darstellen.(34)

1.2.5.3 Bildgebung

Relevante bildgebende Verfahren für die AML sind die Computertomographie des Thorax, die Sonographie des Abdomens und das Elektrokardiogramm (EKG).(4)

1.2.5.4 Risikostratifizierung

Nach Durchführung der Diagnostik erfolgt zur Einschätzung der Prognose die Einteilung in eine günstige, intermediäre oder ungünstige Risikogruppe (nach der European Leukemia Net (ELN)-Klassifikation). Diese Einteilung basiert auf dem Vorliegen bestimmter zytogenetischer und molekularer Aberrationen, um weiters das Ansprechen auf die Induktionstherapie und das Rezidivrisiko abschätzen zu können.(35)

1.2.6 Prognose

Die Prognose der AML hängt von den zytogenetischen und molekularen Eigenschaften des Individuums ab. Eine AML mit günstigem Risikoprofil kann z. B. beim Nachweis von Translokationen wie t(8;21) oder t(15;17) vorliegen. Die t(6;9)(p23.3;q34.1)-Translokation oder die Mutationen von ASXL1 und U2AF1 würden dagegen ein höheres Risiko und eine ungünstigere Prognose darstellen.(36) Die vorliegende AML-Genetik des Erkrankten ist einer der bedeutsamsten Prognosefaktoren.(37) Ein höheres Alter, eine Leukozytenzahl von mehr als 100 000/µl bei Erstdiagnose, eine sekundäre oder therapieassoziierte AML und das Vorhandensein von Leukämiezellen im ZNS wirken sich ebenfalls ungünstig auf die Prognose aus.(36)

Personen über 65 Jahre neigen zudem eher dazu ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil zu haben, sprechen schlechter auf Chemotherapien

an und sind zudem oft anfälliger für therapiebedingte Nebenwirkungen. Trotz der schlechteren Prognose verlängert die Induktionstherapie das Überleben dieser Patient*innengruppe, im Vergleich zu einem supportiven und palliativen Setting.(27)

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer umfangreichen Literaturrecherche. Es wurden Datenbanken wie Pubmed, verschiedene Fachbücher, Leitlinien, wissenschaftliche Artikel und das Internet als Quelle herangezogen. Zusätzliche Details zu den beschriebenen Medikamenten wurden aus Fachinformationen vom Arzneispezialitätenregister des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen und der Europäischen Kommission bezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Therapie der ALL

Die Therapie der ALL richtet sich nach dem Erkrankungs-Subtyp, Alter der Patient*innen und den Risikofaktoren. Sie besteht im Allgemeinen aus der Induktionstherapie, Konsolidierungstherapie, Erhaltungstherapie und ZNS-Prophylaxe.(4,7)

3.1.1 Vorphase und Tumorlyse-Syndrom

Mit der Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung begonnen werden. Eine Vorphase ermöglicht die sichere Reduktion der Tumormasse und damit zumeist die Prävention eines TLS. Hierfür wird eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden (Dexamethason) allein oder in Kombination mit Cyclophosphamid durchgeführt. Dies geschieht oft zusammen mit Allopurinol und Hydratation über fünf bis sieben Tage. Nicht selten wird auch die erste ZNS-Prophylaxe (Kapitel 3.1.6.3) in dieser Phase durchgeführt.(14,38)

Das TLS ist ein onkologischer Notfall, der durch massiven Zerfall von Tumorzellen verursacht wird. Dabei werden große Mengen an Kalium, Phosphat und Nukleinsäuren in den Blutkreislauf freigesetzt, was in weiterer Folge zu akutem Nierenversagen führen kann. Ein TLS tritt am häufigsten zu Beginn einer zytotoxischen Therapie von klinisch aggressiven bzw. hochaggressiven Lymphomen und T-Zell-ALL auf. In einigen Fällen kann die Verabreichung von Rasburicase zur Prävention des TLS erforderlich sein.(38,39) Zu den prophylaktischen Maßnahmen zählen ausreichende Hydratation, Alkalisierung des Harns, Allopurinol (Verabreichung von 300–600 mg/Tag), meiden von nephrotoxischen Substanzen und regelmäßige laborchemische Kontrollen.(7)

3.1.2 Induktionstherapie und Komplette Remission

Die Induktionstherapie besteht aus zwei Phasen, die von einer Remissionsevaluierung voneinander getrennt sind.(40) Selten kann es vorkommen, dass Patient*innen von einer hochresistenten ALL betroffen sind und

auch nach zwei Induktionszyklen keine CR erlangen. Je nach Protokoll kommen für diejenigen alternative Immuntherapien in Frage.(41)

Ziel einer intensiven Induktionstherapie ist es, bei möglichst vielen Patient*innen so früh, sicher und gründlich wie möglich eine CR zu erreichen.(41) Die Induktions-Schemas basieren meist auf einer Kombination von Anthrazyklinen (wie Daunorubicin oder Doxorubicin), Kortikosteroiden (wie Prednison oder Dexamethason) und Vincristin. Auch L-Asparaginase und/oder Cyclophosphamid kann in dieser Phase eingesetzt werden. Oft werden auch Antimetabolite wie Methotrexat, Cytarabin und Mercaptopurin verwendet, die primär zur ZNS-Prophylaxe dienen.(10)

Von einer CR spricht man, wenn weniger als 5 % Blasten im Knochenmarkausstrich vorhanden sind, das periphere Blut sich erholt hat und die extramedullären Manifestationen rückläufig sind. Als molekulare Remission wird ein negativer MRD-Status bezeichnet. Werden nach einer zuvor erreichten CR mehr als 5 % Blasten im Knochenmarkausstrich gefunden oder kommt es erneut zu einer extramedullären Manifestation, spricht man von einem Rezidiv. Ein molekulares Rezidiv entspricht einem erneut positiven MRD-Status.(40)

3.1.3 Konsolidierungstherapie

Zweck der Konsolidierungstherapie ist die Eliminierung von residuellen Leukämiezellen nach der Induktionstherapie. Häufig werden ähnliche Wirkstoffe wie in der Induktion verwendet. Sie variieren je nach Behandlungsprotokoll und zu behandelnder Patient*innen-Population.(42)

Die durchschnittliche Dauer der Konsolidierung beträgt oft über sechs Monate und unterteilt sich auf sechs bis acht Zyklen. Die besten Outcomes werden mit verschiedenen Wirkstoffen wie Hochdosis-Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin und Pegasparaginase erzielt. Sie werden alternierend eingesetzt.(41) In der Phase können auch Dexamethason, Vindesin, Methotrexat, Etoposidphosphat, Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF), 6-Mercaptopurin und Cyclophosphamid zum Einsatz kommen.(4)

3.1.4 Erhaltungstherapie

Um die Remission nach der Konsolidierung zu erhalten, wird eine weniger intensive Erhaltungstherapie durchgeführt.(40) Sie wird allen Patient*innen empfohlen und geht mit besseren Outcomes einher. Obwohl die Erhaltungstherapie nicht in randomisierten Studien getestet wurde, führten jedoch Versuche sie auszulassen zu schlechteren Outcomes. Eine inadäquat durchgeführte Erhaltungstherapie verschlechtert das Gesamtüberleben ebenso erheblich.(41)

Die wesentlichsten Präparate in der Erhaltungstherapie sind Mercaptopurin und Methotrexat, und es ist davon auszugehen, dass eine langfristige Medikamenteneinnahme erforderlich ist.(41)

3.1.5 Rezidiv

Die meisten Rezidive treten bereits während der Therapie oder innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapieende auf.(5) Sie können vom Knochenmark, ZNS, Hoden und auch von anderen Organen ausgehen.(6) Die rezidivierende ALL hat eine sehr schlechte Prognose.(7)

Die meisten Rezidiv-Patient*innen haben mit der allogenen HSCT die besten Heilungschancen.(5) Wenn sie nicht durchführbar ist, kann eine Re-Induktionstherapie mit den Standard-Chemotherapeutika, Novel Agents (Clofarabine, Nelarabine oder liposomalem Vincristin) oder Immuntherapeutika (Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin (INO)) als Monotherapie oder Kombinationstherapie durchgeführt werden. Eine chimäre Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie (Tisagenlecleucel) ist eine weitere Therapieoption für das ALL-Rezidiv.(7)

3.1.6 Weitere Maßnahmen

3.1.6.1 Hämatopoetische Stammzelltherapie

Die allogene HSCT bleibt die Standard-Konsolidierungstherapie für fitte Hochrisiko-Patient*innen, die auch einen passenden Spender haben. Fortschritte der Supportivtherapie, des Infektionsmanagement und der mittlerweile weniger toxischen Konditionierungs-Schemas führten zu einer weiteren Senkung der Nicht-Rezidiv-Mortalität nach der Transplantation. Eine allogene HSCT wird auch als

Erstlinien-Konsolidierungstherapie für die PhC-positive ALL empfohlen. Sie würde auch bei PhC-negativer ALL und persistierender MRD eine Option für erwachsene Patient*innen nach der Induktion oder Konsolidierung darstellen.(13) Eine allogene HSCT sollte beim Rezidiv möglichst zeitnah erfolgen.(4)

3.1.6.2 Supportivtherapie

Die Supportivtherapie ist ein unterstützendes Behandlungsverfahren, das darauf abzielt, die Lebensqualität der Patient*innen und die Verträglichkeit der Therapie zu verbessern.(4) Bei Leukämiepatient*innen umfasst sie die Bewältigung von Folgen, die aus der Krankheitsaktivität und Krankheitsprogression entstehen, sowie die Handhabung von Therapienebenwirkungen.(7)

Elemente der Supportivtherapie sind Therapie und Prophylaxe von Infektionen, Ersatz von Blutprodukten und Wachstumsfaktoren (wie G-CSF), Fatigue-Management, Schmerztherapie und die Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Hyperurikämie. Darüber hinaus spielen die Erhaltung der Fruchtbarkeit sowie die psychologische Betreuung und die Begleitung am Lebensende eine Rolle.(7)

3.1.6.3 ZNS-Prophylaxe

Eine intrathekale Chemotherapie oder ZNS-Prophylaxe ist bei ALL-Patient*innen unerlässlich, da während der Diagnosestellung häufig eine Hirnhautbeteiligung festgestellt wird. Die intrathekale Chemotherapie basiert auf Methotrexat, das bei Bedarf mit Hydrocortison und Ara-C kombiniert werden kann.(7)

3.1.7 Therapiealgorithmus der ALL

Die Abbildung 1 zeigt die Therapiestruktur bei PhC-negativer ALL. Die PhC-positive ALL hat ein separates Vorgehen, das Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in die Therapie mit einschließt.(14)

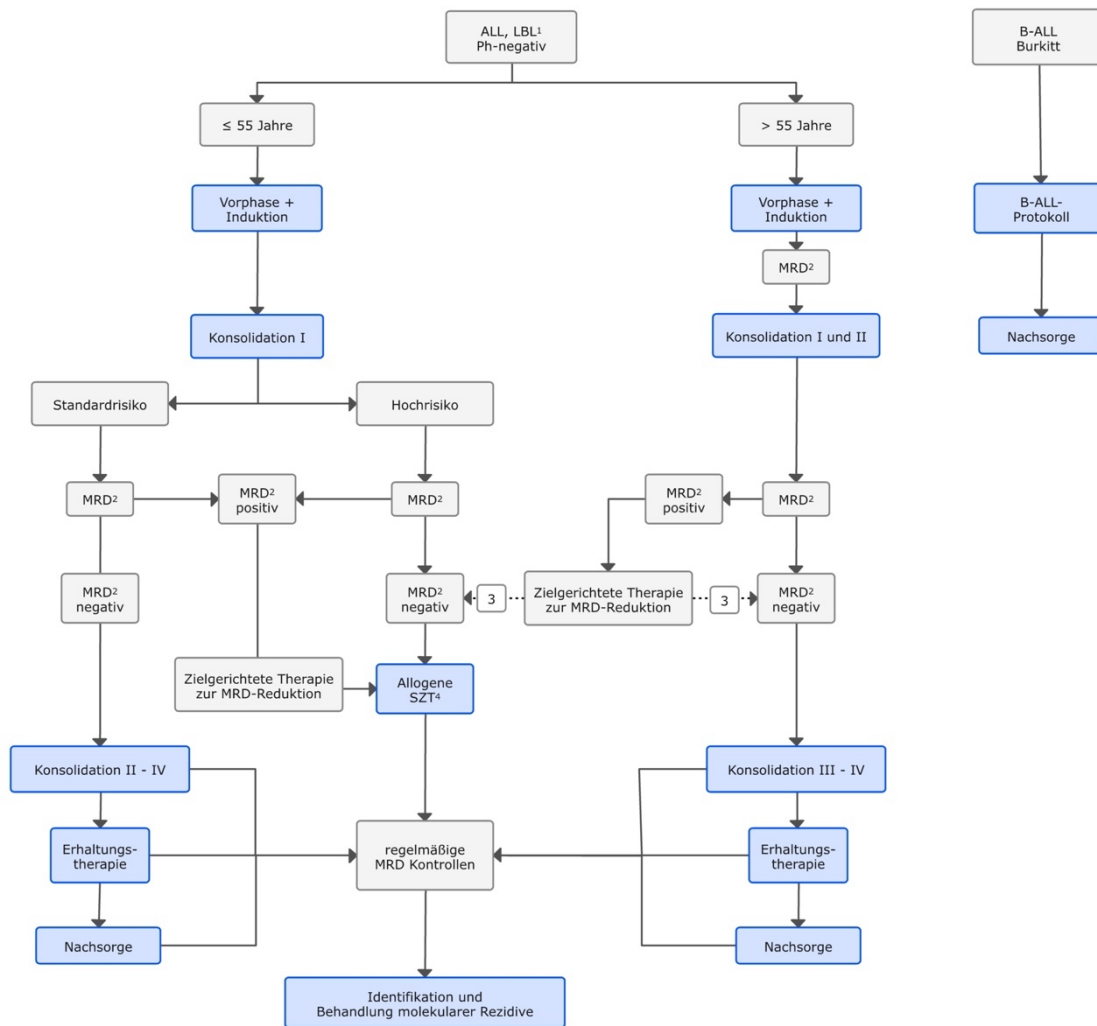


Abbildung 1: Therapiealgorithmus ALL bei Erwachsenen(43)

Legende zu Abbildung 1:

¹ ALL – Akute Lymphatische Leukämie, LBL – Lymphoblastisches Lymphom;

² MRD – Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease);

³ individuelle Entscheidung;

⁴ Indikationsstellung und Konditionierung abhängig vom biologischen Alter und Allgemeinzustand (43)

3.1.8 Pharmakotherapie der ALL

3.1.8.1 Konventionelle Zytostatika

Konventionelle Zytostatika sind zytotoxisch wirksame Chemotherapeutika, die unspezifisch das Wachstum von proliferierenden Zellen hemmen.(44,45) Zu ihnen zählen Antimetabolite, alkylierende Zytostatika, Topoisomerase-Hemmer, Mitosehemmer, zytostatische Antibiotika, Asparaginase, Hydroxyharnstoff und

Radium-223-dichlorid.(44) Zytostatika haben verschiedene Angriffspunkte, wobei die meisten konventionellen Zytostatika die DNA und ihre Bausteine beeinflussen. Die toxischen Effekte wirken sich nicht nur auf Tumorzellen aus, sondern auch auf gesunde Zellen, insbesondere auf jene mit hoher Proliferationsrate. Dies äußert sich auch durch zahlreiche Nebenwirkungen.(45)

3.1.8.1.1 Methotrexat

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Antimetabolite – wie Methotrexat – sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen in der Therapie der ALL.(46) Der Wirkmechanismus von Methotrexat unterscheidet sich in seiner Anwendung als Chemotherapeutikum und als Immunsuppressivum. Bei Malignomen macht man sich die zytotoxische Wirkung zu Nutze. Methotrexat wird in die Zelle aufgenommen und bildet Methotrexat-Polyglutamat. Methotrexat und Methotrexat-Polyglutamat hemmen das Enzym Dihydrofolatreduktase, das die Umwandlung von Dihydrofolat in Tetrahydrofolat katalysiert. Tetrahydrofolat stellt die aktive Form der Folsäure dar und ist für die Synthese der Nukleotide von DNA und RNA erforderlich. Auf diesem Weg hemmt Methotrexat-Polyglutamat die DNA-Synthese. Zur Verwendung von Methotrexat bei Autoimmunkrankheiten gibt es verschiedene Mechanismen, wie die Hemmung der 5-aminoimidazol-4-carboxamid-Ribonukleotid-Transformylase, was zur Beeinträchtigung des Adenosin- und Guaninstoffwechsels und somit zur Anhäufung von Adenosin führt.(47,48) Durch die entzündungshemmenden Wirkungen von Adenosin, wird die Aktivierung der T-Zellen- unterdrückt, B-Zellen herunterreguliert und die Sensitivität von aktivierten CD-95-T-Zellen erhöht. Diese Vorgänge haben zusammen eine systemische antiinflammatorische Wirkung.(47)

Bei oraler Einnahme von Methotrexat nimmt die Bioverfügbarkeit mit zunehmender Dosis ab.(44) Etwa die Hälfte des resorbierten Wirkstoffs bindet reversibel an Plasmaproteine. (49) Geringe Mengen von Methotrexat gelangen in den Liquor. Niedrige Dosen von Methotrexat machen sich mit kürzeren Halbwertszeiten (HWZ) von ca. 3–10 Stunden bemerkbar, während die HWZ der Hochdosistherapie bei 8–15 Stunden liegt.(49) Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Niere.(44)

Dosierung und Nebenwirkungen

Als Immunsuppressivum kommt Methotrexat in niedrigeren Dosen – z. B. für die Therapie der Psoriasis, des Morbus Crohns oder der multiplen Sklerose – zur Anwendung.(50)

Für die ALL kommen niedrige als auch hohe Dosierungen zum Einsatz. So beträgt die Dosierung zur Erhaltung beispielsweise 15–30 mg/m² 1-bis 2-mal pro Woche. Hohe Dosierungen sind im Bereich von 1–12 g/m², die alle 1–3 Wochen verabreicht werden.(49) Höhere Dosierungen von Methotrexat im Bereich von 3–5 g/m² werden insbesondere bei Hochrisiko-Patient*innen und der T-ALL eingesetzt. Eine randomisierte Studie zeigte bessere Outcomes für Patient*innen, die in Rahmen der Konsolidierung 3 g/m² Methotrexat anstelle von 0,5 g/m² erhielten.(41)

Je nach Dosis kann das Ausmaß der Nebenwirkungen variieren. Wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Methotrexat früh entdeckt werden und darauf entsprechend reagiert wird, sind diese meist reversibel.(49)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Geschwüre an der Schleimhaut und Appetitlosigkeit. Diese Nebenwirkungen sind gut behandelbar. Die bedeutendste unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Methotrexat ist die Hepatotoxizität. Eine leichte Erhöhung der Aminotransferasen ist bei Kurzzeittherapien üblich.(47) Bei einer längeren Anwendungsdauer und einer kumulativen Gesamtdosis von 1,5 g kann es zu einer chronischen Hepatotoxizität mit potenziell tödlichem Verlauf kommen.(49)

3.1.8.1.2 Vincristin

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Vincristin zählt zur Klasse der Vinca-Alkaloide und ist eines der am häufigsten eingesetzten zytotoxischen Substanzen in der Hämato-Onkologie und von besonderer Bedeutung in der Therapie der ALL.(51,52) Durch Bindung an Mikrotubuli und Polymerisation-hemmung werden das Wachstum und die Teilung maligner Zellen gehemmt. Während der Mitosephase der Zellteilung können keine Mitosespindeln mehr gebildet werden, wodurch die Zelle in den Zellzyklusarrest fällt. Der Zellzyklus kommt in der Metaphase zum Stillstand, was schließlich zur Apoptose oder zum programmierten Zelltod führt. Der Wirkmechanismus von

Vincristin wirkt speziell gegen Tumorzellen, da sich diese schnell teilen und dabei auf adäquat funktionierende Mikrotubuli angewiesen sind. Normale – sich nicht teilende – Zellen sind davon weniger betroffen.(52)

Vincristin wird intravenös (i.v.) verabreicht und schnell und vollständig resorbiert. Es weist eine hohe Bindungsaffinität zu Albumin und Thrombozyten auf. Vincristin durchdringt die Blut-Hirn-Schranke geringfügig und neigt zur Anreicherung im Liquor. Die Metabolisierung erfolgt weitgehend in der Leber, hauptsächlich durch das Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymsystem, insbesondere CYP3A4 und CYP3A5.(52) Die Elimination erfolgt in einem dreiphasigen Verlauf. Die initiale HWZ beträgt 5 Minuten, die mittlere HWZ 2,3 Stunden und die terminale HWZ 85 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Stuhl und teilweise über den Urin.(53)

Dosierung und Nebenwirkungen

Vincristin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.(53)

Erwachsene erhalten Vincristin als Monotherapie üblicherweise in einer Dosierung von 1,4 mg/m² einmal pro Woche. Bei Kombinationstherapien sind die jeweiligen Therapieprotokolle von Bedeutung.(53)

Die relevanteste Nebenwirkung von Vincristin ist die dosis- und altersabhängige Neurotoxizität.(53) Sie ist die häufigste und dosislimitierende Nebenwirkung von Vincristin, die sich oft als periphere Neuropathie manifestiert und sensorische, motorische und autonome Nervenfasern betreffen kann. Symptome, die auftreten können, sind Taubheit, Kribbeln, Schmerzen, Schwäche, Reflexverlust, Obstipation, Harnverhalt, orthostatische Hypotonie und Impotenz. Die Neurotoxizität kann auch das ZNS miteinbeziehen und Krampfanfälle, Verwirrung, Halluzinationen, Depressionen, Hirnnervenlähmungen und das Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion verursachen. Die Neurotoxizität ist in der Regel nach Absetzen von Vincristin reversibel, kann jedoch in einigen Fällen über Monate und Jahre persistieren. Weitere Nebenwirkungen sind Myelosuppression, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Bauchschmerzen.(52)

3.1.8.1.3 Cyclophosphamid

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Cyclophosphamid ist ein alkylierendes Zytostatikum, das auch als Immunsuppressivum eingesetzt wird.(44) Durch die Leberenzyme wird Cyclophosphamid in Hydroxycyclophosphamid und dieses weiter in Aldophosphamid umgewandelt. Aldophosphamid wird schließlich in das alkylierende Phosphoramidmustard und Acrolein gespalten. Phosphoramidmustard – das hauptsächlich für die antineoplastische Wirkung verantwortlich ist – bildet innerhalb und zwischen benachbarten DNA-Strängen Quervernetzungen an der N7-Position von Guanin. Diese bleibenden Veränderungen führen zum programmierten Zelltod.(54) In weiterer Folge kommt es zu einer Proliferationshemmung von T- und B-Zellen.(44) Acrolein hat keine antitumorale Wirkung und ist für die Entstehung der hämorrhagischen Zystitis verantwortlich.(54)

Cyclophosphamid hat eine Bioverfügbarkeit von 75 %. Die HWZ ist dosisabhängig und beträgt bei Erwachsenen 7 Stunden. Die metabolische Aktivierung erfolgt hepatisch über CYP2B6 zu 4-Hydroxyphosphamid. Dieses Molekül befindet sich im tautomeren Gleichgewicht mit Aldophosphamid, das zu den Tumorzellen gelangt.(55) Die Ausscheidung von Cyclophosphamid erfolgt überwiegend renal.(56)

Dosierung und Nebenwirkungen

Die Dosierung von Cyclophosphamid in der Induktion und der Konsolidierung der ALL beträgt üblicherweise 650 mg/m² KOF. Eine gemeinsame Verabreichung mit Mercaptopurin und Cytarabin ist möglich.(56)

Cyclophosphamid kann auch im Rahmen einer Konditionierungstherapie vor einer allogenen Knochenmarkstransplantation zum Einsatz kommen.(56)

Unter den Nebenwirkungen sind die Hauptbedenken die Harnblasen- und Gonadentoxizität. Häufige Nebenwirkungen, die im Rahmen von Untersuchungen und klinischen Studien beobachtet wurden, sind hämorrhagische Zystitis, Amenorrhoe, Myelosuppression, Alopezie und Übelkeit und Erbrechen. Der

dosislimitierende Faktor bei Cyclophosphamid ist die Urotoxizität. Ohne adäquater Hydratation oder der gleichzeitigen Gabe von Mesna – das protektiv auf die Schleimhäute wirkt – kann es zur hämorrhagischen Zystitis kommen. Die Myelosuppression kann zur Sepsis bis hin zum septischen Schock führen. Weiters gibt es Berichte über Kardiotoxizität, Lungentoxizität und sekundäre Malignome durch Cyclophosphamid. Höhere Dosierungen sind mit einer häufigeren Inzidenz dieser Nebenwirkungen und einer höheren Mortalität assoziiert. Die alkylierende Wirkung von Cyclophosphamid kann die Oogenese und Spermatogenese beeinträchtigen, was bei beiden Geschlechtern zur Sterilität führen kann. (54,57)

3.1.8.1.4 Mercaptopurin

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Mercaptopurin gehört zu den Thiopurinen und ist sowie Azathioprin und 6-Thioguanin ein Antimetabolit. Als inaktive Prodrugs müssen sie durch mehrere Enzyme intrazellulär aktiviert werden, um ihre zytotoxische Wirkung zu entfalten.(58) 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin (inaktive Prodrugs) werden intrazellulär zu den aktiven Wirkstoffen Thioinosin-Monophosphat (TIMP) und Thioguanosin-Monophosphat (TGMP) umgewandelt. Die Anhäufung von TIMP und TGMP führen in der Zelle zur Hemmung der Purinbiosynthese. Außerdem wird die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase gehemmt, die ein Schlüsselenzym der De-Novo-Purinnukleotidsynthese darstellt. Letztendlich kommt es zu einem Defizit der Purin-Nukleotide Desoxyadenosin-Triphosphat und Desoxyguanosin-Triphosphat, wodurch die DNA nicht mehr aufgebaut werden kann. Der Einbau von TIMP und TGMP in die DNA hat DNA-Strangbrüche zur Folge.(44,59-61)

Die Verabreichung von 6-Mercaptopurin erfolgt peroral (p.o.) und die orale Bioverfügbarkeit fällt gering aus. (44) Die Ausscheidung erfolgt renal, nachdem es durch die Xanthinoxidase abgebaut wurde.(59)

Dosierung und Nebenwirkungen

Die übliche Dosis von Mercaptopurin liegt bei 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 50–75 mg/m² pro Tag. Eine Dosisanpassung von Mercaptopurin sollte bei Verabreichung in Kombination mit anderen Zytostatika durchgeführt werden.(62) Mercaptopurin kann außerdem als Immunsuppressivum eingesetzt werden.(44)

Abhängig von der Dosis können Nebenwirkungen wie Gelbsucht, Pankreatitis, Myelosuppression, erhöhte Transaminasen, Hepatotoxizität oder Leukopenie auftreten. Erhöhte Leberenzyme, Müdigkeit und Gelbsucht, die innerhalb von ein bis sechs Monaten nach Therapiebeginn auftreten, deuten auf akute Leberschäden hin.(63) Andere häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Anämie.(62)

3.1.8.1.5 Daunorubicin

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Daunorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Hierbei handelt es sich um zytostatisch wirkende Antibiotika, die jedoch aufgrund ihrer Toxizität nicht für die Therapie von bakteriellen Infektionen geeignet sind.(44,45)

Daunorubicin wirkt durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren, wodurch die DNA-Doppelhelix entwindet und das Enzym Topoisomerase II gehemmt wird. Infolgedessen kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen, und schließlich zur Hemmung der DNA- und RNA-Synthese. Daunorubicin hemmt außerdem die Aktivität von Polymerasen. Dies führt zur Dysregulation der Genexpression und zusätzlichen DNA-Schäden durch freie Radikale. Letztendlich resultieren daraus mitochondriale Schäden, die Apoptose und der programmierte Zelltod.(64) Die Chinongruppen der Anthrazykline verfügen außerdem über ein Redoxpotential, wodurch sie in der Lage sind, freie Radikale zu bilden und in weiterer Folge DNA-Basen zu oxidieren.(45,55)

Nach i.v. Verabreichung von Daunorubicin sinkt der Plasmaspiegel durch Aufnahme im Gewebe rasch ab. Die HWZ beträgt 45 Minuten in der Anfangsphase und 18,5 Stunden in der Endphase. Die höchsten Konzentrationen des Wirkstoffs sind in Milz, Leber, Lunge und Herz zu finden. Daunorubicin ist plazentagängig, passiert aber nicht die Blut-Hirn-Schranke. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Durch die zytoplasmatische Aldo-Keto-Reduktase entsteht Daunorubicinol, das eine HWZ von 26,7 Stunden aufweist und der bedeutsamste Metabolit mit antineoplastischer Wirkung ist.(65) Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich biliär.(55)

Dosierung und Nebenwirkungen

Daunorubicin wird für die AML und ALL zur Remissionsinduktion eingesetzt.(66)

Die typische Dosierung von Daunorubicin im Erwachsenenalter liegt bei 20–120 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Die maximale kumulative Dosis sollte 550 mg/m² wegen potenziellen Herzscheidigungen nicht überschreiten. (66)

Die häufigsten und schwerwiegendsten dosislimitierenden Nebenwirkungen von Daunorubicin sind die Knochenmarksuppression und Kardiotoxizität. Schwere Infektionen oder Blutungen sind meist die Folge einer Knochenmarksuppression und treten gewöhnlich bei allen Patient*innen in therapeutischer Dosierung auf. Die Kardiotoxizität manifestiert sich meist in Form einer neu auftretenden Herzinsuffizienz und in selteneren Fällen als Myokarditis oder Perikarditis. Sie tritt bei Erwachsenen in der Regel erst nach einer kumulativen Dosis von mehr als 400–550 mg/m² auf, kann aber auch schon bei Dosen von 200 mg/m² vorkommen. Die Herzinsuffizienz kann sich während der Therapie aber auch Monate bis Jahre nach Therapieende manifestieren. Das Kardiotoxizitätsrisiko von Daunorubicin kann durch vorbestehende Herzerkrankungen, der gleichzeitigen Behandlung mit anderen zytotoxischen Substanzen oder einer Strahlentherapie im Bereich des Herzens steigen.(64)

Andere häufige dosisunabhängige Nebenwirkungen sind reversible Alopezie, Mukositis, Übelkeit und Erbrechen. Lokale Hautnekrosen, Zellulitis oder Verhärtungen aufgrund eines Extravasates sind auch möglich. Seltener kommt es zur sekundären Leukämie, Überempfindlichkeitsreaktion, Urtikaria, lokaler Dermatitis, Hyperurikämie oder zum TLS.(64)

3.1.8.1.6 Dexamethason

Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide

Dexamethason ist ein hochpotentes und langwirksames Glukokortikoid das etwa 25-mal stärker als Kortisol ist. Glukokortikoide waren unter den ersten Wirkstoffgruppen, die zur Therapie der ALL eingesetzt wurden, und sind auch heute noch ein wesentlicher Bestandteil der Therapie. Man macht sich speziell die anti-lymphozytären Wirkungen der Glucokortikoide zunutze.(44,67,68)

Diese Substanzen entfalten ihre Wirkung, durch Bindung an den Glukokortikoidrezeptor. Es entsteht ein Glukokortikoid-Glukokortikoidrezeptor-Komplex, der nach Eintritt in den Zellkern an spezifische DNA-Sequenzen bindet

und eine Aktivierung oder Hemmung der Transkription bestimmter Gene bewirkt. Außerdem ist eine Wirkung im Zytoplasma möglich, indem der Komplex an Transkriptionsfaktoren wie nukleärer Faktor κB (NF- κB) oder Aktivierungsprotein 1 (AP-1) bindet, und so den Eintritt und die Wirkung im Zellkern verhindert. Durch die Bindung werden NF- κB und AP-1 unterdrückt, die normalerweise für den Vorgang von Entzündungs- und Immunreaktionen essenziell sind. Daraus ergeben sich sofort auftretende nicht-genomische Wirkungen und verzögert auftretende genomische Wirkungen, die nach Stunden bis Tagen auftreten.(44)

Neben ihren antiphlogistischen und immunsuppressiven Eigenschaften wirken Glukokortikoide auf viele Bereiche des Organismus, wie Stoffwechsel, Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Herz-Kreislauf-System, ZNS, Hypophyse und auf zelluläre Blutbestandteile.(44)

Pharmakokinetik von Dexamethason

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von Dexamethason beträgt eine Stunde. Der Großteil von Dexamethason wird an Plasmaproteine gebunden. Die mittlere Plasma-HWZ liegt bei ungefähr 3,6 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt primär hepatisch und über CYP3A4. Dexamethason und die Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden.(68,69)

Dosierung und Nebenwirkungen

Dexamethason hat eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin.(69) Das hochpotente Glukokortikoid ist langwirksam, ZNS-gängig, und erfordert eine sorgfältige Anpassung der Dosis und des Therapieplans. Die Dosierung bei ALL in Kombination mit anderen Wirkstoffen beträgt in der Regel 20–40 mg pro Tag und variiert je nach Therapieprotokoll.(68)

Die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sind abhängig von der Dosis und der Behandlungsdauer. Eine längerfristige Exposition gegenüber hochdosiertem Dexamethason und einer myelosuppressiven Therapie kann während der Remissionsinduktion zu schweren Infektionen führen, die eine sorgfältige Begleittherapie mit supportiven Maßnahmen erfordert. Die Behandlung der ALL mit Kortikosteroiden ist insbesondere bei Jugendlichen Patient*innen mit Frakturen und Osteonekrosen assoziiert.(41,67) Bei den Dosierungs-Schemas für die

Therapie der ALL treten an sich keine Myelosuppression oder Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt auf, jedoch kommen häufig Schlaflosigkeit, Angstzustände, Palpitationen, Dyspepsie, proximale Myopathien und Hyperglykämie vor. Bei längerer Exposition besteht das Risiko für die Entstehung von Osteoporose, Cushing-Syndrom, avaskulärer Nekrose, proximaler Myopathie, Hypertonie, Glaukom und Katarakt.(46)

3.1.8.1.7 Cytarabin

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Cytarabin ist ein Zytostatikum und Cytidin-Analogon. (44) Durch die Metabolisierung wird der Wirkstoff in seine aktive Form Cytosinarabinosid-Triphosphat umgewandelt. Dieser Metabolit schädigt die DNA, indem er sich in die DNA einbaut, und DNA-Polymerasen sowie die DNA-Reparatur hemmt. Cytarabin wirkt spezifisch in der S-Phase des Zellzyklus und verhindert so die normale Zellteilung und Zellentwicklung.(70) Dazu kommt eine erhöhte Sensitivität für Cytarabin bei der ALL, da ein Transporter (hENT1) – der für die Aufnahme des Wirkstoffs in die Zelle verantwortlich ist – vermehrt exprimiert wird.(45)

Cytarabin wird i.v. verabreicht. Bei p.o. Verabreichung werden aufgrund der Cytidin-Deaminase nur weniger als 20 % der verabreichten Dosis resorbiert.(55,70) Die Plasma-HWZ beträgt etwa 10 Minuten und die terminale Plasma-HWZ zwei Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal als Uracil-Arabinosid.(45)

Dosierung und Nebenwirkungen

Die Dosierung von Cytarabin unterscheidet sich je nach Protokoll. So werden mittelhohe Dosierungen von z. B. 100 mg/m² KOF zwei Mal pro Tag über 7 Tage angewandt, während hohe Dosierungen von 1–3 g/m² KOF zwei Mal pro Tag bis zu 6 Tage verabreicht werden.(4,6) Niedrige Dosierungen liegen im Bereich von 10–20 mg/m² KOF pro Tag und können auch subcutan (s.c.) verabreicht werden. Für die intrathekale Therapie werden 40 mg absolut appliziert.(6,45)

Die Myelosuppression ist die gefürchtetste Nebenwirkung von Cytarabin, die sich als akute und schwere Panzytopenie manifestieren kann. Zu weniger

lebensbedrohlichen Symptomen gehören Reizungen an der Verabreichungsstelle, gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Konjunktivitis, erhöhte Leberenzyme und Dermatitis. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten, können aber ein Grund für den Therapieabbruch sein. Die intrathekale Verabreichung von Cytarabin kann zu Ataxie, Sprechstörungen, Krampfanfällen und Demenz führen.(71)

Unmittelbar nach Verabreichung kann das seltene Cytarabin-Syndrom auftreten, und sich mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Unwohlsein, Exanthenen, oder Gelenk- und Muskelschmerzen manifestieren. Es wird mit Kortikosteroiden behandelt. Schwere Symptome treten häufiger bei Patient*innen mit Nierenfunktionsstörungen auf, da die renale Clearance von Cytarabin vermindert ist.(71)

3.1.8.1.8 Asparaginase

Asparaginase zählt zu den konventionellen Zytostatika und ist ein ALL-spezifisches Arzneimittel, das während der Induktion zum Einsatz kommt. Im Vergleich zu anderen Zytostatika weicht es vom Wirkmechanismus, von der Resistenz und von den Nebenwirkungen ab.(14,44)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

L-Asparaginase ist ein aus Bakterien gewonnenes gentechnisches Enzym, das die nicht-essenzielle Aminosäure L-Asparagin in Ammoniak und L-Asparaginsäure spaltet.(59,72) Normale und gesunde Zellen nehmen Asparagin über die Nahrung auf oder synthetisieren es aus Aspartat mit Hilfe des Enzyms Asparaginsynthetase. Lymphatischen Leukämiezellen fehlt die Asparaginsynthetase, so dass sie nicht in der Lage sind, Asparagin de-novo zu bilden und daher zum Überleben auf eine exogene Asparaginquelle angewiesen sind.(72) Asparaginase führt zu einer Depletion der Asparaginkonzentration, die sich selektiv auf Leukämiezellen auswirkt. Die Abnahme des zellulären Asparaginspiegels führt zu einer verminderten DNA-, RNA- und Proteinsynthese, einer Hemmung des Zellwachstums und schließlich zur Apoptose.(73) Da normale Zellen Asparagin selbst synthetisieren können, sind diese von der schnellen Depletion kaum betroffen.(72)

L-Asparaginase kann auch an Polyethylenglykol gebunden sein – bekannt als Pegaspargase – und hat im Gegensatz zu L-Asparaginase eine längere HWZ und ist weniger immunogen.(59)

Die Verabreichung von L-Asparaginase und Pegaspargase erfolgt parenteral.(59) Die mittlere Eliminations-HWZ von Pegaspargase liegt nach i.v. Verabreichung bei ungefähr 5,3 Tagen, während die native L-Asparaginase eine Plasma-HWZ von 8–30 Stunden aufweist. Es wird angenommen, dass Pegaspargase im gesamten Körper durch proteolytische Enzyme metabolisiert wird. Aufgrund des hohen Molekulargewichts der Pegaspargase, erfolgt die Ausscheidung nicht über die Niere.(72,74)

Dosierung und Nebenwirkungen

Asparaginase wird mit Einzeldosen von ca. 200–1000 E/kg Körpergewicht über 5–10 Tage verabreicht.(75) PEG-Asparaginase wird je nach Protokoll in einer Dosierung von 500–2500 IE/m² KOF im Abstand von 14 Tagen verabreicht.(6)

Asparaginase weist nicht die klassischen Nebenwirkungen von zytotoxischen Substanzen auf. Durch den Wirkmechanismus kommt es zum Aspartatmangel, der in weiterer Folge die Leberfunktion beeinträchtigt. Dadurch kann es zur Abnahme von Gerinnungsfaktoren und zu Gerinnungsstörungen kommen. Häufig treten auch Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich in Form von Fieber, Hautausschlägen und Bronchospasmen äußern können auf.(55) Weiteres können Pankreatitis, Störungen der Glukosetoleranz oder akute Enzephalopathien vorkommen.(6)

3.1.8.2 Zielgerichtete Therapien

Zielgerichtete Tumorthérapien basieren auf Chemotherapeutika, die direkt oder indirekt gegen spezifische genetische Biomarker einer bestimmten Tumorentität gerichtet sind.(76) Sie haben im Vergleich zu klassischen Zytostatika ein begrenzteres Anwendungsgebiet und setzen eine gezielte molekulare Diagnostik voraus. Dies stellt sicher, dass die Zielstrukturen auch exprimiert werden.(77) Die Wirksamkeit dieser Therapeutika beruht auf der gezielten Freisetzung des Wirkstoffes am Erkrankungsgebiet. Gleichzeitig werden die off-target

Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert. Diese Substanzen werden häufig in Kombination mit klassischen Zytostatika und anderen Tumorthapeutika eingesetzt.(78)

Man kann zwischen vier Kategorien der zielgerichteten Therapien unterscheiden: Monoklonale Antikörper, Immuntherapeutika, niedermolekulare Inhibitoren, und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (AWK). Monoklonale Antikörper sind ident zu Immunglobulinen und richten sich z. B. gegen spezifische Antigene auf Tumorzellen. Mit Immuntherapien macht man sich das körpereigene Immunsystem zunutze, um Krebszellen zu erkennen und bekämpfen. Small Molecule Inhibitoren beeinträchtigen viele Zielmoleküle, um Tumorzellen zu bremsen oder abzutöten, wobei die meisten dieser Substanzen gegen Protein-Kinasen gerichtet sind. AWK nutzen einen monoklonalen Antikörper, der über einen Peptidlinker an ein zytotoxisches Molekül gebunden ist.(76,79) Obwohl zielgerichtete Therapien vielversprechend sind, haben sie auch ihre Limitationen, wie die Entwicklung von Resistenzen gegenüber diesen Substanzen.(80)

Nachfolgend werden einige ausgewählte Zytostatika und zielgerichtete Therapeutika, die in der Therapie der ALL zum Einsatz kommen genauer behandelt.

Einsatz in der Therapie der ALL

Die Einführung von bispezifischen CD3-CD19-Antikörper, BCR-ABL1-TKI, CAR-T-Zelltherapien und monoklonalen Antikörpern – insbesondere jener, die auf die Zelloberflächenantigene CD20 und CD22 abzielen – haben das Therapiekonzept der ALL grundlegend verändert und das Langzeitüberleben von ALL-Patient*innen wesentlich verbessert.(81)

Nachfolgend werden einige ausgewählte zielgerichtete Substanzen beschrieben, die in der Therapie der ALL eingesetzt werden. Behandelt werden Imatinib bei PhC-positiver ALL, INO bei rezidivierender oder refraktärer (R/R) CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, Tisagenlecleucel, das gegen CD19 gerichtet ist und Blinatumomab das gegen CD19/CD3 wirkt.(5-7,82)

3.1.8.2.1 *Imatinib und die Philadelphia-Chromosom-positive ALL*

Das PhC ist die häufigste Chromosomenaberration bei ALL-Patient*innen im Erwachsenenalter. Gleichzeitig ist sie ein unabhängiger Risikofaktor, der im

Vergleich zur PhC-negativen ALL mit einem schlechteren Outcome einhergeht. Die Inzidenz der PhC-positiven ALL steigt mit zunehmendem Alter an und erreicht bei Betroffenen im Alter von über 60 Jahren bis zu 50 %. In der Vergangenheit waren die Therapieergebnisse mit der Standard-Chemotherapie allein sehr schlecht. So wurden mit der Standard-Induktions-Chemotherapie zwar hohe Remissionsraten von bis zu 90 % erzielt, diese waren jedoch nur von kurzer Dauer und auch die 5-Jahres-Überlebensrate lag unter 20 %. Das Verständnis der Pathophysiologie der PhC-positiven-Leukämie und der Rolle des Onkoproteins BCR-ABL in der Leukämogenese trug zur Entwicklung von Imatinib bei. Seit dessen Entdeckung haben sich die Therapiemöglichkeiten der PhC-positiven ALL stark verändert.(83)

Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib sind TKI neuerer Generationen, die auch für die BCR-ABL-positive ALL eingesetzt werden können. Sie stellen eine Alternative zu Imatinib dar, da mit der Zeit Resistenzen entstehen können und Imatinib nicht mehr an BCR-ABL binden kann.(5,55)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Imatinib ist ein Inhibitor der BCR-ABL-Tyrosinkinase, die durch ein Gen auf dem PhC codiert wird. Das PhC entsteht durch Translokation und anschließender Fusion zwischen dem ABL-Gen-tragenden Chromosom 9, und dem BCR-Gen-tragenden Chromosom 22.(44) Das PhC findet sich praktisch in allen CML-Fällen und bei 25 % der ALL-Patient*innen im Erwachsenenalter.(46)

Durch die Bindung von Imatinib an die BCR-ABL-Tyrosinkinase wird deren permanente Aktivität gehemmt, die ansonsten das Zellwachstum und die Proliferation stimuliert und die Apoptose verhindert.(59) Imatinib hemmt außerdem die c-Kit-Rezeptor-Tyrosinkinase und den Platelet-derived growth factor Rezeptor.(44)

Imatinib hat eine orale Bioverfügbarkeit 98 % und die Plasmaproteinbindung liegt bei 95 %. Eine fettreiche Mahlzeit vermindert die Resorptionsrate von Imatinib marginal. Die Biotransformation erfolgt über die Leber, hauptsächlich mittels CYP3A4. Der Hauptmetabolit ist das N-demethylierte Piperazinderivat. Die mittlere Plasma-HWZ beträgt ca. 18 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt über Faeces und Harn in Form von Metaboliten, und teilweise unverändert.(4,84)

Dosierung und Nebenwirkungen

Die Dosierung bei erwachsenen Patient*innen mit PhC-positiver ALL liegt bei 600 mg/Tag.(84)

Imatinib hat viele potenzielle Nebenwirkungen. Darunter sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Alopezie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Gelenks- und Knochenschmerzen, Asthenie, Schwindel, Dyspnoe, Müdigkeit, Blähungen, Flüssigkeitsretention, Kopfschmerzen, Infektionen, Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen, Nachtschweiß, periphere und periorbitale Ödeme, Juckreiz, Pyrexie, Gewichtszunahme und Exantheme.(85)

3.1.8.2.2 Inotuzumab Ozogamicin

INO ist ein gegen CD22 gerichteter, humanisierter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der kovalent an das zytotoxische N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid (NAGCD) gebunden ist.(82) In einer randomisierten Phase-III-Studie, an der 326 Patient*innen mit R/R ALL teilnahmen wurde INO mit einer Standard-Salvagertherapie verglichen. Die CR-Rate betrug 81 % vs. 29 %, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5 vs. 1,8 Monate und das mediane Gesamtüberleben median betrug 7,7 vs. 6,7 Monate. Die Ergebnisse sprachen für die INO-Therapie, aber auch die venöse okklusive Lebererkrankung (VOD) trat in dieser Gruppe häufiger auf als in der Gruppe mit der Standardtherapie.(86)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Das AWK bindet an CD22-exprimierende Tumorzellen, gefolgt von der Internalisierung des INO-CD22-Komplexes. Anschließend kommt es zur Freisetzung und Aktivierung von NAGCD innerhalb der Zelle, was DNA-Doppelstrangbrüche mit nachfolgendem Zellzyklus-Arrest und der Apoptose zur Folge hat.(82)

In-vitro wurde eine sehr hohe Plasmaproteinbindung von NAGCD beobachtet. Die Metabolisierung erfolgte in-vitro primär durch nicht-enzymatische Reduktion. Die terminale Plasma-HWZ betrug bei Patient*innen mit R/R ALL ungefähr 12,3 Tage.(82)

Dosierung und Nebenwirkungen

INO wird zur Therapie der R/R CD22-positiven B-Vorläufer-ALL als Monotherapie bei Erwachsenen eingesetzt. Ebenfalls kann INO bei PhC-positiver R/R B-Vorläufer-ALL nach Versagen einer TKI-Therapie angewendet werden.(82)

Je nach Zyklus beträgt die Gesamtdosis von INO 1,5–1,8 mg/m² KOF und wird in 3 Dosen unterteilt an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. Die Anzahl der Zyklen liegt zwischen 2 und 6, und ist abhängig davon, ob Patient*innen eine HSCT bevorsteht oder ob eine CR bzw. CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration samt negativer MRD erreicht wurde. Die Dauer eines Zyklus liegt zwischen 21 und 28 Tagen.(82)

Die VOD ist eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei INO auftreten kann. Sie äußert sich durch Schmerzen im rechten Oberbauch, Aszites und einer rasanten Gewichtszunahme. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen sind infusionsbedingte Reaktionen, das TLS oder eine Verlängerung des QT-Intervalls.(82)

3.1.8.2.3 *Blinatumomab*

Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper, der an CD19 von Leukämiezellen und CD3 von T-Zellen bindet.(6) Ihm wird eine beachtenswerte Wirksamkeit bei der R/R B-ALL und der MRD-positiven B-ALL zugeschrieben, und scheint der konventionellen Chemotherapie im R/R-Setting überlegen zu sein.(87)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Der bispezifische Antikörper Blinatumomab ist aus zwei variablen Domänen aufgebaut, die durch eine Peptidkette miteinander verbunden sind.(55) Er ist gegen das Oberflächenantigen CD19 von B-Zellen und gegen das Oberflächenantigen CD3 von T-Zellen gerichtet. Die hohe Expression von CD19 bei der ALL, macht sie zu einem therapeutischen Target. Blinatumomab rekrutiert und aktiviert endogene T-Zellen, indem es CD3 im T-Zell-Rezeptor-Komplex mit CD19 auf B-Zellen verbindet. Durch das Aufeinandertreffen von T-Zellen und Tumorzellen löst Blinatumomab eine Immunantwort aus, die zur Aktivierung und Vermehrung der T-Zellen führt. Es kommt zur Freisetzung von verschiedenen Zytokinen durch T-Zellen, die Induktion von Aktivierungsmarkern, sowie zur

Expression von Adhäsionsmolekülen auf der T-Zelloberfläche. Insgesamt begünstigt Blinatumomab die Lyse von CD19-positiven Tumorzellen.(88)

Die Verabreichung von Blinatumomab erfolgt per Dauerinfusion, da es rasch hydrolytisch abgebaut wird.(6) Bei erwachsenen Patient*innen erscheint die Pharmakokinetik linear. Die mittlere HWZ liegt bei ungefähr 2 Stunden. Es wird angenommen, dass Blinatumomab zu Aminosäuren und kleinen Peptiden abgebaut wird. Eine sehr geringe Menge von Blinatumomab wird im Urin ausgeschieden.(89)

Dosierung und Nebenwirkungen

Blinatumomab wird bei Patient*innen mit PhC-negativer, R/R B-Vorläufer ALL oder bei positivem MRD-Nachweis in erster oder zweiter CR eingesetzt.(6,89) Ein Therapiezyklus mit Blinatumomab dauert 28 Tage und ist gefolgt von einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall. Die Dosierung in den ersten 7 Tagen beträgt 9 µg/Tag und in den restlichen 21 Tagen 28 µg/Tag. Nach der zweiwöchigen Pause ist ein weiterer Zyklus mit einer täglichen Dosis von 28 µg/Tag über 28 Tage möglich. Anschließend sind bis zu drei weitere Zyklen möglich.(89)

Die nachfolgenden Nebenwirkungen stammen aus einer klinischen Phase-III und Phase-II-Studie, mit insgesamt 456 Teilnehmern. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Infektionen, Neutropenie/febrile Neutropenie, neurologische Ereignisse (wie Enzephalopathie, Aphasie, Tremor und Verwirrtheit), Zytokinfreisetzungssyndrom (ZFS) und TLS.(89)

3.1.8.2.4 CAR-T-Zell-Therapie – Tisagenlecleucel

Die Therapie mit CAR-T-Zellen war eine Revolution auf dem Gebiet der malignen hämatologischen Erkrankungen. Im Falle der ALL richtet sich diese Therapie gegen das auf den Blasten vorkommende CD19-Antigen. Die CD19-CAR-T-Zelltherapie hat bemerkenswerte Ansprechraten mit negativer MRD erzielt, die in verschiedenen Studien zwischen 61 % und 93 % lagen. Diesen Resultaten stehen jedoch auch spezifische unerwünschte Wirkungen wie Neurotoxizität und dem ZFS gegenüber.(90)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Die CAR-T-Zell-Therapie (Tisagenlecleucel) ist eine Immuntherapie, bei der autologe T-Zellen aus dem peripheren Blut entnommen und gentechnisch so verändert werden, dass sie einen gegen CD19 gerichteten CAR bilden. Nach einer Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie werden die modifizierten T-Zellen wieder reinfundiert.(7) Bei Bindung an CD19-exprimierende Zellen vermittelt der CAR ein Signal, das die Expansion der T-Zellen, Zerstörung der Zielzellen und Persistenz von Tisagenlecleucel fördert.(91)

Die pharmakokinetischen Daten von Tisagenlecleucel stammen aus der Anwendung bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patient*innen. Nach Infusion ist eine rasche initiale Expansion und ein langsamerer bi-exponentieller Abfall zu erwarten. Tisagenlecleucel war bei diesen Patient*innengruppen nach mehr als zwei Jahren im Knochenmark und Blut nachweisbar, und kann auch in die Cerebrospinalflüssigkeit übergehen.(92)

Dosierung und Nebenwirkungen

Tisagenlecleucel wird bei Patient*innen mit R/R B-Zell-ALL im Alter von bis zu 25 Jahren eingesetzt.(92) Die Dosis bei einem Körpergewicht von bis zu 50 kg ist körperrgewichtabhängig und beträgt $0,2 \times 10^6$ bis 5×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht. Beträgt das Gewicht mehr als 50 kg ist die Dosis unabhängig vom Körpergewicht und liegt bei $0,1 \times 10^8$ bis $2,5 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.(92)

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patient*innen mit B-Zell-ALL waren Infektionen, Hypogammaglobulinämie, Fieber, verminderter Appetit und das ZFS. Reduzierte Laborparameter traten für Leukozyten, Neutrophilozyten, Lymphozyten, Thrombozyten und Hämoglobin auf.(92) Das ZFS und Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom sind potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie.(5)

3.2 Therapie der AML

Die Therapie der AML besteht aus einer initialen Induktionstherapie und einer Postremissionstherapie. (22) Ziel der Induktionstherapie ist die CR, möglichst

ohne MRD. Die Wahl der initialen Induktionstherapie hängt vom funktionellen Status der Patient*innen ab, der am besten anhand der Leistungsfähigkeit und der Begleiterkrankungen bestimmt wird. Eine weitere Rolle spielt die biologische Komponente der AML.(22) Nach Erreichen der CR schließt sich an die Induktionsphase die Postremissionstherapie an, die aus einer Konsolidierungs-Chemotherapie besteht. In dieser Phase kann auch eine HSCT zur Anwendung kommen kann.(93)

3.2.1 Induktionstherapie

Damit die Kriterien für eine CR erfüllt sind, dürfen weniger als 5 % an Blasten im Knochenmark und keine Blasten im peripheren Blut vorhanden sein. Zudem muss eine adäquate Anzahl an Thrombozyten ($>10^5/\mu\text{L}$) und Granulozyten ($>1500/\mu\text{L}$) vorhanden sein. Wird keine CR erreicht, so ist eine Wiederholung der Induktionstherapie vorgesehen. Ein Versagen der Induktionstherapie, ist bei etwa 50 % der Patient*innen auf eine Resistenz der Erkrankung und bei der anderen Hälfte auf schwerwiegende Komplikationen wie Infektionen, Blutungen oder Multiorganversagen zurückzuführen.(94) Patient*innen, die älter als 60–65 Jahre sind und unter Komorbiditäten leiden, erhalten eine Induktionstherapie mit reduzierter Intensität.(4)

3.2.1.1 Standardtherapie

Ein Paper aus dem Jahr 1973 berichtete über eine erstaunliche CR-Rate von 63 % bei Patient*innen mit vorbehandelter und unbehandelter AML. Dies wurde mit Cytarabin und Daunorubicin erreicht, die bereits vor dieser Publikation anti-leukämisches Potential zeigten, aber nur wenige und kurze Remissionen erbrachten. Den entscheidenden Durchbruch brachte die längere Exposition dieser Wirkstoffkombination gegenüber Leukämiezellen.(95)

Heutzutage erreicht die Mehrheit der AML-Patient*innen eine CR und viele können geheilt werden. Dies wird durch ein standardisiertes Induktionsschema mit einem Anthrazyklin und Cytarabin erreicht. Bekannt ist dieses Therapieschema als das „7+3“ Schema, bei dem Cytarabin über sieben Tage und ein Anthrazyklin über drei Tage verabreicht wird.(37,95) Dieses Schema, das seit mehreren Jahrzehnten den Kern der Standardtherapie bildet, hat die Prognose der Patient*innen grundlegend verändert.(95)

Die Genetik oder die Subtypen der AML spielen ebenso eine immer größere Rolle, vor allem mit der Zulassung neuer Medikamente wie Midostaurin, Gemtuzumab Ozogamizin (GO) und CPX-351 für die Erstlinientherapie.(37) Üblicherweise besteht die Induktion aus ein bis zwei Zyklen mit Cytarabin und Daunorubicin. Bei vorliegender FLT3-Mutation kommt auch noch Midostaurin zur Anwendung.(6)

3.2.2 Konsolidierungstherapie

Die Konsolidierungstherapie wird bei Patient*innen nach Erreichen einer CR durchgeführt und verläuft in der Regel ähnlich wie die Induktionstherapie – mit der Ausnahme der Durchführung einer HSCT.(19,94) Ziel der Konsolidierungstherapie ist es, die Zahl der verbliebenen Leukämiezellen weiter zu reduzieren bzw. diese vollständig zu eliminieren und damit ein Rezidiv vorzubeugen. Ohne dieser zusätzlichen Therapiephase, wäre innerhalb von Wochen bis Monate ein Rezidiv zu erwarten.(96)

Als Standard in der Konsolidierung gelten zwei bis drei Therapiezyklen. Hoch- oder intermediär -dosiertes Cytarabin kann Teil der Chemotherapie sein, mit Einzeldosen von 3 g/m² KOF für Patient*innen bis 60 Jahre und 1 g/m² KOF für Patient*innen über 60 Jahre. Der ideale Umfang und die Zusammensetzung der Konsolidierungstherapie sind nicht festgelegt.(6)

Patient*innen, die aufgrund ihrer Begleiterkrankungen und ihres Allgemeinzustands nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, können dennoch an klinischen Studien teilnehmen. Sie profitieren außerdem von weniger intensiven und symptomatischen Therapien, welche die Lebensqualität verbessern und gegebenenfalls das Überleben verlängern.(96)

3.2.3 Erhaltungstherapie

Die Fortführung der Post-Remissionstherapie erlangt bei der AML nach der Konsolidierung zunehmend an Bedeutung. Im Gegensatz zur ALL waren diese Ansätze bei der AML von unterschiedlichem Erfolg geprägt. Aufgrund der biologischen Heterogenität der AML wird die Wahl der Erhaltungstherapie von der AML-Genomik der Patient*innen, dem Remissionsstatus und der Eignung für eine Transplantation beeinflusst. Bei der Planung der Erhaltungstherapie sollten zusätzliche Toxizität, Krankenhausaufenthalte und die Lebensqualität der Patient*innen berücksichtigt werden.(97)

Die Ansätze der Erhaltungstherapie in der AML haben sich in den letzten 25 Jahren von der Niedrigdosis-Chemotherapie hin zu zielgerichteten Therapien und Immuntherapien entwickelt. Hypomethylierende Substanzen (wie Azacitidin und Decitabin) allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen sind der Kern von modernen Erhaltungstherapien der AML.(97)

3.2.4 Rezidiv

Bei allen AML-Patient*innen besteht die Gefahr ein Rezidiv zu erleiden.(97) Am häufigsten kommt es in den ersten 2 bis 3 Jahren vor und manifestiert sich durch den erneuten Nachweis von Blasten im peripheren Blut oder von ≥ 5 % Blasten im Knochenmark.(6) Tritt das erste Rezidiv nach 12 Monaten auf, so kann dieselbe Therapie ein weiteres Mal durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Therapie mit Hochdosis-Cytarabin – mit oder ohne zusätzliche Medikamente (wie Fludarabin, Mitoxantron oder Etoposid). Einige Wirkstoffe, die für die Rezidivtherapie und bei refraktären Fällen zum Einsatz kommen sind Mitoxantron, Enasidenib, Ivosidenib und Gilteritinib.(5)

Die allogene HSCT stellt eine weitere Therapieoption dar, da die alleinige Chemotherapie bei Patient*innen in zweiter Remission nur sehr selten zu einer langfristigen Remission führt.(5)

3.2.4.1 Salvage-Therapie

Eine sogenannte Salvage-Chemotherapie kann bei Ausbleiben des Therapieansprechen durchgeführt. Ein essenzieller Bestandteil davon ist hochdosiertes Cytarabin.(6)

3.2.5 Weitere Maßnahmen

3.2.5.1 Hämatopoetische Stammzelltherapie

Sowohl die autologe als auch die allogene HSCT stellen eine Option im Rahmen der Konsolidierung dar. Bei Hochrisiko-Patient*innen ist die allogene HSCT die beste Option und sollte früh in der Konsolidierung erfolgen. Standardrisiko-Patient*innen sollten entweder eine allogene HSCT, autologe HSCT oder Hoch-/Intermediärdosis von Ara-C erhalten.(6) Bei Therapieresistenz besteht ebenso die Möglichkeit einer allogenen HSCT, die potenziell bei ca. 10 % der Betroffenen zur

Heilung führen kann. Mitsamt einer Knochenmarkstransplantation ist bei ca. 25 % der Erkrankten eine Remission möglich, die mindestens 3 Jahre anhält.(5)

3.2.5.2 Supportivtherapie

Siehe Kapitel 3.1.6.2.

3.2.6 Therapiealgorithmus der AML

Abbildung 2 zeigt die Therapiestruktur der AML für alle Subgruppen mit Ausnahme der akuten promyelozytären Leukämie und unter der Voraussetzung, dass die Patient*innen fit für eine intensive Induktion sind, was anhand des ECOG-Status und der Komorbiditäten bestimmt wird. Unfiten Patient*innen steht eine nicht-kurativ intendierte Therapie mit Azacitidin/Decitabin, Venetoclax, Ivosidenib, niedrig-dosiertes Cytarabin und Glasdegib zur Verfügung, die zum größten Teil kombiniert werden.(98)

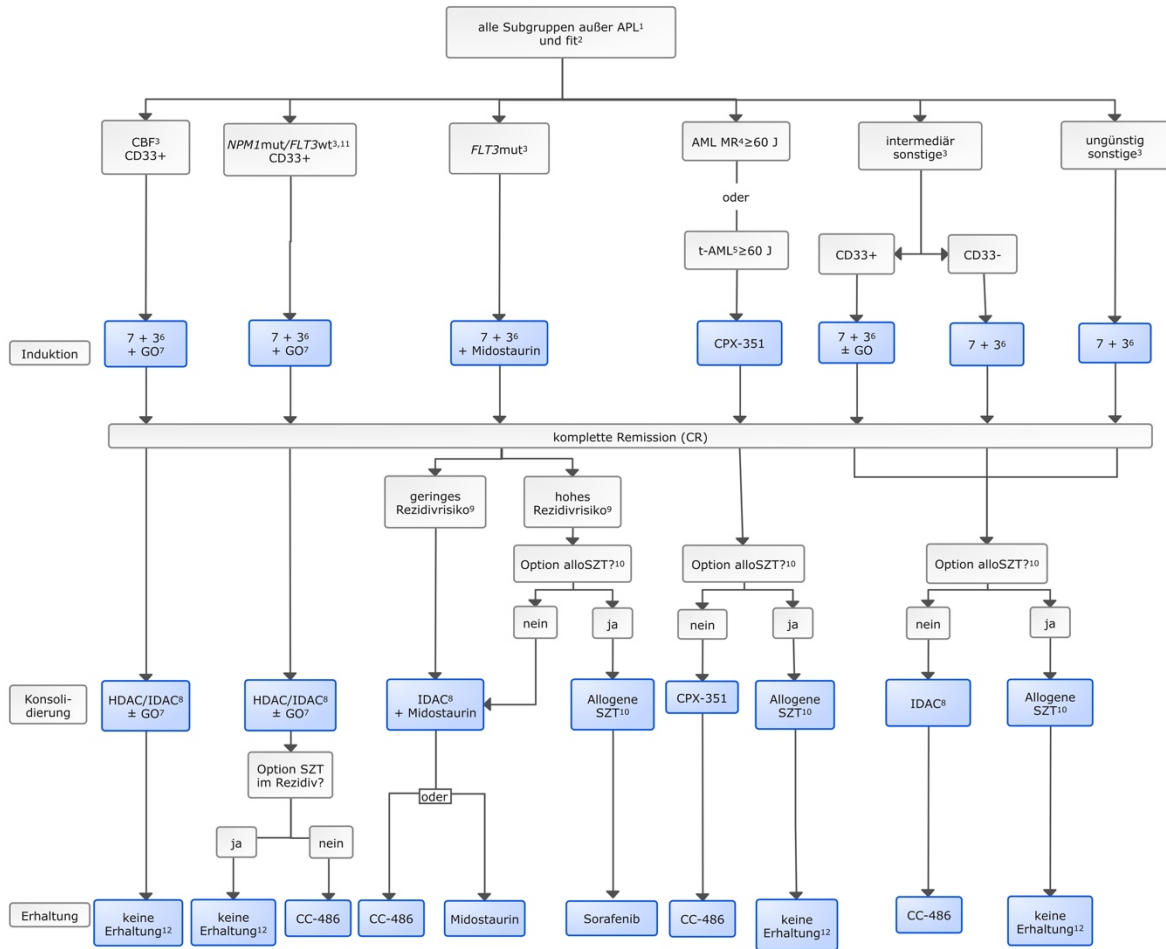


Abbildung 2: Therapiealgorithmus der AML bei fitten Patient*innen(98)

Legende zur Abbildung 2:

- ¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie ausgeschlossen
- ² fit für intensive Therapie, Orientierung am ECOG-Status und Komorbidität
- ³ Molekular-zytogenetische Risikogruppen gemäß der Klassifikation des European LeukemiaNet ELN 2022
- ⁴ AML MR: AML Myelodysplasie-assoziiert
- ⁵ t-AML – Therapie-assoziierte AML
- ⁶ 7+3 – Therapieschema mit Cytarabin an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen
- ⁷ GO – Gemtuzumab Ozogamicin nicht empfohlen bei Pat. >70 Jahre
- ⁸ HDAC – hochdosiertes Cytarabin; IDAC – intermediär dosiertes Cytarabin;
- ⁹ geringes Rezidivrisiko: FLT3-ITD_{low} + NPM1mut ohne relevante MRD oder FLT3-TKD + NPM1mut ohne relevante MRD. Hohes Rezidivrisiko: FLT3-ITD_{low}+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-TKD+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-ITD_{high}+NPM1mut oder FLT3-ITD+NPM1wt oder FLT3-TKD+NPM1wt
- ¹⁰ allo SZT – allogene Stammzelltransplantation
- ¹¹ diese Empfehlung schließt bZIP inframe CEBPA-mutierte Pat. ein
- ¹² nach Möglichkeit MRD-Monitoring (98)

3.2.7 Pharmakotherapie der AML

Nachfolgend werden einige ausgewählte Zytostatika und zielgerichtete Therapeutika, die in der Therapie der AML zum Einsatz kommen genauer behandelt.

3.2.7.1 Zytostatika

Im folgenden Kapitel werden die Wirkstoffe Daunorubicin, Mitoxantron, Cytarabin, CPX-351 und Azacitidin im Rahmen der AML-Therapie behandelt.

3.2.7.1.1 *Daunorubicin*

In der Therapie der AML ist Daunorubicin seit langem etabliert. Derzeit werden entweder Daunorubicin oder Idarubicin als Teil eines Standard-Induktionsschemas eingesetzt. Die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin haben keine etablierte Rolle in der Therapie der AML.(99)

Daunorubicin wurde bereits im Kapitel 3.1.8.1.5 behandelt, daher wird nachfolgend noch ein Verabreichungsbeispiel für die AML-Therapie angeführt.

Während der Remissionsinduktion kann Daunorubicin in Kombination mit Cytarabin und Thioguanin verabreicht werden. Hierbei wird Daunorubicin in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF an den Tagen 5–7 mit Cytarabin 100 mg/m² KOF und Thioguanin 100 mg/m² KOF an den Tagen 1–7 Tage verabreicht.(66)

3.2.7.1.2 *Mitoxantron*

Mitoxantron wird seit etlichen Jahren in der Therapie der AML eingesetzt und wurde durch verschiedene Therapie-Schemas in klinischen Mono- und Kombinationstherapie-Studien erprobt. Die CR-Raten lagen bei 14–44 % für die therapierefraktäre AML und bei 46–79 % für Rezidive. Eine Überlegenheit von Mitoxantron gegenüber Anthrazyklinen bei neu diagnostizierten Patient*innen konnte zwar nicht eindeutig nachgewiesen werden, dennoch ist Mitoxantron mittlerweile als nützlicher Wirkstoff für die Erstlinientherapie anerkannt.(100)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Das synthetische Anthrachinon-Zytostatikum Mitoxantron ist strukturell mit den Anthracyclinen Doxorubicin und Daunorubicin verwandt, weist jedoch eine geringere Kardiotoxizität auf.(59,101) Es wurde ursprünglich entwickelt, um das

kardiale Sicherheitsprofil der Anthrazykline zu verbessern und gleichzeitig die antitumorale Wirkung zu erhalten.(99)

Mitoxantron enthält ein trizyklisches Anthrachinon-Ringsystem, das in die DNA interkaliert und damit die DNA- und RNA-Synthese hemmt. Es kommt zur Inhibierung der Topoisomerase II, und in weiterer Folge zu DNA-Strangbrüchen und der zytostatischen Wirkung. Vergleichbar mit den Anthrazyklinen entstehen auch bei Mitoxantron Superoxid-Radikal-Anionen, die ihrerseits kardiotoxisch wirken.(59)

Mitoxantron wird hepatisch metabolisiert.(6) Die Plasmaproteinbindung beträgt 78 %. Mitoxantron besitzt zudem eine ausgeprägte Gewebeverteilung. Berichten zufolge wird die terminale HWZ einerseits zwischen 10–40 Stunden und andererseits zwischen 7–12 Tagen angegeben.(102) Die Ausscheidung von Mitoxantron und dessen Metaboliten erfolgt biliär und renal.(6,102)

Dosierung und Nebenwirkungen

Im Rahmen der Induktionstherapie wird Mitoxantron gemeinsam mit Cytarabin verabreicht. Die Dosis von Mitoxantron beträgt 12 mg/m² KOF pro Tag an den Tagen 1–3, während Cytarabin in einer Dosierung von 100 mg/m² als 24-stündige Dauerinfusion an den Tagen 1–7 verabreicht wird. Mitoxantron kann auch beim Rezidiv als Monotherapie mit einer täglichen Dosis von 12 mg/m² über 5 Tage eingesetzt werden.(102)

Die Kardiotoxizität ist – auch wenn sie bei Mitoxantron schwächer ausgeprägt ist – eine schwerwiegende Nebenwirkung, die jederzeit auftreten kann. Das Risiko steigt mit zunehmender kumulativer Dosis.(45,102) Ebenso schwerwiegend kann die Myelosuppression sein, die insbesondere Patient*innen in schlechtem Allgemeinzustand betrifft oder wenn sie zuvor eine Chemo- oder Strahlentherapie bekamen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektionen, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Amenorrhö, Übelkeit, Erbrechen und Alopezie.(102)

3.2.7.1.3 Cytarabin

Cytarabin ist ein grundlegendes Element der meisten AML-Chemotherapieregimen.(103) Im Kapitel 3.1.8.1.7 wurden bereits die Grundlagen

von Cytarabin behandelt. Im folgenden Verabreichungsbeispiel wird Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin im Rahmen der Induktionstherapie angewendet. Hierbei beträgt die Dosis von Cytarabin 100 mg/m² als 24-stündige Dauerinfusion von Tag 1–7. Je nach Ansprechen kann dieselbe Induktion wiederholt werden. Liegt keine ausreichende Blastenclearance vor, so kann die Induktion mit hochdosiertem Cytarabin – entsprechend einer Dosis von 3 g/m² als Monotherapie oder mit Mitoxantron – durchgeführt werden. Im Rahmen der Konsolidierung wird Cytarabin je nach Risikoprofil intermediär-dosiert (1–1,5 g/m²) oder hochdosiert (3 g/m²) verabreicht.(75)

3.2.7.1.4 CPX-351

CPX-351 ist die liposomale Formulierung der „7+3“-Chemotherapie im synergistischen Molverhältnis von 5:1 Cytarabin zu Daunorubicin. Im Vergleich zur Standard-Induktions- und Konsolidierungstherapie geht CPX-351 mit einem besseren Outcome bei Patient*innen mit sekundärer AML einher. In einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie mit Patient*innen im Alter von 60–75 Jahren mit sekundärer AML, verbesserte CPX-351 die Ansprechraten sowie das Gesamtüberleben im Vergleich zur herkömmlichen „7+3“-Chemotherapie. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war mit 18 vs. 8 % in beiden Armen immer noch gering, was die ungünstige Prognose der sekundären AML verdeutlicht. Patient*innen, die neben CPX-351 zusätzlich eine HSCT erhielten, hatten jedoch mit 56 vs. 23 % ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patient*innen, die zur „7+3“-Chemotherapie eine HSCT bekamen.(37)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Die Wirksamkeit von CPX-351 basiert auf Cytarabin und Daunorubicin, jedoch bietet CPX-351 einzigartige pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften. Die liposomale Formulierung ermöglicht eine verlängerte Einwirkung der beiden Wirkstoffe im Knochenmark, mit einer erhöhten Aufnahme durch Leukämiezellen im Vergleich zu normalen Zellen. Dies geschieht bei einem nahezu konstanten Wirkstoffverhältnis von 5:1, das bei der Verabreichung von freiem Cytarabin und Daunorubicin aufgrund der unabhängigen und unterschiedlichen Pharmakokinetik nicht beibehalten werden kann.(104) Die Persistenz der CPX-351-Liposomen im Plasma verlängert die Exposition

gegenüber dem Wirkstoff, während gleichzeitig das synergistische Verhältnis von 5:1 erhalten bleibt. Dies kann im Vergleich zu den freien Wirkstoffen die zytotoxische Wirkung und die zerstörende Wirkung auf Leukämiezellen erhöhen.(104)

Freies Daunorubicin und Cytarabin werden im Gegensatz zur liposomalen Formulierung schnell metabolisiert. Nach Freisetzung der Wirkstoffe aus den Liposomen wird Daunorubicin zum Daunorubicinol und Cytarabin zu 1-beta-D-arabinofuranosyluracil metabolisiert. Die HWZ von CPX-351 beträgt für Daunorubicin 31,5 Stunden und für Cytarabin 40,4 Stunden.(105)

Dosierung und Nebenwirkungen

CPX-351 wird zur Therapie der AML mit myelodysplastischen Veränderungen und der neu diagnostizierten therapie-assoziierten AML eingesetzt.(105)

Beim ersten Induktionszyklus beträgt die Dosierung von CPX-351 44 mg/100 mg/m² (Daunorubicin 44 mg/m² und Cytarabin 100 mg/m²) KOF an den Tagen 1, 3 und 5. Dieselbe Dosierung wird bei Bedarf in einem zweiten Induktionszyklus angewendet, jedoch nur an den Tagen 1 und 3. Der erste Konsolidierungszyklus erfolgt 5–8 Wochen nach der letzten Induktion, sofern eine Remission vorliegt. Die Dosis in der Konsolidierung beträgt für CPX-351 29/65 mg/m² (Daunorubicin 29 mg/m² und Cytarabin 65 mg/m²) KOF und wird an den Tagen 1 und 3 verabreicht. Ein weiterer Konsolidierungszyklus kann 5–8 Wochen später durchgeführt werden, sofern kein Fortschreiten der Erkrankung und keine intolerablen Toxizitäten auftreten.(105)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, febrile Neutropenie, Ödeme, Kolitis, Mukositis, Muskel- und Skelettschmerzen, Ermüdung und Abdominalschmerz. Schwerwiegende Nebenwirkungen von CPX-351 sind Blutungen aufgrund der Thrombozytopenie und die Kardiotoxizität, die sich durch eine reduzierte Ejektionsfraktion und einer kongestiven Herzinsuffizienz äußern kann.(105)

3.2.7.1.5 Azacitidin

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Azacitidin ist ein Cytidin-Analogon und Hemmer der DNA-Methyltransferase. Es zählt zu den hypomethylierenden Substanzen.(106) Die kovalente Bindung an die DNA-Methyltransferase führt zur DNA-Hypomethylierung und zur Unterbindung der DNA-Synthese. Auf anderen Wegen wird Azacitidin in die RNA und die DNA eingebaut, was zu zytotoxischen Effekten führt. Nach Aufnahme von Azacitidin in der Zelle, wird über mehrere Schritte 5-Azacytidindiphosphat bzw. -triphosphat gebildet. Azacytidintriphosphat ist in der Lage, sich in RNA einzubauen und dadurch den RNA-Metabolismus und die Proteinsynthese zu beeinträchtigen. Azacytidindiphosphat wird weiter zu 5-Aza-desoxycytidindiphosphat reduziert und anschließend phosphoryliert. Dabei entsteht 5-Azadeoxycytidintriphosphat, welches nach Integration in die DNA, deren Synthese hemmt. Als Ribonukleosid wird Azacitidin vermehrt in die RNA als in die DNA eingebaut. Diese Integration in die RNA führt zum Zelltod durch Abbau von Polyribosomen, Störung der Methylierung und Akzeptorfunktion der Transfer-RNA und Hemmung der Proteinsynthese. Man geht davon aus, dass Azacitidin eine direkte zytotoxische Wirkung auf abnorme hämatopoetische Zellen des Knochenmarks hat.(107)

Die Verabreichung erfolgt s.c. und die Resorption erfolgt schnell. Die Metabolisierung von Azacitidin erfolgt scheinbar nicht durch Cytochrom-P450-Isoenzyme. Azacitidin wird spontan hydrolysiert und durch die Cytidin-Deaminase deaminiert. Die mittlere Eliminations-HWZ liegt bei ungefähr 41 Minuten. Die Ausscheidung erfolgt primär über den Harn.(108)

Dosierung und Nebenwirkungen

Azacitidin kommt bei erwachsenen AML-Patient*innen zum Einsatz, wenn sie für eine HSCT nicht in geeignet sind.(108)

Die Dauer eines Zyklus beträgt 28 Tage und beginnt mit einer täglichen initialen Dosis von 75 mg/m² KOF Azacitidin über 7 Tage, gefolgt von einer 21-tägigen Behandlungspause. Es werden bis zu 6 Zyklen empfohlen, bei denen die Dosis je nach hämatologischem Ansprechen und Toxizität angepasst wird.(108)

In der Pivotal-studie und zwei weiteren Studien waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen die febrile Neutropenie und Anämie. Weiters traten Infektionen, teils tödliche verlaufende Pneumonien, Thrombozytopenien, Überempfindlichkeitsreaktionen und Blutungsereignisse auf – die auch als schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft wurden. In einer anderen Studie mit AML-Patient*innen ab 65 Jahren und mehr als 30 % Blasten in Knochenmark waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen Pneumonie, Pyrexie und – wie auch in den obigen Studien – febrile Neutropenie. Seltener aber ebenso schwerwiegend waren in dieser Studie Sepsis, Anämie, Harnwegsinfekte, Thrombozytopenie, Neutropenie, Zellulitis, Schwindel und Dyspnoe.(108)

3.2.7.2 Zielgerichtete Therapien der AML

Zielgerichtete Therapien sind auch für die R/R AML relevant, da Rezidive auch nach einer Post-Remissionstherapie auftreten können. Ebenso kann bei ungefähr 10–40 % der Patient*innen nach einer intensiven Induktionstherapie keine CR erreicht werden, was die Therapie der R/R AML zu einer großen Herausforderung macht. Die Hauptgründe für die Refraktärität sind spezifische zytogenetische und molekulare Eigenschaften der Erkrankung. Diese Merkmale können jedoch auch für die Entwicklung zielgerichteter Therapien genutzt werden.(93) Moderne molekulare Techniken wie das NGS ermöglichten die Identifizierung wichtiger genetischer Veränderungen und damit auch die Entwicklung neuer Therapeutika, die gegen diese spezifischen Genmutationen gerichtet sind.(109)

Zu den zielgerichteten Therapien der AML zählen FLT3-Inhibitoren, IDH(Isocitrat-Dehydrogenase-1)-Inhibitoren, GO, BCL-2-Inhibitoren und Hedgehog-pathway-inhibitoren.(110) FLT3-Inhibitoren (wie Midostaurin, Quizartinib und Gilteritinib) zielen auf Leukämiezellen mit Mutation im FLT3-Gen ab. Mutationen im IDH1- oder IDH2-Gen können zur Störung der Ausreifung von normalen Blutzellen führen. Abhilfe können hier IDH-Inhibitoren (wie Ivosidenib, Olutasidenib und Enasidenib) schaffen. GO ist ein gegen CD33 gerichteter monoklonaler Antikörper. Der BCL2-Inhibitor Venetoclax wirkt gegen das BCL2-Protein, das Tumorzellen ein längeres Überleben ermöglicht. Schließlich wird noch Glasdegib eingesetzt, das ein Protein des Hedgehog-Signalwegs hemmt.(110)

Entwicklungen rund um die zielgerichteten Therapien für die AML, ein besseres Verständnis der Krankheitsbiologie, sowie eine umfassendere posttherapeutische Evaluierung der MRD führten zu besseren Outcomes für AML-Patient*innen.(97)

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Wirkstoffe Ivosidenib, Venetoclax, Midostaurin, Gilteritinib und GO thematisiert.

3.2.7.2.1 Ivosidenib

Ivosidenib ist ein zielgerichteter Inhibitor des Enzyms IDH1, das bei mehreren Leukämieformen und Lymphomen mutiert sein kann.(111) Etwa 10–15 % der Patient*innen können zum Diagnosezeitpunkt Mutationen des IDH1- oder IDH2-Gens aufweisen. Diese Mutationen führen zu Veränderungen des Stoffwechsels der Leukämiezellen und dadurch zur klonalen Expansion und zu Chemotherapie-Resistenzen.(37)

In einer Phase-I-Studie zeigte Ivosidenib bei alleiniger Verabreichung eine Gesamtansprechrates von 41,6 % und eine mediane Ansprechdauer von 8,2 Monaten bei R/R AML-Patient*innen. Weiters wurde in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 146 R/R AML-Patient*innen die Kombination von Ivosidenib und Azacitidin untersucht. Diese Kombination führte zu einer CR-Rate von 47 % und einem medianen Gesamtüberleben von 24 Monaten, während Azacitidin mit Placebo eine CR-Rate von 15 % und ein medianes Gesamtüberleben von 7,9 Monaten erreichte.(37)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Die IDH ist eine Decarboxylase, die für die normale Funktion der Progenitor- und Stammzeldifferenzierung wichtig ist. Durch die Mutation von IDH1 kann das toxische Zwischenprodukt 2-Hydroxyglutarat (2-HG) akkumulieren, und somit die normale Zelldifferenzierung blockieren und das Wachstum von Tumorzellen fördern. In Zellkulturen führte Ivosidenib zur Senkung des 2-HG-Spiegel und Wiederherstellung der normalen Zelldifferenzierung von Tumorzellen mit IDH1-Mutation.(111)

Ivosidenib wird oral eingenommen. Die Metabolisierung erfolgt größtenteils durch CYP3A4. Die mittlere terminale HWZ bei AML-Patient*innen, die die Kombination

Ivosidenib mit Azacitidin erhielten, betrug 98 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Stuhl und teils über den Harn.(112)

Dosierung und Nebenwirkungen

Ivosidenib wird bei neu diagnostizierter AML mit positiver IDH1- R132-Mutation eingesetzt, wenn die Patient*innen nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind. Ivosidenib wird mit Azacitidin kombiniert.(112)

Die tägliche Dosis für die Therapie der AML beträgt 500 mg. Die Dosis von Azacitidin beträgt in dieser Kombination 75 mg/m² KOF. Beide Medikamente werden in den ersten 7 Tagen eines 28-tägigen Zyklus verabreicht.(112)

Die häufigsten Nebenwirkungen von Ivosidenib sind Erbrechen, Neutropenie, Thrombozytopenie, QT-Verlängerungen im EKG und Insomnie. Häufig und schwerwiegend sind die Thrombozytopenie und das Differenzierungssyndrom (DSS). Letzteres kann sich durch Pyrexie, Dyspnoe, Exantheme, periphere Ödeme, Pneumonie, Hypoxie oder einer reduzierten Diurese äußern. Beim DSS kommt es zu einer rapiden Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen. Es wird mit Kortikosteroiden therapiert und ist unbehandelt lebensbedrohlich.(112)

3.2.7.2.2 Venetoclax

Venetoclax ist ein selektiver, niedermolekularer B-Zell-Lymphom-2 (BCL2)-Inhibitor. Eine Studie mit 431 unbehandelten AML-Patient*innen im Alter von 49–91 Jahren, die nicht für die Standard-Induktionstherapie geeignet waren, erhielten entweder die Therapiekombination Azacitidin und Venetoclax oder Azacitidin und Placebo. Bei einer mittleren Follow-Up-Zeit von 20,5 Monaten, betrug das mediane Gesamtüberleben in der Azacitidin-Venetoclax-Gruppe 14,7 vs. 9,6 Monate in der Azacitidin-Placebo-Gruppe. Auch die CR-Rate der Azacitidin-Venetoclax-Kombination war im Vergleich zu Azacitidin und Placebo höher (36,7 vs. 17,9 %).(113)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Die BCL-2-Proteinfamilie spielt eine wichtige Rolle bei der Apoptose und ist entscheidend für das Überleben von Zellen. Sie wird bei vielen Tumorarten,

einschließlich der AML überexprimiert und ist außerdem für Chemotherapie-Resistenzen verantwortlich. Eine Überexpression ist mit einer schlechten Prognose assoziiert.(114)

Venetoclax hemmt selektiv das anti-apoptotische BCL2-Protein. Diese Hemmung führt zur Aktivierung von pro-apoptotischen Proteinen und in weiterer Folge zur Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran, der Aktivierung von Caspasen und dem programmierten Zelltod.(4,115)

Venetoclax wird p.o. verabreicht. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 5–8 Stunden erreicht. Die Exposition von Venetoclax wird bei gemeinsamer Einnahme einer Mahlzeit erhöht. Es besteht eine hohe Bindung an humane Plasmaproteine. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch CYP3A4. Die terminale Plasma-HWZ liegt schätzungsweise bei 26 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt primär über den Stuhl.(115)

Dosierung und Nebenwirkungen

Venetoclax wird bei neu-diagnostizierten AML-Fällen angewandt, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind und wird mit hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidin oder Decitabin kombiniert.(115)

Venetoclax wird über drei Tage aufdosiert. Die Dosis am ersten Tag beträgt 100 mg, am zweiten Tag 200 mg und am dritten und den darauffolgenden Tagen 400 mg. Venetoclax wird mit Azacitidin kombiniert, dessen Dosis in den ersten 7 Tagen eines jeden Zyklus 75 mg/m² beträgt.(115)

Zu Therapiebeginn kann ein TLS entstehen, weshalb die Aufdosierung und ausreichende Hydratation nötig sind.(55) Folgende weitere Nebenwirkungen stammen aus einer randomisierte Phase-III-Studie und einer nicht randomisierten Phase-I-Studie mit insgesamt 314 Patient*innen, in der Venetoclax mit Azacitidin oder Decitabin kombiniert wurde. In diesen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen Neutropenie, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Anämie, Hypokaliämie und Fatigue. Zu den häufigsten schweren Nebenwirkungen zählten febrile Neutropenie, Sepsis, Bakteriämie, Pneumonie und Blutungen.(115)

3.2.7.2.3 Midostaurin

Midostaurin ist ein potenter Multi-Kinase-Inhibitor, der spezifisch gegen die FMS-like-tyrosine-kinase-3 (FLT3) wirkt. FLT3 ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die bei bis zu einem Drittel der AML-Patient*innen mutiert ist. Durch FLT3 wird eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst, die zu unkontrolliertem Zellwachstum und zur Proliferation führt.(116) Das Wachstum von FLT3- interner Tandemduplikation (ITD) positiver AML-Zellen wird durch Midostaurin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wie Cytarabin oder Daunorubicin synergistisch gehemmt.(117)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Midostaurin ist ein Inhibitor mehrerer Rezeptor-Tyrosinkinasen, wie FLT3, KIT, platelet-derived growth factor receptor, vascular endothelial growth factor receptor 2 oder Proteinkinase C. Bei Vorliegen von Mutationen in den FLT3-ITD- oder Tyrosinkinasedomäne(TKD)-Rezeptoren wird durch Midostaurin der FLT3-Rezeptor-abhängige Signalweg gehemmt. Dies führt in weiterer Folge zum Zellzyklusarrest und zur Apoptose von Leukämiezellen.(117)

Die Resorption von Midostaurin nach oraler Verabreichung erfolgt rasch und wird durch die Einnahme mit Nahrung gesteigert. Nach Metabolisierung durch CYP3A4 entstehen zwei pharmakologisch aktive Metaboliten, nämlich CGP62221 und CGP52421. Die HWZ von Midostaurin beträgt 21 Stunden, während die Metaboliten eine HWZ von 32 Stunden und 471 Stunden aufweisen.(55,117) Midostaurin wird primär über Faeces ausgeschieden, größtenteils in Form von Metaboliten. Ein geringer Dosisanteil wird auch mit dem Urin ausgeschieden.(117)

Dosierung und Nebenwirkungen

Midostaurin kommt bei neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation zum Einsatz.(117) Das Arzneimittel wird mit Daunorubicin und Cytarabin im Rahmen der Induktionstherapie und mit hochdosiertem Cytarabin in der Konsolidierungstherapie kombiniert.(117) Die Dosierung von Midostaurin beträgt 100 mg pro Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen im Abstand von zwölf Stunden. In der Induktions- und Konsolidierungstherapie wird Midostaurin an den Tagen 8–21

in einem 28-tägigen Zyklus verabreicht, während in der Erhaltungstherapie bei CR eine tägliche Einnahme als Monotherapie vorgesehen ist.(55,117)

Durch die Hemmung multipler Kinasen treten auch viele und teils schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Es kann zu Kopfschmerzen, Schwindel, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, peripheren Ödemen, Pneumonitis, Neutropenie oder zur QT-Zeit-Verlängerung kommen.(55)

3.2.7.2.4 Gilteritinib

Gilteritinib ist ein oral applizierter, potenter und selektiver FLT3-Inhibitor. Die Zulassung erfolgte auf Basis der ADMIRAL-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie, an der 371 Patient*innen mit R/R AML und FLT3-Mutation teilnahmen. In dieser Studie wurde Gilteritinib mit einer Salvage-Chemotherapie verglichen. 83,8 % der Patient*innen erhielten vor der Studie eine Anthrazyklin-haltige Induktionstherapie und 13,2 % erhielten während der Induktion einen FLT3-Inhibitor (wie Midostaurin). Dies resultierte in einer Gesamtansprechrate von 34 % im Gilteritinib-Arm und von 15,3 % im Salvage-Chemotherapie-Arm. Auch das mediane Gesamtüberleben war mit 9,3 Monaten im Gilteritinib-Arm gegenüber 5,6 Monaten im Salvage-Chemotherapie-Arm überlegen.(37)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Gilteritinib ist ein TKI der zweiten Generation, der die Kinasen FLT3, AXL, ALK und c-kit hemmt. Speziell für die Hemmung von FLT3 zielt Gilteritinib auf Mutationen der ITD und TKD ab. Der ITD-Subtyp tritt bei 30 % der AML-Fälle auf, und ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert. Gilteritinib induziert die Apoptose in FLT3-ITD exprimierende Zellen.(118)

Die maximale Plasmakonzentration sinkt bei oraler Einnahme mit der Nahrung um etwa 26 %. Gilteritinib verteilt sich in hohem Maße außerhalb des Plasmas und weist eine hohe Plasmaproteinbindung auf. Laut in-vitro-Daten wird Gilteritinib größtenteils durch CYP3A4 metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Stuhl und teilweise über den Harn.(119)

Dosierung und Nebenwirkungen

Gilteritinib kommt bei R/R-AML-Fällen mit positiver FLT3-Mutation als Monotherapie zum Einsatz.(119) Die empfohlene Tagesdosis von Gilteritinib beträgt 120 mg, die bei fehlendem Therapieansprechen nach 4 Wochen auf 200 mg erhöht werden kann.(119)

Die Nebenwirkungen stammen aus einer Studie, die zur Untersuchung der Sicherheit von Gilteritinib diente, und an der 319 Patient*innen mit R/R AML teilnahmen. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hypotonie, Dyspnoe sowie eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und der Aspartat-Aminotransferase. Seltener, aber trotzdem klinisch signifikant waren QT-Zeit-Verlängerungen im EKG, das DSS und das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES). Das PRES äußert sich in Form von Krampfanfällen, Kopfschmerzen und Verwirrtheit und klingt nach Beendigung der Therapie wieder ab.(119)

3.2.7.2.5 Gemtuzumab Ozogamicin

In der Therapie der AML ist das CD33-Antigen ein vielversprechender Angriffspunkt, da es auf den meisten AML-Zellen und viel seltener auf normalen hämatopoetischen Zellen exprimiert wird.(120)

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

GO ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CD33-Antikörper, der kovalent an das zytotoxische NAGCD gekoppelt ist. Das IgG4-AWK bindet an den CD33-Rezeptor und wird anschließend in die Zelle aufgenommen. Das Peptid – das Antikörper und NAGCD verbindet – wurde so gestaltet, dass es nur im sauren Milieu – wie es im Lysosom eines Myeloblasten vorkommt – freigesetzt wird. NAGCD wirkt zytotoxisch, indem es an die kleine Furche der DNA bindet und dort einen Doppelstrangbruch mit anschließendem Zelltod verursacht.(121,122)

NAGCD weist In-vitro eine Bindung an humane Plasmaproteine von 97 % auf. Es ist ein Substrat des P-Glykoprotein, und man geht davon aus, dass der Hauptstoffwechselweg von GO die hydrolytische Freisetzung von NAGCD ist. Die geschätzte terminale Plasma-HWZ liegt bei ungefähr 96 Stunden.(122)

Dosierung und Nebenwirkungen

GO wird zur Therapie der de-novo CD33-positiven AML in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin angewendet. Das Mindestalter ist 15 Jahre.(122)

Die Induktionstherapie erfolgt mit einer Dosis von 3–5 mg/m² GO, an den Tagen 1, 4 und 7. Währenddessen wird Daunorubicin vom Tag 1–3 mit einer täglichen Dosis von 60 mg/m² und Cytarabin kontinuierlich von Tag 1–7 mit einer täglichen Dosis von 200 mg/m² infundiert. GO wird nur während des ersten Induktionszyklus verabreicht. Ist ein zweiter Induktionszyklus erforderlich, kommen nur Daunorubicin und Cytarabin zur Anwendung. Im Rahmen der Konsolidierung erhalten Patient*innen in CR eine Dosis von 3–5 mg/m² GO und Daunorubicin in einer Dosis von 60 mg/m² am ersten Tag. Ebenso erhalten sie 1 mg/m² Cytarabin alle 12 Stunden von Tag 1–4.(122)

Die folgenden klinisch relevanten schwerwiegenden Nebenwirkungen stammen aus mehreren Studien in denen GO allein oder kombiniert verabreicht wurde. Es traten Lebertoxizität (einschließlich VOD), Blutungen, Infektionen, TLS, infusionsbedingte Reaktionen, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Pyrexie und Tachykardie auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Blutungen, Infektionen, Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö und Thrombozytopenie.(122)

4 Diskussion

Akute Leukämien sind heterogene, sich plötzlich entwickelnde Erkrankungen, die durch abnorme Differenzierung und Proliferation maligner hämatopoetischer Stammzellen gekennzeichnet sind. Je nach betroffener Zelllinie wird zwischen AML und ALL unterschieden. Von der jeweiligen Erkrankung spricht man, wenn mehr als 20 % an myeloischen und mehr als 25 % an lymphatischen Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut nachgewiesen sind. Diese zunehmende Blastenpopulation verdrängt im weiteren Verlauf die normale Hämatopoese. Die Erkrankungen machen sich meist durch unspezifische Symptome bemerkbar und im Blutbild kann eine Panzytopenie vorliegen. In seltenen Fällen kann es zu einer Leukostase kommen, die einen Notfall darstellt und rasch behandelt werden muss.

Die Ursachen für akute Leukämien sind nicht immer eindeutig. Bekannt sind einige Risikofaktoren wie ionisierende Strahlung und Chemotherapien, aber auch genetische Erkrankungen wie das Down-Syndrom, die Fanconi-Anämie oder das Bloom-Syndrom stehen mit akuten Leukämien in Verbindung. In den meisten Fällen sind Chromosomenaberrationen und genetische Veränderungen zu finden, deren Resultat eine erhöhte Proliferation und Differenzierungsstörung der hämatopoetischen Vorläuferzelle sind.

Knochenmarkproben und periphere Blutproben sind das zentrale Element der Diagnostik, die nicht nur zur Diagnosestellung, sondern auch zur Therapieplanung, Risikostratifizierung oder Evaluierung der Remission dienen. Die zytogenetische Diagnostik dient zur Detektion von Chromosomenaberrationen – denn annähernd die Hälfte der erwachsenen AML-Patient*innen und ca. 85 % der ALL-Patient*innen weisen chromosomale Veränderungen auf. Die Immunphänotypisierung wird zur Bestimmung der Linienzugehörigkeit der Leukämie und zur Detektion von therapierelevanten Antigenen eingesetzt. Die Bestimmung der MRD ist für die Beurteilung des Therapieansprechens und Rezidivrisikos der Leukämie relevant. Sie wird zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie bestimmt und ist auch nach der Therapie noch maßgeblich. Schließlich erbringt noch die molekulargenetische Diagnostik Informationen zu

Mutationen in verschiedenen Genen, die wesentlich für die Abschätzung der Prognose sind und eine Grundlage für zielgerichtete Therapien darstellen.

Im Hinblick auf die Therapie der ALL und AML ist das allgemeine Schema ähnlich. Die Wahl der Therapie hängt vom Allgemeinzustand, dem Patient*innenalter und den spezifischen Merkmalen der vorliegenden akuten Leukämie ab. Wenn keine Vorphase nötig ist, beginnt die Therapie mit der Induktion, auf die eine Konsolidierungstherapie folgt. Ziel der Induktion ist das Erreichen einer CR, während die Konsolidierung die weitere Elimination von residuellen Leukämiezellen zum Ziel hat. Im Rahmen der Konsolidierung kann auch die HSCT stattfinden die überwiegend bei Hochrisiko-Patient*innen, Therapierefraktärität und nicht zuletzt beim Rezidiv angewendet wird. Auf die Konsolidierung folgt eine Erhaltungstherapie, die in der Regel weniger intensiv ist und der Aufrechterhaltung der Remission dient. Trotz adäquater Therapie kann es zur Therapierefraktärität oder zum Rezidiv nach der Therapie kommen. Hierfür stehen separate Substanzen oder die HSCT zur Verfügung.

Die ausgiebige Forschung genetischer Faktoren hat nicht nur zum Verständnis der Krankheitsentstehung, sondern auch zur Entwicklung zielgerichteter Therapien verholfen. Diese Therapeutika wirken gegen spezifische genetische Biomarker einer bestimmten Tumorentität. Der Wirkstoff wird gezielt am Erkrankungsgebiet freigesetzt, wodurch die off-target Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert werden. Voraussetzung für die Anwendung dieser Wirkstoffe ist eine gezielte molekulare Diagnostik.

Die Leukämietherapie wird von supportiven Maßnahmen begleitet, die zur Bewältigung von krankheits- oder therapiebedingten Komplikationen, wie Infektionen oder Blutungen dienen.

Die ALL betrifft mit rund 80 % hauptsächlich Patient*innen im Kindesalter, die auch sehr gute Heilungschancen haben. Die anderen 20 % der Betroffenen sind Erwachsene und vorwiegend ältere Patient*innen – mit einer vergleichsweise schlechteren Heilungsaussicht von 20–40 %.

Nach bestätigter Diagnose beginnt die Therapie mit der Vorphase, in der mit Dexamethason und gegebenenfalls Cyclophosphamid die Tumormasse sicher reduziert und damit ein TLS vorgebeugt werden soll. Die anschließende Induktion,

die aus 1 bis 2 Zyklen besteht, wird häufig mit Substanzen wie Vincristin, Daunorubicin, Dexamethason, Asparaginase, Cyclophosphamid, Methotrexat, Cytarabin und Mercaptopurin durchgeführt – die häufig auch kombiniert werden. Die nachfolgende Konsolidierung erfolgt mit ähnlichen Wirkstoffen wie bei der Induktion, wobei mehr Zyklen vorgesehen sind. Hochdosis-Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin und Pegasparaginase, im alternierenden Einsatz haben in dieser Phase gute Outcomes erzielt. Die anschließende Erhaltungstherapie ist essenziell für bessere Outcomes und sieht eine längerfristige Medikamenteneinnahme vor, in der Regel unter Verwendung von Mercaptopurin und Methotrexat. Aufgrund der häufigen Hirnhautbeteiligung der ALL ist eine ZNS-Prophylaxe unerlässlich. Die intrathekale Therapie kann mit Methotrexat, Hydrocortison und Cytarabin erfolgen. Eine ZNS-Beteiligung äußert sich mitunter durch Krampfanfälle und kann ein Reservoir für ein Rezidiv darstellen.

Für die Therapie der ALL steht eine breite Palette von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Angriffspunkten zur Verfügung. Herkömmliche Zytostatika greifen entsprechend ihrem Wirkmechanismus ein breiteres Spektrum von Zellen an und haben daher auch mehr Nebenwirkungen zur Folge.

Methotrexat wird in hohen Dosen im Bereich von 1–12 g/m² eingesetzt, die vor allem bei Hochrisiko-Patient*innen gute Outcomes gezeigt haben. Niedrigere Dosen im Bereich von 15–30 mg/m² werden in der Erhaltungstherapie eingesetzt.

Das Vinca-Alkaloid Vincristin kommt häufig in der Hämatonkologie zur Anwendung, bringt jedoch auch umfangreiche Nebenwirkungen mit sich. Die relevanteste Nebenwirkung ist die Neurotoxizität, die sich als periphere Neuropathie äußert. Sie ist dosislimitierend und nach Absetzen meist reversibel.

Cyclophosphamid ist ein alkylierendes Zytostatikum, das zur Induktion und Konsolidierung eingesetzt und gemeinsam mit Cytarabin und Mercaptopurin kombiniert werden kann. Die Urotoxizität ist ein dosislimitierender Faktor von Cyclophosphamid.

Das Anthrazyklin Daunorubicin kommt in der Remissionsinduktion zum Einsatz. Die Interkalation mit der DNA führt zur Hemmung der DNA- und RNA-Synthese – weitere DNA-Schäden entstehen durch freie Radikale. Die Kardiotoxizität ist eine der häufigsten, schwerwiegendsten und dosislimitierenden Nebenwirkungen von Daunorubicin. Es ist darauf zu achten, dass die maximale kumulative Dosis von

550 mg/m² nicht überschritten wird, da dies zu Herzinsuffizienz, Myokarditis oder Perikarditis führen kann. Diese Nebenwirkungen können auch noch lange Zeit nach der Therapie auftreten.

Glukokortikoide zählen zu den ersten Substanzen, die in der Therapie der ALL eingesetzt wurden und sind auch heute noch von Relevanz. Verwendet werden Prednison und Dexamethason. Letzteres ist hochpotent, langwirksam und erfordert eine sorgfältige Dosisanpassung während der Therapie. Dexamethason kann in der Vorphase, Induktion und bei der Leukostase eingesetzt werden.

Cytarabin ist ein zytostatisch wirksames Cytidin-Analogon, das in der Induktion, Konsolidierung und ZNS-Prophylaxe eingesetzt wird. Therapie-Schemas mit hochdosiertem Cytarabin zeigten positive Outcomes in der Konsolidierung. Eine relevante und seltene Nebenwirkung ist das Cytarabin-Syndrom, das in der Regel unmittelbar nach Verabreichung auftritt und mit Kortikosteroiden behandelt wird.

Asparaginase wirkt ALL-spezifisch und führt in lymphatischen Leukämiezellen durch das Fehlen der Asparaginsynthetase zum Aspartatmangel, der zur Hemmung des Zellwachstums und zur Apoptose führt. Asparaginase verursacht nicht die klassischen Nebenwirkungen zytotoxischer Substanzen, sondern wirkt sich vor allem auf die Leber aus. Die pegylierte Form der Asparaginase hat eine längere HWZ und ist weniger immunogen.

Neben den klassischen Zytostatika stehen für die ALL mehrere zielgerichtete Therapeutika zur Verfügung.

Patient*innen mit PhC-positiver ALL haben generell eine ungünstige Prognose und ein schlechtes Outcome mit der Standard-Chemotherapie allein. Mit Imatinib steht ein TKI für diese Chromosomen-Translokation zur Verfügung – doch trotzdem können einige Patient*innen Resistenzen gegen den Wirkstoff entwickeln. Um dieses Problem zu überkommen, stehen mittlerweile TKI der neuen Generation zur Verfügung.

INO ist ein gegen CD22-positive Zellen gerichtetes AWK. Nach Bindung kommt es zur intrazellulären Freisetzung des zytotoxischen NAGCD und in weiterer Folge zur Apoptose. Die VOD ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die durch INO auftreten kann.

Die ALL weist eine hohe Expression von CD19-positiven Zellen auf. Der bispezifische Antikörper Blinatumomab mit seinen zwei Domänen, bindet an CD19

von Leukämiezellen und an CD3 von T-Zellen. Durch die Bindung an CD3 werden die T-Zellen aktiviert und mit CD19 auf B-Zellen verbunden, die daraufhin lysiert werden. Wegen des raschen hydrolytischen Abbaus erfolgt die Verabreichung als Dauerinfusion. Im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie zeigt sich Blinatumomab im R/R-Setting vielversprechend.

Tisagenlecleucel, eine CAR-T-Zell-Therapie, wirkt ebenfalls gegen CD19-positive Zellen und wird bei R/R B-Zell-ALL eingesetzt. Das Besondere an dieser Therapie ist der Einsatz von körpereigenen, modifizierten T-Zellen. Tisagenlecleucel werden einerseits positive Ansprechraten, andererseits aber auch Neurotoxizität und das ZFS nachgesagt.

Die AML ist die häufigste akute Leukämie des Erwachsenenalters und betrifft überwiegend Menschen im höheren Lebensalter. Ein maßgebendes Element der Induktionstherapie ist das seit mehreren Jahrzehnten eingesetzte „7+3“ Schema, das die Prognose von AML-Patient*innen dramatisch verbesserte. Es besteht aus einer siebentägigen Gabe von Cytarabin in Kombination mit einer dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins. Weitere relevante Wirkstoffe sind Midostaurin, GO und CPX-351. Die anschließende Konsolidierung verläuft in der Regel ähnlich wie die Induktion und umfasst meist zwei bis drei Therapiezyklen. Je nach Alter der Patient*innen kann hoch- oder intermediär dosiertes Cytarabin eingesetzt werden. Limitierenden Faktoren für eine intensive Chemotherapie sind häufig der Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen. Die Erhaltungstherapie gewinnt auch bei der AML zunehmend an Bedeutung – mit Azacitidin im Vordergrund und einer neuen Tendenz zu zielgerichteten Therapien.

Ähnlich wie bei der ALL, gibt es auch bei der AML klassische Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die Wirkstoffe Daunorubicin und Cytarabin werden bei der AML im Rahmen des „7+3“-Schemas kombiniert eingesetzt. Cytarabin spielt eine wichtige Rolle bei der Induktion, der Konsolidierung, beim Rezidiv und bei fehlendem Therapieansprechen. Die Dosierung variiert je nach Situation, wobei niedrige Dosen den Vorteil einer geringeren Toxizität haben.

Das synthetische Anthrachinon Mitoxantron ist Daunorubicin ähnlich, hat aber zusätzlich den Vorteil einer geringeren Kardiotoxizität. Es wird in der

Induktionstherapie in Kombination mit Cytarabin, aber auch beim Rezidiv als Monotherapie eingesetzt.

CPX-351 ist die liposomale Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin in einem synergistischen Molverhältnis von 5:1. Diese Formulierung ermöglicht eine verlängerte Wirkung der beiden Wirkstoffe im Knochenmark und eine erhöhte Aufnahme durch Leukämiezellen. Dadurch erhöht sich die zytotoxische Wirkung gegen Leukämiezellen im Vergleich zu den freien Wirkstoffen. Es kommt bei der AML mit myelodysplastischen Veränderungen und der therapieassoziierten AML zur Anwendung.

Das Cytidin-Analogon Azacitidin gehört zu den hypomethylierenden Substanzen. Es kommt bei Patient*innen zum Einsatz, die für eine HSCT nicht geeignet sind und zeigt auch Potenzial in der Erhaltungstherapie.

Zielgerichtete Therapien sind auch bei der AML von Relevanz. NGS, das bessere Verständnis der Krankheitsbiologie und die Identifizierung bestimmter Genmutationen waren für die Entwicklung neuer Substanzen von besonderer Bedeutung.

Mutationen im IDH1-Gen können zur Störung der Zelldifferenzierung führen und das Wachstum von Tumorzellen fördern. Der IDH1-Inhibitor Ivosidenib soll durch die Verringerung von 2-HG die normale Zelldifferenzierung wiederherstellen. Der Wirkstoff wird gemeinsam mit Azacitidin bei Patient*innen mit IDH1-Mutation eingesetzt, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.

Ein weiteres Target ist BCL2. Es ist relevant für die Apoptose und kann bei der AML überexprimiert sein, wodurch diese Zellen in der Lage sind zu überleben. Venetoclax hemmt BCL2, wodurch der programmierte Zelltod eingeleitet wird. Dieser Wirkstoff kommt ebenso gemeinsam mit Azacitidin bei Patient*innen zum Einsatz, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind. Venetoclax kann zu Therapiebeginn ein TLS auslösen, das durch Aufdosierung und ausreichender Hydratation vermieden werden kann.

Midostaurin ist ein Inhibitor multipler Kinasen. Für die AML relevant ist die Hemmung von FLT3, die bei bis zu einem Drittel der Patient*innen mutiert sein kann und für unkontrolliertes Zellwachstum und Proliferation verantwortlich ist. Midostaurin wird mit Daunorubicin und Cytarabin in der Induktion und

Konsolidierung eingesetzt. Durch den Wirkmechanismus und der Hemmung mehrerer Kinasen, kann es auch zu einer Vielzahl an Nebenwirkungen kommen. Gilteritinib ist ein TKI-Hemmer der zweiten Generation, der ebenfalls die FLT3 hemmt. Im Gegensatz zu Midostaurin wird Gilteritinib bei der R/R AML als Monotherapie eingesetzt. In einer für die Zulassung relevanten Studie schnitt Gilteritinib besser ab als die Salvage-Chemotherapie.

GO hat das CD33-Antigen als Angriffspunkt, das auf einer Vielzahl von AML-Zellen vorkommt. Wie INO ist GO ein AWK, das mit NAGCD gekoppelt ist und ebenfalls die schwerwiegende VOD als unerwünschte Arzneimittelwirkung hervorrufen kann.

Im Allgemeinen ist eine präzise Diagnostik entscheidend für die weitere Therapie, die wiederum von vielen Faktoren wie dem Allgemeinzustand der Patient*innen, der Zytogenetik und dem Vorliegen eines Rezidivs beeinflusst wird. Neben der Standard-Chemotherapie stehen auch zielgerichtete Therapeutika zur Verfügung. Diese sind in erster Linie therapieresistenten oder rezidierten Fällen vorbehalten und können eine Ergänzung zu den klassischen Zytostatika darstellen, die primär als Standard in der initialen Induktion und Konsolidierung gelten. Viele zielgerichtete Therapien haben sich als aussichtsreich erwiesen und versprechen weniger off-target Nebenwirkungen als konventionelle Zytostatika. Zusätzlich können einige oral eingenommen werden. Diese Therapeutika bringen jedoch auch verschiedene Herausforderungen mit sich, die nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Dazu gehören die Entwicklung von Resistenzen oder spezifische Nebenwirkungen bestimmter Wirkstoffe, wie das PRES, VOD, DSS oder TLS, auf die entsprechend reagiert werden muss.

Die Entwicklungen und Forschungen auf dem Gebiet der zielgerichteten Therapien können für die Zukunft großes Potenzial bieten, die Prognose von ALL- und AML-Patient*innen zusätzlich verbessern und gegebenenfalls weitere Wege in die Induktions- und Konsolidierungstherapie finden.

Literaturverzeichnis

1. Devine SM, Larson RA. Acute leukemia in adults: recent developments in diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 1994;44(6):326-52.
2. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(3):579-96.
3. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015;121(15):2517-28.
4. Berger DP, Mertelsmann R, Verlagsgesellschaft e. Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie: ecomed Verlagsgesellschaft in Hüthig Jehle Rehm; 2017.
5. Lichtman MA, Kaushansky K, Prchal JT, Levi MM, Burns LJ, Linch DC. *Williams Manual of Hematology, 10e.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
6. Possinger K, Regierer AC, Eucker J, Dieing A, Eucker J, Flath B, et al. *Facharztwissen Hämatologie Onkologie: Urban & Fischer;* 2020.
7. Loke J, Kansagra AJ. *Fast Facts: Leukemia: S.Karger AG;* 2022.
8. Mrozek K, Harper DP, Aplan PD. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(5):991-1010, v.
9. P. M, Borjas-Gutierrez C, M. G, E. L, M. A, R. J. Pathophysiology of Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic.* InTech; 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/54652> [Accessed 14. May 2024].
10. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Bellam N, Blum W, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(7):858-914.
11. Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med.* 2011;31(4):631-47, ix.
12. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:59.
13. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2020;395(10230):1146-62.
14. Onkopedia. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [Internet] 2022 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>] [Accessed 3. Aug 2024].

15. Blackburn LM, Bender S, Brown S. Acute Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(6):150950.
16. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
17. Yoon JH, Lee S. Diagnostic and therapeutic advances in adults with acute lymphoblastic leukemia in the era of gene analysis and targeted immunotherapy. *Korean J Intern Med.* 2024;39(1):34-56.
18. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3).
19. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16010.
20. Estey E, Hasserjian RP, Dohner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood.* 2022;139(3):323-32.
21. San Jose-Eneriz E, Gimenez-Camino N, Agirre X, Prosper F. HDAC Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* 2019;11(11).
22. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J (2013).* 2020;103(3):38-40.
23. Hiddemann W, Bartram CR. *Die Onkologie: Springer Berlin Heidelberg;* 2010.
24. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):247-60.
25. Bullinger L, Dohner K, Dohner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934-46.
26. Kompetenznetz Leukämie. Akute myeloische Leukämie (AML) [Internet]. Available from: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml> [Accessed 5. Feb 2022]. .
27. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J.* 2016;6(7):e441.
28. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. *Blood Res.* 2020;55(S1):S1-S4.
29. American Cancer Society, Signs and Symptoms of Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet] 2024 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>] [Accessed 20. Dec 2024].

30. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:98-117.
31. American Cancer Society, Tests for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. 2024 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>] [Accessed 21. Dec 2024].
32. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
33. Onkodin. Immunphänotypisierung [Internet] 2008 [Available from: <https://www.onkodin.de/e2/e51675/e52556/e52757/>] [Accessed 1. Mar 2022].
34. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
35. Ahmadmehrabi K, Haque AR, Aleem A, Griffiths EA, Roloff GW. Targeted Therapies for the Evolving Molecular Landscape of Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18).
36. Vakiti A, Reynolds SB, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia [Internet] In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 27. Apr 2024 [cited 1. Jun 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>.
37. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol*. 2022;29(9):6245-59.
38. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
39. UpToDate, Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment [Internet]. 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-prevention-and-treatment>] [Accessed 8. Sep 2024].
40. Springer Medizin eMedpedia. Akute lymphatische Leukämie [Internet] [Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/dgim-innere-medicin/akute-lymphatische-leukaemie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_467] [Accessed 13. Sep 2024].

41. Gokbuget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1903-30.
42. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645-66.
43. ONKOPEDIA, Akute Lymphatische Leukämie (ALL). [Internet] 05/2022, <https://www.onkopedia.com/s/6KWF3I> [Accessed 20. Mar 2025].
44. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
45. Aktories K, Unger C. Tumortherapeutika. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2022. p. 897-1016.
46. Lazarus HM, Advani AS. Adult acute lymphocytic leukemia : biology and treatment. Totowa, NJ: Humana Press; 2011.
47. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate [Internet] In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 11. Dec 2024 [cited 30. Dec 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>.
48. Verma P, Kar B, Varshney R, Roy P, Sharma AK. Characterization of AICAR transformylase/IMP cyclohydrolase (ATIC) from *Staphylococcus lugdunensis*. *FEBS J*. 2017;284(24):4233-61.
49. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneispezialitätenregister. Methotrexat Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=135827&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 12. Dec 2024].
50. PharmaWiki. Methotrexat [Internet]. 2025 [Available from: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=methotrexat> [Accessed 5. Jan 2025].
51. Raj TA, Smith AM, Moore AS. Vincristine sulfate liposomal injection for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:4361-9.
52. Awosika AO, Below J, Das JM. Vincristine [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 30. Oct. 2023 [cited 8. Jan 2025] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537122/>.
53. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneispezialitätenregister. Vincristin Pfizer 2 mg Injektions-/Infusionslösung, [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-22267&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 8. Jan 2025].

54. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Updated 3. Jul 2023. [cited 10. Jan 2025] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>.
55. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie: Springer Berlin Heidelberg; 2020.
56. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister. Endoxan "Baxter" 1 g - Trockenstechampulle [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=17948&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 15. Jul 2024].
57. Pschyrembel, Mesna [Internet]. 2023 [Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4ua0019.han.medunigraz.at/mesna/K0E39/doc/>] [Accessed 10. Jan 2025].
58. Sprangers BEN, Cosmai L, Porta C. 16 - Conventional chemotherapy. In: Finkel KW, Perazella MA, Cohen EP, editors. Onco-Nephrology. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 127-53.e11.
59. Herdegen T, Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold GR, Wätzig V. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
60. Shu Q, Nair V. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) as a target in drug discovery. *Med Res Rev.* 2008;28(2):219-32.
61. DocCheck Flexikon, Desoxyadenosintriphosphat [Internet]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Desoxyadenosintriphosphat> [Accessed 20. Sep 2024].
62. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister. Puri - Nethol - 50mg-Tabletten [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=8931&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 20. Sep 2024].
63. Sharma H, Wadhwa R. Mercaptopurine [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2023 May 22, [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557620/>.
64. Saleem T, Kasi A. Daunorubicin [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2023 Aug 28, [cited 25 Sep 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559073/>.
65. Murphy T, Yee KWL. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(16):1765-80.

66. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneispezialitätenregister. Daunoblastin 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=15778&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 25. Sep 2024].
67. Inaba H, Pui C-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1096-106.
68. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneispezialitätenregister. Dexamethason HCS 8 mg Tabletten [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=138041&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 22. Sep 2024].
69. Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B. Dexamethasone. [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2023 May 2. [cited 22. Sep 2024] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482130/>.
70. DrugBank. Cytarabine [Internet]. 2024; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00244> [Accessed 16. Aug 2024].
71. Faruqi A, Tadi P. Cytarabine. [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 8. Aug 2023, [cited 16. Aug 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557680/>.
72. DrugBank. Asparaginase Escherichia coli [Internet]. 2024; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00023> [Accessed 20. Aug 2024].
73. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2273-80.
74. DrugBank. Pegaspargase [Internet]. 2024; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00059> [Accessed 20. Aug 2024].
75. Honecker F, Claßen J, Preiß J, Dornoff W. Taschenbuch Hämatologie und Onkologie : Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. München, GERMANY: W. Zuckschwerdt Verlag; 2022.
76. Smith CEP, Prasad V. Targeted Cancer Therapies. *Am Fam Physician*. 2021;103(3):155-63.
77. Seifert R. Arzneistoffe zur Behandlung von malignen Tumorerkrankungen. In: Seifert R, editor. *Basiswissen Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 425-42.
78. Padma VV. An overview of targeted cancer therapy. *Biomedicine (Taipei)*. 2015;5(4):19.

79. Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, Gupta M, Ardianto C, Goh KW, et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21).
80. UFHealth. Targeted therapies for cancer [Internet]. 2021; Available from: <https://ufhealth.org/care-sheets/targeted-therapies-for-cancer> [Accessed 28. Aug 2024].
81. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Targeted therapy paves the way for the cure of acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(2):207-23.
82. Europäische Kommission. BESPONSA 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Internet] Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170629138094/anx_138094_de.pdf [Accessed 28. Aug 2024].
83. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(1):4.
84. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneispezialitätenregister. Imagerolan 100 mg-Filmtabletten [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=137088&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 30. Aug 2024].
85. Flynn JP, Gerriets V. Imatinib [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 20. Jun 2023, [cited 30. Aug 2024] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551676/>.
86. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1033-50.
87. Burt R, Warcel D, Fielding AK. Blinatumomab, a bispecific B-cell and T-cell engaging antibody, in the treatment of B-cell malignancies. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):594-602.
88. DrugBank. Blinatumomab [Internet]. 2024; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09052> [Accessed 14. Sep 2024].
89. Europäische Kommission. BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. [Internet] Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180618140224/anx_140224_de.pdf [Accessed 14. Sep 2024].
90. Cook J, Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(4):276-93.

91. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Tisagenlecleucel (Kymriah): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Relapsed or refractory follicular lymphoma [Internet] Ottawa (ON)2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599989/>] [Accessed 16. Sep 2024].
92. Europäische Kommission. Kymriah 1,2 x 10 bis 6 x 10 Zellen Infusionsdispersion. [Internet] Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823142108/anx_142108_de.pdf [Accessed 16. Sep 2024].
93. The Pharmaceutical journal. Current treatments and future targeted treatments for acute myeloid leukaemia [Internet]. Updated 2021. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/current-treatments-and-future-targeted-treatments-for-acute-myeloid-leukaemia> [Accessed 29. Sep 2024].
94. Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R. Modern Hematology: Biology and Clinical Management: Humana Press; 2007.
95. Rowe JM. The "7+3" regimen in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022;107(1):3.
96. Leukemia & Lymphoma Society. Chemotherapy and Drug Therapy. [Internet]. Available from: <https://www.lls.org/leukemia/acute-myeloid-leukemia/treatment/chemotherapy-and-drug-therapy> [Accessed 25. Aug 2024].
97. Senapati J, Kadia TM, Ravandi F. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: advances and controversies. *Haematologica*. 2023;108(9):2289-304.
98. ONKOPEDIA. Akute Myeloische Leukämie (AML) [Internet] 2023 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>] [Accessed 28. Aug 2024].
99. Economides MP, McCue D, Borthakur G, Pemmaraju N. Topoisomerase II inhibitors in AML: past, present, and future. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(13):1637-44.
100. Thomas X, Archimbaud E. Mitoxantrone in the treatment of acute myelogenous leukemia: a review. *Hematol Cell Ther*. 1997;39(4):63-74.
101. Vial T, Descotes J. 16 - Anticancer drugs and immunomodulators. In: Descotes J, editor. *Human Toxicology*. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 1996. p. 439-71.
102. Baxter. Onkotrone [Internet] Available from: https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2019-01/onkotrone_fs.pdf [Accessed 25. Sep 2024].
103. Wolach O, Itchaki G, Bar-Natan M, Yeshurun M, Ram R, Herscovici C, et al. High-dose cytarabine as salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia--is more better or more of the same? *Hematol Oncol*. 2016;34(1):28-35.

104. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-92.
105. Europäische Kommission. Vyxeos 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Internet] Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823141901/anx_141901_de.pdf [Accessed 3. Jul 2024].
106. Schuh AC, Döhner H, Pleyer L, Seymour JF, Fenaux P, Dombret H. Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;116:159-77.
107. DrugBank. Azacitidine [Internet]. 2024; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00928> [Accessed 13. Jul 2024].
108. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneispezialitätenregister. Azacitidin EVER Pharma 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension [Internet]. Available from https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=140591&type=DOTC_FACH_INFO [Accessed 6. Jul 2024].
109. Yu J, Jiang PYZ, Sun H, Zhang X, Jiang Z, Li Y, et al. Advances in targeted therapy for acute myeloid leukemia. *Biomarker Research*. 2020;8(1):17.
110. American Cancer Society. Targeted Therapy Drugs for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet] Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/treating/targeted-therapy.html> [Accessed 14. Jun 2024].
111. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Ivosidenib [Internet] Updated 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548827> [Accessed 17. Jun 2024].
112. Europäische Kommission. Tibsovo 250 mg Filmtabletten [Internet] Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504160008/anx_160008_de.pdf [Accessed 17. Jun 2024].
113. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(7):617-29.
114. Wei Y, Cao Y, Sun R, Cheng L, Xiong X, Jin X, et al. Targeting Bcl-2 Proteins in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2020;10:584974.
115. Europäische Kommission. Venclyxto 10 mg Filmtabletten, Venclyxto 50 mg Filmtabletten, Venclyxto 100 mg Filmtabletten [Internet] Available from:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210519151903/anx_151903_de.pdf [Accessed 19. Jun 2024].

116. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Midostaurin [Internet] Updated 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548874> [Accessed 22. Jun 2024].

117. Europäische Kommission. Rydapt 25 mg Weichkapseln [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/anx_138684_de.pdf [Accessed 22. Jun 2024].

118. Marjoncu D, Andrick B. Gilteritinib: A Novel FLT3 Inhibitor for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Adv Pract Oncol*. 2020;11(1):104-8.

119. Europäische Kommission. Xospata 40 mg Filmtabletten [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146187/anx_146187_de.pdf [Accessed 28. Jun 2024]. .

120. Thol F, Schlenk RF. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(8):1185-95.

121. Selby C, Yacko LR, Glode AE. Gemtuzumab Ozogamicin: Back Again. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(1):68-82.

122. Europäische Kommission. MYLOTARG 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180419140489/anx_140489_de.pdf [Accessed 30. Jun 2024].

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde stellenweise folgendes Tool verwendet:

DeepL Write
Jaroslaw Kutylowski
<https://www.deepl.com/de/write>