

## HINTERGRUND

### Akute Myeloische Leukämie (AML)

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene, maligne Erkrankung des hämatopoetischen Systems.<sup>1-3</sup> Sie entsteht durch die Entartung und unkontrollierte Proliferation unreifer Vorläuferzellen (Blasten) der myeloischen Reihe, wobei unterschiedliche Zelllinien betroffen sein können (Abb. 1). Die Blasten breiten sich rasch im Knochenmark aus, wodurch sie die normale Hämatopoese verdrängen und beeinträchtigen.<sup>3, 4</sup> Dies führt bei den meisten Patienten zu einer Anämie, die sich durch Müdigkeit, Blässe und Leistungsabfall äußert. Außerdem kommt es durch einen Mangel an funktionsfähigen weißen Blutzellen (Neutropenie) zu einer erhöhten Infektanfälligkeit.<sup>1</sup> Durch die verminderte Zahl an Thrombozyten (Thrombozytopenie) steigt zudem das Risiko für Blutungen (Hypokoagulabilität) und Gerinnungsstörungen (Hyperkoagulopathie), die sich u. a. in Form von Thrombosen und Embolien bemerkbar machen. Darüber hinaus breiten sich die Blasten häufig auch in Organen sowie im Skelett aus und können dann u. a. zur Vergrößerung von Lymphknoten, Milz und Leber oder zu Knochen- und Gelenkschmerzen führen.<sup>1, 2</sup>

#### Klassifikation

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Einteilung der AML. Zunächst kann zwischen primärer und sekundärer AML unterschieden werden, wobei sich eine sekundäre AML infolge einer vorangegangenen

#### Fast Facts

Jährliche Inzidenz: 3,7/100.000 Einwohner<sup>1</sup>

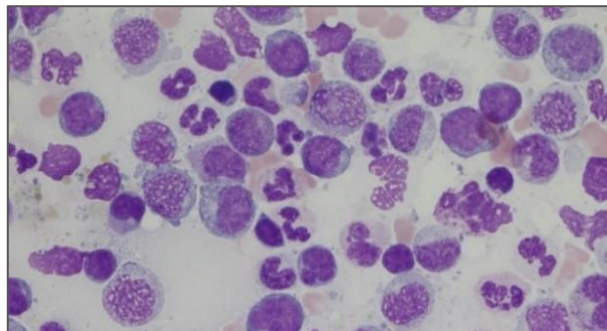
Medianes Erkrankungsalter: ~ 72 Jahre<sup>5, 6</sup>

Ursachen: weitgehend unbekannt; Risikofaktoren u. a. Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, Benzolen und Zytostatika sowie Tabakrauchen und Vorerkrankungen wie Myelodysplastische Syndrome (MDS)<sup>1, 2</sup>

Symptomatik:<sup>1, 2</sup>

- Anämie
- Erhöhte Infektanfälligkeit
- Erhöhtes Risiko für Blutungen und Gerinnungsstörungen
- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Vergrößerung von Lymphknoten, Milz und Leber
- Entwicklung der Symptome kann individuell unterschiedlich sein

Prognose: abhängig u. a. von zyto- und molekulargenetischen Veränderungen sowie Alter, initialer Leukozytenzahl und Begleiterkrankungen<sup>1, 7</sup>



**Abbildung 1:** Knochenmarkblasten bei einer AML. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dr. Torsten Haferlach, Münchner Leukämie Labor GmbH.

hämatologischen Erkrankung wie beispielsweise eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder Myeloproliferativer Neoplasien (MPN) entwickelt und in der Regel mit einer schlechteren Prognose verbunden ist als die primäre (de novo) AML.<sup>8,9</sup> Die therapieassoziierte AML (tAML), die infolge einer vorangegangenen zytotoxischen Therapie auftritt, ist eine weitere Form der (sekundären) AML.<sup>9</sup>

Die Klassifikation der World Health Organization (WHO) von 2016 spiegelt das verbesserte Verständnis der molekularen Pathogenese der AML wider. Aktuell werden vier Hauptgruppen unterschieden: AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien und AML, nicht anderweitig spezifiziert.<sup>10</sup>

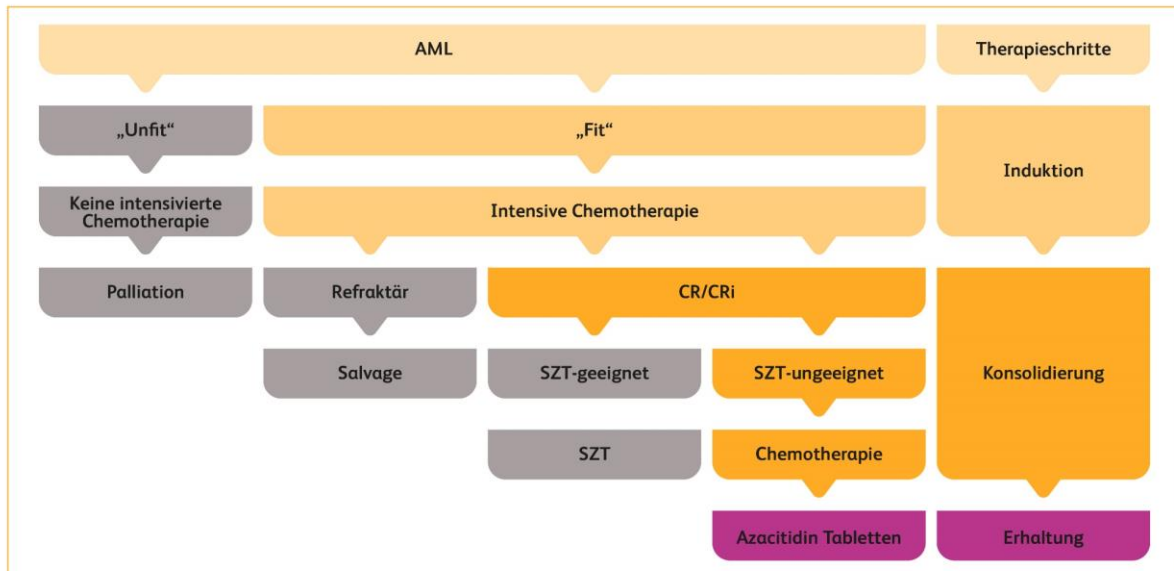
## Prognose

- Die Prognose hängt im Wesentlichen von Alter, Komorbiditäten, Art der AML sowie zyto- und molekulargenetischen Veränderungen ab.<sup>1,9</sup>
- Bei jüngeren Patienten (15-34 Jahre) liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei etwa 60 %. Dieser Wert sinkt bei Patienten, die älter sind als 75 Jahre, auf etwa 5 %.<sup>5</sup>
- Die molekular- und zytogenetischen Veränderungen werden nach der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation in drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose (günstig, intermediär und ungünstig) eingeteilt.<sup>9</sup>

## Therapie

Der Therapieansatz bei AML ist in der Regel kurativ intendiert und umfasst bei geeigneten Patienten zunächst eine intensive Induktionstherapie mit dem Ziel einer kompletten Remission der Erkrankung, die möglichst lange erhalten werden soll. An die intensive Chemotherapie schließt sich teilweise eine medikamentöse Konsolidierungstherapie oder auch eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) an. Ferner erhalten die Patienten zusätzlich eine Best Supportive Care (BSC). Im Falle eines Rezidivs stellt nur die HSZT für fitte Patienten eine kurative Therapieoption dar.<sup>1</sup> Wenn Patienten dafür nicht infrage kommen (beispielsweise aufgrund eines hohen Alters sowie aufgrund von Komorbiditäten) oder diese Behandlung nicht wünschen, ist das therapeutische Ziel, eine Remission nach einer Induktionstherapie möglichst langfristig zu erhalten.<sup>11</sup> Für das Konzept der Erhaltungstherapie bei verschiedenen Subtypen der AML standen allerdings bisher keine bzw. nur wenige Optionen zur Verfügung.<sup>1</sup> Abbildung 2 gibt einen Überblick über die derzeitige Therapielandschaft bei AML.

Die Therapie der AML sollte an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum durchgeführt werden und im Rahmen von Studien oder in Anlehnung an geltende Studienprotokolle erfolgen.<sup>1</sup> Wichtig für die Therapieentscheidung sind WHO-Klassifikation, ELN-Risikoklasse, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten. Der erste Schritt zur Therapie ist die allgemeine Einschätzung, ob ein Patient für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommt bzw. diese wünscht oder nicht.<sup>9</sup>



**Abbildung 2:** Therapielandschaft bei AML. Modifiziert nach<sup>1,12-14</sup>

CR: vollständige Remission; CRi: CR mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes; SZT: Stammzelltransplantation

## Intensive und nicht-intensive AML-Therapieoptionen bei neu diagnostizierter AML<sup>1, 7, 9, 15</sup>

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Wirkstoffe, die bei neudiagnostizierter AML zur Anwendung kommen.

Intensive Therapien	Nicht-intensive Therapien
<p>Mögliche Behandlungsoptionen:<sup>*, 5</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induktionstherapie<sup>#</sup> (3+7-Schema aus Anthrazyklin kombiniert mit Cytarabin)</li> <li>• Konsolidierungstherapie</li> <li>• Nach Ansprechen auf die Induktionstherapie: Azacitidin Tabletten zum Remissionserhalt, höher dosierte Cytarabin-basierte Therapie oder eine HSZT</li> </ul>	<p>Mögliche Behandlungsoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypomethylierende Wirkstoffe (injizierbares Azacitidin oder Decitabin jeweils an Monotherapie oder in Kombination mit Venetoclax)</li> <li>• Niedrigdosierte Chemotherapie (Cytarabin)</li> <li>• Best Supportive Care (Bluttransfusionen bei Anämie, Infektbekämpfung etc.)</li> </ul> <p>Keine kurative Behandlung; symptomlindernde und lebensverlängernde Maßnahmen stehen im Vordergrund</p>

\* Patienten mit FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-Mutation sollten laut Leitlinie Midostaurin gemäß Fachinformation erhalten;

<sup>5</sup> Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML), mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt oder mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt sollten Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit dem „3+7-

Schema“ gemäß Fachinformation erhalten; # Patienten mit AML-MRC und Patienten mit tAML können statt dem klassischen „3+7-Schema“ CPX-351 gemäß Fachinformation bekommen.<sup>1</sup>

## Therapieoptionen bei rezidivierter/refraktärer (R/R) AML<sup>1</sup>

Nach Möglichkeit sollte eine intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer HSZT, durchgeführt werden. Patienten, für die eine intensive Salvage-Therapie nicht infrage kommt, können mit einem hypomethylierenden Wirkstoff behandelt werden oder erhalten eine Best Supportive Care (BSC). Weiterhin wird laut Leitlinie der Einschluss in eine klinische Studie empfohlen.

## Wirkstoffe von Bristol Myers Squibb in der AML-Therapie: Azacitidin Tabletten (CC-486)<sup>15</sup> und injizierbares Azacitidin<sup>16</sup>

Bristol Myers Squibb verfügt derzeit über zwei Präparate zur AML-Therapie, die in unterschiedlichen Behandlungsstadien eingesetzt werden können. Beide enthalten den aktiven Wirkstoff Azacitidin. Da sie jedoch nicht bioäquivalent sind, können und dürfen die beiden Darreichungsformen aufgrund der Unterschiede bezüglich Expositionsdauer und Dosis nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Ferner adressieren die beiden Therapien unterschiedliche Patientengruppen mit verschiedenen Therapiezielen, was sich in den jeweiligen Indikationen widerspiegelt.<sup>13, 15, 16</sup>

Azacitidin Tabletten (CC-486, Onureg®) <sup>15</sup>	Injizierbares Azacitidin (Vidaza®) <sup>16</sup>
<p>Orale Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die eine vollständige Remission (complete remission; CR) oder eine CR mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes (complete remission with incomplete blood count recovery; CRi) nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind. Dies schließt auch Patienten ein, die sich gegen eine HSZT entschieden haben.</p>	<p>Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myelodysplastische Syndrome (MDS) mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS)</li> <li>• Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML) mit 10-29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung</li> <li>• Akute Myeloische Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO)</li> <li>• AML mit &gt; 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation</li> </ul>

## Über Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb ist ein weltweit tätiges BioPharma-Unternehmen, das sich die Erforschung, Entwicklung und den Einsatz innovativer Medikamente zur Aufgabe gemacht hat, die Patienten dabei helfen, schwere Erkrankungen zu überwinden. Weiterführende Informationen unter [bms.com/de](https://bms.com/de), [Twitter](#) und [LinkedIn](#).

## Kontakt

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Hans-Joachim Orłowski  
Arnulfstraße 29  
80636 München  
Tel.: +49 151 55026937  
Mail: [hans-joachim.orłowski@bms.com](mailto:hans-joachim.orłowski@bms.com)

## Quellen

- <sup>1</sup> Onkopedia-Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML); Stand: Januar 2021; abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html> (letzter Zugriff: 12. Juli 2021).
- <sup>2</sup> Kompetenznetz AML; Stand: Dezember 2017; abrufbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/> (letzter Zugriff: 12. Juli 2021).
- <sup>3</sup> Döhner H, et al. N Engl J Med 2015;373:1136-1152.
- <sup>4</sup> Short NJ, et al. Lancet 2018;392:593-606.
- <sup>5</sup> Kraywinkel K, Spix C. Onkologe 2017;23:499-503.
- <sup>6</sup> Juliusson G, et al. Blood 2009;113:4179-4187.
- <sup>7</sup> Fey MF, Buske C. Ann Oncol 2013;24:vi138-vi143.
- <sup>8</sup> Hulegårdh E, et al. Am J Hematol 2015;90:208-214.
- <sup>9</sup> Döhner H, et al. Blood 2017;129:424-447.
- <sup>10</sup> Arber DA, et al. Blood 2016;127:2391-2405.
- <sup>11</sup> Wei AH, et al. N Engl J Med 2020;383:2526-2537.
- <sup>12</sup> DiNardo DC, Wei AH. Blood 2020;135(2):85-96.
- <sup>13</sup> Heuser M, et al. Ann Oncol 2020;31(6):697-712.
- <sup>14</sup> Reville PK, Kadia TM. Front Oncol. 2021;2;10:619085, doi:org/10.3389/fonc.2020.619085.
- <sup>15</sup> Fachinformation Onureg®. Stand: Juni 2021. Verfügbar unter: <http://fi.b-ms.de/onureg> (letzter Zugriff: 12. Juli 2021).
- <sup>16</sup> Fachinformation Vidaza®. Stand: Juni 2021. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Vidaza> (letzter Zugriff: 12. Juli 2021).