

# spezial

08/23

## memo

magazine of european medical oncology

August 2023

## AML: SO MANY GUIDELINES – SO FEW GUIDANCES? EFFEKTIV THERAPIEREN INMITTEN VON DEFINITIONEN UND PRÄDIKTIONSMODELLEN

### IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43 (0)1/330 24 15-0, Fax: +43 (0)1/330 24 26, Internet: <http://www.springer.at>, [www.SpringerMedizin.at](http://www.SpringerMedizin.at), Eigentümer und Copyright: © 2023 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Geschäftsführung: Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. Leitung Journale und Redaktionen Medizin: Mag. Birgit Schmidle-Loss. Med. Redaktion: Dr. Judith Moser. Leitung Verkauf Medizin: Robert Seiwald. Corporate Publishing: Claudia Aigner, Susanna Hinterberger. Layout: Katharina Bruckner. Verlagsort: Wien. Herstellungsort: Wien. Erscheinungsort: Wien. Druckerei: F&W Medien, Kienberg, Deutschland.

Mit freundlicher Unterstützung der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH.

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Beilage.

M-AT-OHD-2300020

## AML: So many Guidelines – so few Guidances?

Effektiv therapieren inmitten von Definitionen und Prädiktionsmodellen

**Vor dem Hintergrund neuer Marker und innovativer Therapien befindet sich die Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie (AML) ebenso wie die Risikoeinstufung der betroffenen Patienten in einem stetigen Wandel. Einige Leitlinien wurden publiziert, die im klinischen Alltag hilfreich sind, aber auch für Verwirrung sorgen. Bei einem Symposium am 20. Juni 2023 in Wien diskutierten Experten unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, Wien, aktuelle Klassifikationen sowie therapeutische Empfehlungen und Studiendaten mit einem Fokus auf älteren Hochrisikopatienten.**

### Hochrisikoerkrankung: Vorhersage der Outcomes

Der Begriff der Hochrisiko-AML wird klassischerweise mit einem bestimmten molekularen Profil in Verbindung gebracht. „Dies ist jedoch bei Weitem nicht der einzige Aspekt, der Berücksichtigung finden muss“, erklärte Assoz.-Prof. Dr. Karoline Gleixner, Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien. Patientenbezogene Umstände wie Alter und Komorbiditäten spielen ebenso eine Rolle für das individuelle Risiko wie die Vorgeschichte (z. B. sekundäre AML nach MDS/CMML/MPN, therapieassoziierte AML) und der Verlauf (primär refraktär, Früh- oder Spätrezidiv, Rezidiv nach Stammzelltransplantation).

Eine etablierte Richtlinie im Hinblick auf Diagnose und Management der AML beim Erwachsenen sind die ELN (European LeukemiaNet)-Empfehlungen, die einen Schwerpunkt auf die Kategorisierung des individuellen Risikos legen. Die aktualisierte Version aus 2022 hat gegenüber jener aus 2017 einige Modifikationen auf der Basis rezenter molekularer Erkenntnisse durchlaufen [1, 2]. So wurde etwa die monoallelische *CEBPA*-Mutation in der bZIP-Domäne in die günstige Risikoka-

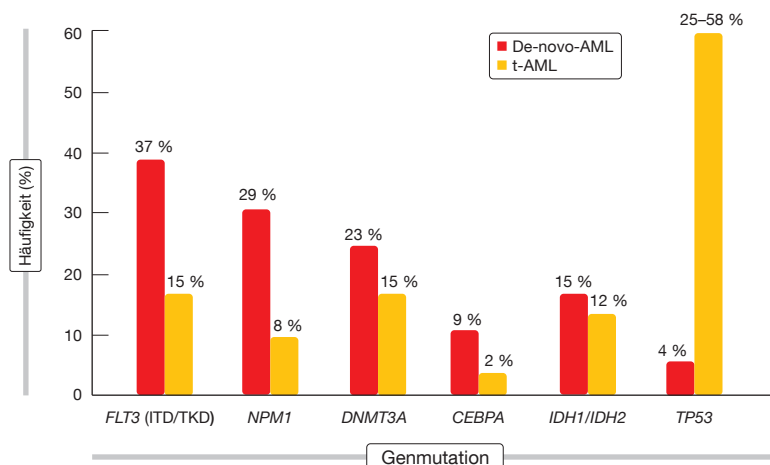
tegorie aufgenommen, die alleinige *FLT3-ITD*-Mutation ohne *NPM*-Mutation rückte von der ungünstigen in die intermediäre Gruppe, und diverse neue Alterationen ergänzen die Liste der mit hohem Risiko assoziierten genetischen Veränderungen.

Die Validierung der aktualisierten Kriterien erfolgte anhand von 1.138 Patienten mit neu diagnostizierter AML, die eine Cytarabin-basierte intensive Induktionstherapie erhielten [3]. „41 % fielen in die Hochrisikokategorie, bei den über 60-Jährigen sogar 52 %“, berichtete Gleixner. Gegenüber der Klassifikation aus 2017 hatten 15 % die Risikogruppe gewechselt, wobei in 12 % die Neueinstufung in eine ungünstigere Kategorie erfolgt war. Ein hohes Risiko korrelierte signifikant mit Merkmalen wie einer niedrigen Leukozytenzahl bei Diagnosestellung und diversen Mutationen (z.B. *RUNX1*, *SRSF2*). Patienten in der günstigen und intermediären Kategorie zeigten signifikant bessere Ergebnisse als die Hochrisikogruppe in Bezug auf die Rate an Komplettremissionen (CR; 73 % und 66 % vs. 45 %) und die Fünfjahres-Gesamtüberlebensrate (54,6 % und 34,2 % vs. 14,8 %). Rezidivfreiheit bestand nach fünf Jahren in 52,4 % und 31,5 % vs. 15,6 %.

### t-AML & *TP53*-mutierte AML

Die therapieassoziierte AML (t-AML) macht 10-20 % aller AML-Fälle aus und manifestiert sich typischerweise vier bis fünf Jahre nach einer Chemotherapie oder Bestrahlung [4]. Das mediane Gesamtüberleben (OS) beträgt 8-10 Monate, nach fünf Jahren leben nur noch 10-20 % der Patienten. „Trotz der ungünstigen Prognose kann und sollte man auch innerhalb der t-AML die ELN-Kriterien anwenden“, betonte Gleixner. Verglichen mit anderen AML-Subtypen findet sich eine relative Häufung ungünstiger Risikoprofile, wenngleich der Unterschied nicht signifikant ist [3].

Innerhalb der genetischen Landschaft der t-AML fällt eine hohe Prävalenz von *TP53*-Mutationen von bis zu 58 % vs. 4 % bei De-novo-AML auf (**Abb. 1**) [4]. Dagegen werden *NPM1*-Mutationen deutlich seltener gefunden (8 % vs. 29 %). Im Kollektiv der t-AML-Patienten mit *NPM1*-Mutation und einem normalen Karyotyp stellten Andersen et al. ein besseres Überleben als in den anderen Gruppen mit t-AML fest, weshalb sie die Einordnung dieses Subtyps als „de novo AML with medical history“ postulierten [5]. Allerdings handelte es sich in der Studie lediglich um eine sehr kleine Patientengruppe.



**Abb. 1:** Häufigkeit somatischer Mutationen bei De-novo-AML und therapieassoziiierter AML

≥ 10 % Myeloische Blasten oder Blasten-Äquivalente im Knochenmark oder Blut

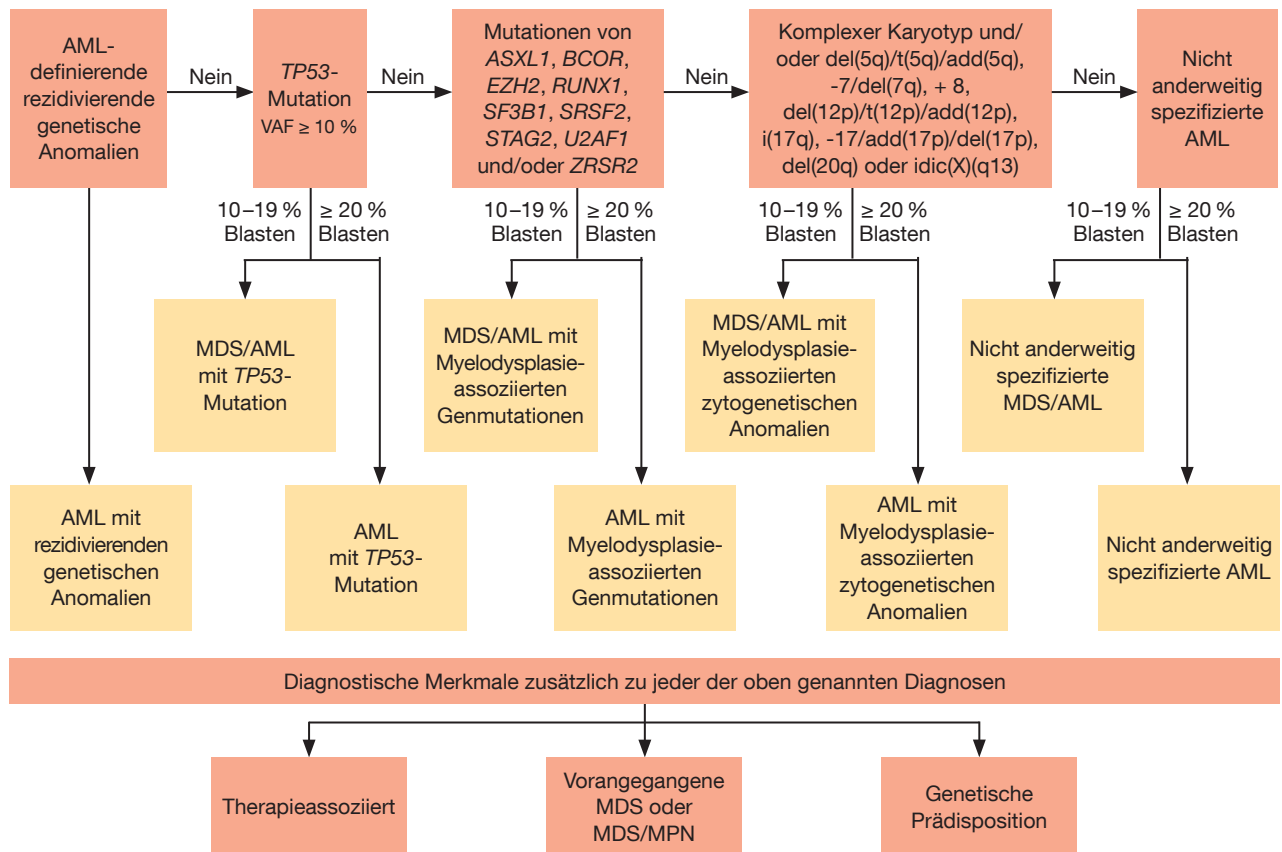


Abb. 2: Klassifikation der AML laut International Consensus Classification

*TP53*-Mutationen liegen in 5-10 % aller De-novo-Erkrankungen vor und bedingen eine sehr ungünstige Prognose mit Einjahres-Überlebensraten < 20 % [6, 7]. Bei AML mit komplexem Karyotyp wird die Prävalenz von *TP53*-Mutationen sogar mit 40-50 % angegeben. „Die Patienten zeigen ein schlechtes Ansprechen auf jede derzeit zugelassene Therapie“, erläuterte Gleixner [8]. Selbst nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) ist die Rezidivrate hoch. „Hier stellt sich die Frage nach neuen Behandlungsoptionen.“

**Tücken aktueller Klassifikationen**

Die Leitlinien in Bezug auf die zytomorphologische Einteilung, Prognose und Therapie der AML haben sich seit der 1976 publizierten FAB-Klassifikation [9] grundlegend gewandelt und an Komplexität zugelegt. Mehrere Versionen gingen der aktuellen, 2022 publizierten WHO-Guideline [10] voraus; parallel

dazu fand die Entwicklung der International Consensus Classification (ICC) statt [11]. Ebenfalls aus 2022 stammt die aktuelle Version der ELN-Empfehlungen [1]. Molekularbiologische Gegebenheiten mit Relevanz für die Prognose stehen im Mittelpunkt des IPSS-M (molecular International Prognostic Scoring System), der primär für Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) entwickelt wurde, jedoch auch bei AML Anwendung finden kann [12]. Schließlich gibt die 2021 aktualisierte MRD-Guideline des ELN Empfehlungen für den Umgang mit dem Marker der messbaren Resterkrankung (measurable residual disease, MRD) [13].

Univ.-Prof. Dr. Michael Pfeilstöcker, 3. Medizinische Abteilung, Hanusch Krankenhaus, Wien, wies auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der WHO- und der ICC-Klassifikation hin [10, 11]. „Beide betonen die genetische Basis der Definitionen.“ Allerdings wurde in der WHO-Klassifikation der Blasten-Cutoff zwischen MDS und AML

mit definierenden genetischen Anomalien (AML-DGA) gestrichen, während der Cutoff für AML-DGA laut ICC bei 10 % liegt; hier fallen Erkrankungen mit einem Blastenanteil von 10-19 % ohne DGA in die neue Kategorie MDS/AML. Die Abgrenzung zwischen MDS und AML nach ICC folgt dem in **Abb. 2** dargestellten Algorithmus [1]. Eine Besonderheit der ICC besteht darin, dass in der WHO-Klassifikation angeführte Entitäten nur als Qualifier (z. B. „therapieassoziiert“) zur Anwendung kommen.

„Der Teufel steckt im Detail“, warnte Pfeilstöcker vor Verwirrung durch Unterschiede zwischen den beiden Klassifikationen. Ein Beispiel ist die MDS mit Fibrose und 15 % Blasten nach WHO [10]. Diese gibt es laut ICC nicht; mögliche Zuordnungen umfassen stattdessen MDS/AML mit MDS-typischer Mutation, MDS/AML mit MDS-Zytogenetik oder MDS/AML NOS [11]. „Falls der Patient jünger ist als 18 Jahre, kommt zusätzlich MDS mit 10-19 % Blasten im Knochenmark in Frage.“

### Guidelines auf dem Prüfstand

Eine Analyse, die WHO 2022 und ICC verglich, kam zu dem Schluss, dass die grundlegenden Konzepte zwischen den beiden Klassifikationen ähnlich sind [14]. Abgesehen von der neuen ICC-Kategorie MDS/AML resultierte nur bei ca. 1 % der Patienten eine Divergenz, was die Zuordnung zu AML oder MDS betraf. „Eine Subgruppe erhielt jedoch aufgrund von Unterschieden in den diagnostischen Kriterien Diagnosen, die nicht vergleichbar sind“, so Pfeilstöcker. Die Studienautoren sprachen keine Präferenz für die eine oder andere Klassifikation aus. Dennoch äußerten sie die Befürchtung, dass die gleichzeitige Nutzung bei Patienten und Ärzten zu Verwirrung führen könnte, weshalb eine vereinheitlichte und allgemein akzeptierte Version innerhalb und außerhalb von klinischen Studien bedeutsam wäre. Pfeilstöcker wies darauf hin, dass die Klassifikationen zu einem guten Teil auf Eminenz und nicht auf Evidenz fußen, da sich die Therapiestandards in den letzten Jahren geändert haben und eine entsprechende Neuevaluierung stattfinden müsste.

Song et al. prüften die prognostische Aussagekraft der Risikostratifizierung laut ELN 2022 im Vergleich zu ELN 2017 unter Real-Life-Bedingungen bei 624 Patienten unter klassischer Induktionstherapie mit oder ohne anschließende HSCT [15]. Insgesamt wurden 134 Patienten reklassifiziert. „ELN 2022 war ELN 2017 hinsichtlich der Risikostratifizierung überlegen“, berichtete Pfeilstöcker. In jeder Risikokategorie resultierte eine signifikante prognostische Aussage in Bezug auf OS und ereignisfreies Überleben (EFS; jeweils  $p < 0,001$ ). Einschränkend hielt der Experte fest, dass auch ELN 2022 Limitationen aufweist. Bei therapienaiven Patienten, die Venetoclax/Azacitidin erhielten, erwies sich die Risikostratifizierung als nicht prädiktiv [16]. Als weiteres Klassifikationsschema kann wie erwähnt auch der für MDS entwickelte IPSS-M Anwendung finden, dabei handelt es sich jedoch um den aktuell komplexesten Score in der Hämatologie [12].

### Instrumente zur Erfassung der Fitness

Nicht einfach gestaltet sich häufig die Antwort auf die Frage, ob im Einzelfall

eine intensive AML-Therapie initiiert werden kann. OÄ Dr. Elisabeth Koller, 3. Medizinische Abteilung, Hanusch Krankenhaus, Wien, verwies auf die Vielzahl an Parametern, die in die Therapieentscheidung hineinspielen. Krankheitsassoziierte Faktoren umfassen den Subtyp der Leukämie, Karyotyp und Genetik; zu den patientenassoziierten Faktoren zählen Alter, Performance-Status und Komorbiditäten. Eine Beurteilung des Zustands des Patienten ist mit verschiedenen Instrumenten wie ECOG, Karnofsky-Index, HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index), Charlson Comorbidity Index oder Ferrara-Index möglich. Für die Einschätzung der körperlichen und kognitiven Funktion stehen Short Physical Performance Battery-Test, Gait-Speed-Test, Sit-to-Stand-Test und Mini-Mental-Status-Test zur Verfügung. „Zudem fallen natürlich Erwartungen und Entscheidungen der Patienten sowie ihre Situation in punkto Unterstützung durch die Familie ins Gewicht“, betonte Koller.

In der Altersgruppe über 60 erweist sich der routinemäßig erhobene HCT-CI als prädiktiv für das Gesamtüberleben [17]. Der Ferrara-Index beinhaltet Kriterien wie Lebensalter über 75 Jahren und schwere kardiale, pulmonale, renale oder hepatische Komorbiditäten; wenn nur ein Kriterium erfüllt ist, gelten die Patienten als nicht ausreichend fit für die konventionelle intensive Chemotherapie [18]. „Auch aktive Infektionen wie Tuberkulose, eine Demenz und ein niedriger Performance-Status können Patienten von einer intensiven The-

rapie ausschließen“, hielt Koller fest. Mittels geriatrischem Assessment lassen sich körperliche und kognitive Einschränkungen sowie Depression erfassen; diese wirkten sich in einer Studie signifikant nachteilig in Bezug auf Toxizitäten der Behandlung sowie das Überleben aus [19].

### Intensive Therapie: Möglichkeiten & Zielsetzungen

Für die Subtypen der AML laut ICC (Abb. 2) stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung [1]. Patienten mit AML-definierenden rezidivierenden genetischen Anomalien sollten wenn möglich eine Standard-Chemotherapie unter Zugabe von Gemtuzumab Ozogamicin oder einem FLT3-Inhibitor bei Vorliegen einer FLT3-Mutation erhalten. Schwieriger gestaltet sich die Entscheidung bei Patienten mit MDS-assoziiertem Karyotyp oder genetischen Veränderungen wie einer TP53-Mutation. Hier kommen neben der Standardtherapie auch die liposomale Formulierung von Daunorubicin und Cytarabin (CPX-351, Vyxeos® Liposomal) sowie Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Behandlung (HMA) bzw. HMA alleine in Frage. Wie Koller betonte, liegen keine Daten aus randomisierten Head-to-Head-Vergleichen vor.

Im Sinne der Entscheidungsfindung erfolgt die Einteilung der Patienten in die Kategorien „gebrechlich“, „vulnerabel“ und „fit“. Während fitte Personen mit hoher Intensität behandelt werden können (intensive Chemotherapie ±

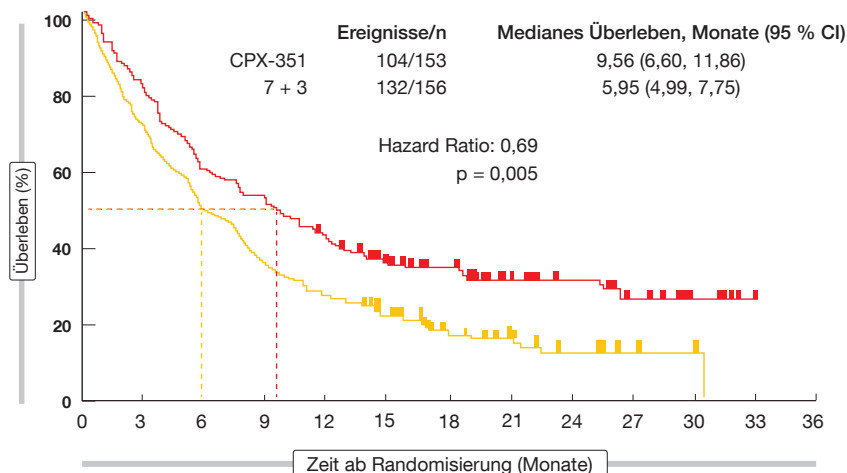


Abb. 3: Gesamtüberlebensvorteil unter CPX-351 vs. konventionelle Chemotherapie mit dem 7+3-Schema bei älteren Patienten

Gemtuzumab Ozogamicin, CPX-351) und die Heilung als Ziel gilt, steht bei den Vulnerablen die Lebensverlängerung im Vordergrund; hier stellt Venetoclax plus HMA die Standardtherapie dar. „Allerdings können auch manche zwischen vulnerabel und fit eingestufte Patienten bei Erreichen einer CR unter Venetoclax plus HMA und Verfügbarkeit eines Spenders durch die HSCT geheilt werden“, so Koller. In der Gruppe der Gebrechlichen wird primär eine Verbesserung der Lebensqualität angestrebt. Bevorzugte Therapien umfassen hier Niedrigdosis-Cytarabin und HMA.

In der AZA-AML-001-Studie erwies sich Azacitidin bei  $\geq 65$ -Jährigen gegenüber einer intensiven Chemotherapie als gleichwertig bezüglich des OS (13,3 vs. 12,2 Monate; HR: 0,85;  $p = 0,5032$ ) [20]. Nach einem Jahr lebten 55,8 % vs. 50,9 % der Patienten. Dagegen führte CPX-351 im Vergleich zu einer intensiven Chemotherapie mit dem 7+3-Schema (Cytarabin plus Daunorubicin) bei 60- bis 75-Jährigen mit Hochrisiko-AML, die auch t-AML beinhaltete, zu einer signifikanten OS-Verlängerung (9,56 vs. 5,95 Monate; HR: 0,69;  $p = 0,005$ ; **Abb. 3**) [21]. Zudem resultierten Verbesserungen im Hinblick auf das EFS (HR: 0,74;  $p = 0,021$ ) und das Erreichen einer CR/CR mit unvollständiger hämatologischer Remission (47,7 % vs. 33,3 %;  $p = 0,016$ ).

Eine Real-World-Analyse evaluierte die Effektivität des 7+3-Schemas verglichen mit Venetoclax plus HMA als Erstlinien-therapie [22]. „Venetoclax plus Azacitidin schnitt hinsichtlich des OS wesentlich schlechter ab als die Chemotherapie, allerdings gab es signifikante Unterschiede im Risikoprofil der Patienten“, berichtete Koller. Die mit Venetoclax/Azacitidin therapierte Gruppe war im Vergleich deutlich älter und wies mehr Risikofaktoren auf. „Eine randomisierte Untersuchung wäre gerade bei Patienten über 60 oder 65 Jahren im Sinne eines echten Vergleichs dieser beiden Therapieverfahren wünschenswert.“

### Stellenwert der Transplantation

Die aktuellen ELN-Empfehlungen legen die Durchführung einer allogenen HSCT bei einem Rezidivrisiko  $> 35$ -40 % nahe [1]. Patienten mit niedrigem Risiko laut ELN sollten in der ersten Komplettemission (CR1) nur dann transplantiert werden, wenn nach der

TABLE 1

#### Komponenten des Transplant-OptimierungsProgramms („TOP“)

+ Geriatrisches Assessment inklusive Polypharmazie-Abklärung
+ Ernährungsstatus inklusive Anthropometrie, Diätologie-Beratung
+ Physikalische Medizin, Testung, Beratung
+ Psychoonkologische Evaluierung (inklusive Caregiver-Situation)
+ Sozialarbeit, Beratung, Planung der Versorgung
+ Bei Bedarf ausgedehnte neuropsychologische Testung

Induktionstherapie keine ausreichende MRD-Clearance eingetreten ist. Dagegen liegt bei jenen mit hohem Risiko sowie beim Großteil mit intermediärem Risiko grundsätzlich eine Indikation zur HSCT vor; dies gilt bei ausreichender Fitness auch für über 60-Jährige. In der höheren Altersgruppe sind Faktoren wie Komorbiditäten und die Unterstützung des Patienten durch sein Umfeld ausschlaggebend. „Bei primär Refraktären stellt die allogene HSCT die einzige kurative Option dar und sollte angestrebt werden“, betonte OÄ Dr. Sigrid Machherndl-Spandl, Interne I, Ordensklinikum Linz Elisabethinen. „Auch bietet die HSCT die beste Chance auf Heilung bei einem Rezidiv nach der initialen Chemotherapie.“

Unbestritten ist der Einfluss des genetischen Subtyps auf die Outcomes selbst nach Transplantation in CR1. In der Analyse von Jentzsch et al. zeigte das Kollektiv mit niedrigem Risiko laut ELN 2022 im Verlauf von fünf Jahren ein signifikant besseres EFS und OS als jenes mit hohem Risiko (jeweils  $p < 0,001$ ) [23]. „Interessanterweise erfuhren innerhalb der Gruppe mit hohem Risiko die Patienten mit isolierten MDS-assoziierten Genmutationen das beste EFS“, so Machherndl-Spandl. Deutlich schlechter führen jene mit *RUNX1*-, *ASXL1*- und *TP53*-Mutation, am schlechtesten die Gruppe mit einem komplexen Karyotyp.

Klinische Faktoren beeinflussen vor allem bei älteren Patienten die Outcomes maßgeblich. Unabhängig von der Genetik setzen etwa Polypharmazie, reduzierter Ernährungszustand und eingeschränkte Beweglichkeit das OS nach HSCT herab [24]. „Eine Risikoevaluierung bei älteren Patienten vor der allogenen HSCT ist daher extrem wichtig“, erklärte Machherndl-Spandl. Die Expertin präsentierte das in Analogie zum Vorgehen der University of Chicago Medicine an der Interne I des Ordensklini-

kums Linz Elisabethinen etablierte Transplant-Optimierungsprogramm („TOP“), in dessen Rahmen über 60-jährige Kandidaten für eine allogene HSCT eingehend abgeklärt werden (**Tab. 1**). Neben der Einschätzung der Transplantabilität erlaubt das Programm die Beurteilung des Bedarfs an adaptiven Interventionen vor dem Eingriff, zu denen etwa körperliches Training oder die Optimierung der Ernährung zählen.

### Outcome-Verbesserung durch HSCT: Studiendaten

Umfassende Evidenz belegt den klinischen Nutzen der allogenen HSCT gegenüber der Chemotherapie-Konsolidierung auch bei älteren Patienten mit intermediärem und hohem Risiko. Eine Phase-III-Studie schloss 60- bis 75-Jährige ein, die bei Erreichen einer CR1 nach intensiver Induktionstherapie und erfolgreicher Spendersuche randomisiert wurden [25]. Machherndl-Spandl: „Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da der primäre Endpunkt des leukämiefreien Überlebens in der transplantierten Gruppe gegenüber dem nicht transplantierten Kollektiv rasch erreicht war.“ Nach 60 Monaten zeigten 28,8 % vs. 8,9 % der Patienten Leukämiefreiheit ( $p = 0,02$ ). Die therapieassoziierte Mortalität war im Prüfarm natürlich höher, andererseits resultierte nach HSCT ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich der Rezidivrate, die sich langfristig bei 30-40 % einpendelte, während sie im Kontrollarm mehr als 90 % erreichte.

Unter Real-Life-Bedingungen wurde die allogene HSCT in CR1 bei 507 Patienten im Alter von 60 bis 70 Jahren evaluiert [26]. Verglichen mit der konventionellen Chemotherapie resultierten signifikante Verbesserungen des rezidivfreien Überlebens (51 % vs. 19 %

nach drei Jahren;  $p < 0,001$ ) sowie des OS (56 % vs. 35 %;  $p < 0,001$ ). Laut Multistate-Modell betrug die Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende Remission fünf Jahre nach der Transplantation bei intermediärem Risiko 21 % und bei hohem Risiko 19 %. „Ohne HSCT beliefen sich die entsprechenden Anteile lediglich auf 8 % bzw. 1 %“, unterstrich Machherndl-Spandl. In der Studie wurde auch offensichtlich, dass die Zuweisungsrate zur allogenen HSCT über die Jahre deutlich zugenommen hat: Zwischen 2007 und 2010 wurden noch 37 % der Patienten nicht vorgestellt, zwischen 2014 und 2017 nur mehr 22 %.

60- bis 75-jährige Patienten mit Hochrisiko-AML oder sekundärer AML erzielten unter CPX-351 in der pivotalen Phase-III-Studie einen OS-Vorteil gegenüber dem 7+3-Regime, wobei das mediane OS nach fünf Jahren 9,33 vs. 5,95 Monate betrug (HR: 0,70) [27]. Nach drei Jahren beliefen sich die Überlebensraten auf 21 % vs. 9 %. Wenn das OS ab der Transplantation erfasst wurde, lagen die Dreijahres-OS-Raten im Bereich von 56 % vs. 23 %. „Dies lässt einen indirekten Schluss auf ein gutes Langzeit-Outcome unter CPX-351 gefolgt von HSCT in dieser Hochrisikopopulation zu“, so Machherndl-Spandl.

Eindeutig positive Ergebnisse erbrachte auch eine retrospektive Single-Center-Untersuchung an 119 Patienten im Alter von  $\geq 60$  Jahren, die mit Venetoclax/Azacitidin behandelt wurden [28]. 21 erhielten eine HSCT, während weitere 31 den Eingriff verschoben, obwohl sie dafür geeignet waren. In der tatsächlich transplantierten Gruppe übertraf das OS jenes aller anderen Patienten bei Weitem.

### MRD-Testung bei AML

Die Erfassung der MRD dient der Kontrolle des Therapieansprechens sowie

der Früherkennung von Rezidiven. Bei AML etablierte Verfahren sind die Durchflusszytometrie mittels FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorting) und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR; **Tab. 2**). „Gemäß den ELN-Empfehlungen sollte die MRD-Erfassung bei AML nur dann zum Einsatz kommen, wenn das Ergebnis therapeutische Konsequenzen hat“, unterstrich Priv.-Doz. Dr. Otto Zach, Labor für Molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern [13]. Die Testung mittels Next-Generation Sequencing (NGS) wird derzeit nicht als Standard-Untersuchung für die klinische Routine empfohlen. „NGS sollte nur im Rahmen von Studien oder parallel zu etablierten Methoden Verwendung finden.“

Für die Durchflusszytometrie legen die ELN-Empfehlungen die Antikörper CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7 und HLA-DR als Marker nahe. Das „First-Pull“-Knochenmark sollte innerhalb von drei Tagen unverdünnt verarbeitet werden. „Ein MRD-negatives Ergebnis liegt vor, wenn  $> 500.000$  CD45+ Zellen gemessen wurden“, erklärte Zach. Im Zusammenhang mit der PCR gelangen dagegen als Marker Fusionstranskripte und die *NPM1*-Mutation zur Anwendung, und für das Sampling werden 5 ml „First-Pull“-Knochenmark empfohlen. Die Feststellung einer MRD-Negativität setzt die Messung von  $> 10.000$  Kopien des Kontrollgens voraus.

### Intervalle, Definitionen & klinische Entscheidungen

Die Intervalle in Bezug auf die MRD-Testung richten sich im Wesentlichen nach dem Leukämie-Subtyp [13]. Bei *NPM1*-mutierter AML wird die Testung im peripheren Blut nach zwei Chemotherapiezyklen sowie aus dem Kno-

chenmark am Ende der Konsolidierung und anschließend alle drei Monate für zwei Jahre empfohlen. Eine ähnliche Empfehlung gilt für die Core-Binding-Factor-Leukämie. Bei der akuten Promyelozyten-Leukämie (APL) stellt die PCR-Negativität im Knochenmark nach Konsolidierung laut ELN den Endpunkt dar, weshalb bei niedrigem Risiko das Monitoring nach Erreichen dieses Endpunkts entfallen kann. In der Praxis fällt es schwer, gänzlich auf die Überwachung zu verzichten, wie Zach hervorhob. Bei Hochrisiko-APL sollen MRD-Messungen aus dem Knochenmark nach Konsolidierung alle drei Monate für zwei Jahre oder aus dem Blut alle 4-6 Wochen erfolgen. Nach der Zweijahresmarke existieren keine Vorgaben mehr; hier gibt das individuelle Risiko den Ausschlag.

Vonseiten des ELN wurden MRD-Positivität und -Negativität neu definiert. Ein MRD-positiver Befund laut FACS liegt demnach im Fall von  $\geq 0,1$  % CD45+ Zellen mit dem Target-Immunphänotyp vor, laut quantitativer PCR (qPCR) muss die Ct-Zahl bei mindestens zwei von drei Ansätzen  $< 40$  betragen. Eine Low-level-MRD entspricht bei qPCR einer Expression  $< 2$  % im Vergleich zum Housekeeping-Gen. Als MRD-Rezidiv ist entweder ein Wechsel von einem negativen auf einen positiven Befund unabhängig von der Methode (Bestätigung  $< 4$  Wochen aus dem Knochenmark) oder ein bestätigter qPCR-Anstieg um  $\geq 1$  log bei Low-level-MRD definiert. Zach: „Wenn zwischen FACS und qPCR Abweichungen auftreten, gilt das positive Ergebnis eines Verfahrens bereits als Hinweis auf ein gesteigertes Rezidivrisiko.“

Die klinischen Empfehlungen laut ELN in Abhängigkeit von den MRD-Ergebnissen sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Zach nahm Bezug auf die AML-

TABLE 2 MRD-Messung bei AML: Unterschiede zwischen den Labormethoden				
Methode	Marker	Sensitivität	Vorteile	Nachteile
FACS	Leukämie-assoziiertes Immunphänotyp (LAIP) Different from Normal (DfN)	$10^{-2}$ - $10^{-3}$	Breite Verfügbarkeit Schnell Breite Abdeckung der Patienten	Geringe Sensitivität Nur partielle Standardisierung
	Fusionstranskripte <i>NPM1</i>	$10^{-5}$ - $10^{-6}$	Breite Verfügbarkeit Höchste Sensitivität	Fehlende Standardisierung Instabiles Target (RNA) Partielle Abdeckung der Patienten
PCR	Chimärismus	$10^{-3}$ - $10^{-4}$	Breite Verfügbarkeit	Fehlende Standardisierung Nur nach allogener HSCT einsetzbar Marker nicht spezifisch für malignen Zellklon

TABLE 3

**Empfehlungen für das therapeutische Vorgehen in Abhängigkeit von MRD-Befund und Risiko**

MRD-Befund/Risiko laut ELN	Empfehlung
FACS-MRD-Positivität nach 2 Chemotherapiezyklen, nach Konsolidierung, vor und/oder nach HSCT	Individualisierte Therapie und/oder Konditionierung, bevorzugt im Rahmen klinischer Studien
<i>NPM1</i> -Mutationen $\geq 2\%$ im Knochenmark	
Reduktion von <i>NPM1</i> -Mutationen oder CBF-Fusionen $< 3-4$ log nach Konsolidierung	
MRD-Rezidiv	
Bestätigtes MRD-Rezidiv bei APL	Vorgehen wie beim klinischen Rezidiv
<i>NPM1</i> -Mutation oder CBF-Fusion bei stabiler Low-level-MRD	Keine Änderung des Therapieplans
Stabiles oder abnehmendes <i>PML-RARA</i> -Fusionsgen während APL-Therapie	
MRD-Positivität vor Transplantation	Keine Kontraindikation gegen die Transplantation
Intermediäres Risiko laut ELN, FACS negativ nach 2 Chemotherapiezyklen	Konsolidierung oder autologe HSCT statt allogener HSCT möglich
Ungünstiges Risiko laut ELN	Allogene HSCT unabhängig vom MRD-Status
MRD-Positivität/Rezidiv im Follow-up	Salvage-Therapie $\pm$ allogene HSCT

APL, Akute Promyelozytenleukämie; CBF, Core Binding Factor

Leitlinie des Tumorzentrums Oberösterreich. „Diese sieht vor, dass das Ansprechen nach zwei Zyklen sowie bei Therapieende aus Blut und Knochenmark bewertet wird.“ Danach erfolgen zwei Jahre lang dreimonatliche MRD-Messungen aus Blut und Knochenmark. „Bei Patienten mit Low-level-MRD verkürzen wir die Intervalle in den ersten drei Monaten auf vierwöchentlich, um die Dynamik beurteilen zu können.“

**Im Graubereich zwischen Evidenz und Eminenz**

Zu den vielschichtigen Aspekten rund um Guidelines/Algorithmen im Spannungsfeld von Evidenz, Eminenz und Experience nahm Univ.-Prof. Dr. Klaus Geissler, 5. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien, Stellung. Eine wichtige Rolle spielen rechtliche Grundlagen, die etwa im Ärztegesetz festgeschrieben sind. Demnach hat ein Arzt die Verpflichtung, das Wohl der Kranken und den Schutz der Gesunden nach Maßgabe der ärztlichen Wissenschaft und Erfahrung zu wahren. „Hier sind die Begriffe der Evidenz und Experience gesetzlich verankert“, konstatierte Geissler.

Wissenschaftliche Evidenz wird bekanntermaßen anhand der Beschaffenheit der Studien in Kategorien eingeteilt. Zusätzlich hat die ESMO die Magnitude of Clinical Benefit Scale erstellt, die eine

Einschätzung des tatsächlichen Nutzens einer Therapie erlauben soll [29]. Als wissenschaftliche Qualitätskriterien postulierte Geissler die tatsächliche Belegbarkeit von Daten (Vollpublikation oder andere zuverlässige Quellen mit genauer Definition von Begriffen sowie Zitaten), die Reproduzierbarkeit in anderen Studien und die Objektivierbarkeit durch andere Personen (Beobachterunabhängigkeit). Zudem sollten die Ergebnisse begründbar sein und eine neue Erkenntnis transportieren, die klinisch relevant ist.

Der Aspekt der Eminenz (lat. *eminentia* = das Hervorragende) wird in Gesetzespässagen sichtbar, in denen dem Primarius ein dienstliches und fachliches

Weisungsrecht gegenüber den an seiner Abteilung tätigen Ärzten zugeordnet wird. Zu den gewünschten Eigenschaften von Personen, die Eminenz repräsentieren, zählen Glaubwürdigkeit, Kompetenz und Vertrauenswürdigkeit, wie Geissler hervorhob. „Arbeitsteiliges Handeln ist nur auf Basis des Vertrauensgrundsatzes möglich.“ Aus wissenschaftlicher Sicht kommt der Eminenz allerdings nur ein niedriger Stellenwert zu.

**Experience und Werthaltung**

Der Begriff der Erfahrung betont im Unterschied zu anderen Formen des Wissens, dass Kenntnisse und Verhaltensweisen durch unmittelbares, per-

**FACT-BOX**

- Für die Klassifikation der AML und die Prognoseeinschätzung stehen aktuell zwei Leitlinien (ELN/ICC 2022, WHO 2022) zur Verfügung. Im Wesentlichen weisen sie ähnliche Basiskonzepte auf, Unterschiede finden sich jedoch im Detail und müssen Berücksichtigung finden.
- In die Einstufung einer AML als Hochrisikoerkrankung sollten neben dem genetischen Setup auch andere Aspekte wie die Vorgeschichte und Patientencharakteristika einbezogen werden.
- Speziell ab dem Lebensalter von 60 Jahren spielen krankheits- und patientenassoziierte Faktoren eine Rolle in der Beurteilung der Eignung eines Patienten für eine intensive Therapie. Ein geriatrisches Assessment empfiehlt sich vor der Indikationsstellung zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, da körperliche und kognitive Einschränkungen die Outcomes negativ beeinflussen können.
- Ein Monitoring des Ansprechens auf die Therapie mittels regelmäßiger MRD-Testungen ist mittels Durchflusszytometrie oder PCR über mindestens zwei Jahre möglich, sollte aber nur durchgeführt werden, wenn die Ergebnisse therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

sönliches Erleben zustande gekommen sind. Künstliches Generieren von Wissen aus Erfahrung gelingt mittels maschinellem Lernen, wobei ein System aus Beispielen lernt und diese verallgemeinern kann. „Es werden Muster und Gesetzmäßigkeiten in den Lerndaten erkannt“, so Geissler.

Studienevidenz und Erfahrung fließen in das hämato-onkologische Entscheidungsmodell ein, das auf der Integration einer Fülle von Informationen zum Patienten, dem Tumor und der Therapie basiert. Gleichzeitig treffen laut dem Illness-Disease-Modell von Levenstein et al. in der Arzt-Patient-Interaktion zwei Systeme mit unterschied-

licher Agenda aufeinander. Während der Arzt die Krankheit im Sinne der Pathophysiologie/Medizin (Disease) kennt, steht aufseiten des Patienten die erlebte bzw. gefühlte Erkrankung (Illness) begleitet von Befürchtungen und dem beobachteten Effekt auf das tägliche Leben. Geissler: „In der Interaktion soll jeder die Information erhalten, die für ihn relevant ist.“

Bei der Integration dieser Bezugssysteme spielt die Werthaltung eine große Rolle. Geissler: „Unser Leitbild sind die vier ‚I‘, d.h. Interesse, Innovation, Interdisziplinarität und Individualität.“ Interesse bezeichnete der Experte als wichtigste Triebfeder des ärztlichen und

pflegerischen Berufes. Innovation bildet die Grundlage für kontinuierliche Verbesserungen der diagnostischen und therapeutischen Optionen. Für die Betreuungsqualität besitzt die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen medizinischen Fachdisziplinen sowie anderen Berufsgruppen entscheidende Bedeutung. Keinen leichten Stand hat die Individualität des Patienten in der hochtechnisierten und zunehmend bürokratisierten Welt der modernen Medizin. Dieser Entwicklung sollte eine entsprechende Haltung entgegengesetzt werden, wie Geissler betonte: „Der Patient ist ein Mensch mit Befinden, dessen individuelle Würde wir achten.“ ■

## LITERATUR

- 1 Döhner H et al. (2022) Blood; 140(12): 1345-1377
- 2 Döhner H et al. (2017) Blood; 129(4): 424-447
- 3 Rausch C et al. (2023) Leukemia; 37(6): 1234-1244
- 4 Kotsiafti A et al. (2023) Cancers (Basel); 15(6): 1658
- 5 Andersen MT et al. (2008) Leukemia; 22(5): 951-955
- 6 Terada K et al. (2018) Ann Hematol; 97(1): 51-61
- 7 Bowen D et al. (2009) Leukemia; 23(1): 203-206
- 8 Jamy O et al. (2023) Bone Marrow Transplant; 58(7): 823-825
- 9 Bennett JM et al. (1976) Br J Haematol; 33(4): 451-458
- 10 Khoury JD et al. (2022) Leukemia; 36(7): 1703-1719
- 11 Arber DA et al. (2022) Blood; 140(11): 1200-1228
- 12 Bernard E et al. (2022) NEJM Evid; doi: 10.1056/EVIDo2200008
- 13 Heuser M et al. (2021) Blood; 138(26): 2753-2767
- 14 Huber S et al. (2022) Blood; 140 (Supplement 1): 555-556
- 15 Song GY et al. (2022) ASH, abstract 424
- 16 Döhner H et al. (2022) ASH, abstract 602
- 17 Giles FJ et al. (2007) Br J Haematol; 136(4): 624-627
- 18 Ferrara F et al. (2013) Leukemia; 27(5): 997-999
- 19 Min GJ et al. (2022) Blood; 139(11): 1646-1658
- 20 Dombret H et al. (2015) Blood; 126(3): 291-299
- 21 Lancet JE et al. (2016) J Clin Oncol; 34(suppl): 7000
- 22 Matthews A et al. (2022) Blood; 140 (Supplement 1): 1022-1024
- 23 Jentsch M et al. (2022) Blood Cancer J; 12(12): 170
- 24 Kennedy VE, Olin RL (2021) Lancet Haematol; 8(11): e853-861
- 25 Niederwieser D et al. ASH 2022, abstract 732
- 26 Devillier R et al. (2022) Blood Adv; 6(6): 1804-1812
- 27 Lancet JE et al. (2021), Lancet Haematol; 8(7): e481-491
- 28 Pollyea DA et al. (2022) Bone Marrow Transpl; 57(2): 160-166
- 29 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-evaluation-forms>, aufgerufen am 17. 7. 2023

## FACHKURZINFORMATION

### Vyxeos® liposomal 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**Wirkstoffe:** Daunorubicin und Cytarabin. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 2,2 mg/ml Daunorubicin und 5 mg/ml Cytarabin, im Molverhältnis 1:5 in fester Kombination in Liposomen verkapselt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Colfoscerilstearat; 1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phospho(3)-sn-glycerol; Cholesterol; Kupfer(II)-D-gluconat; Trolamin (zur pH Einstellung); Sucrose. **Anwendungsgebiete:** Vyxeos® liposomal ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapieassoziiertes akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML/MRC). **Gegenanzeigen:** Schwere Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile in der Vorgeschichte. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektion, febrile Neutropenie, Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag), Schlafstörungen, Angstgefühl, Delir, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Sehverschlechterung, Kardiotoxizität, Arrhythmie (beinhaltet Vorhofflimmern, Bradykardie, Tachykardie), Brustkorbschmerz, Blutung, Hypotonie, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Pleuraerguss, Übelkeit, Diarrhö/Kolitis, Mukositis, Obstipation, Abdominalschmerz, Appetit vermindert, Erbrechen, Pruritus, Hyperhidrosis, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Niereninsuffizienz, Ödem, Ermüdung, Schüttelfrost, Fieber, Hautrötung, niedrige Körpertemperatur. Häufig: Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Tumorlyse-Syndrom, Dyspepsie, nächtliche Schweißausbrüche, Alopezie. Gelegentlich: palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Zytotoxisch. Siehe Fachinformation für weitere Informationen. **Verkaufsbegrenzung:** Deutschland: Verschreibungspflichtig. Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antineoplastische Mittel, Kombinationen von antineoplastischen Mitteln, **ATC-Code:** L01XY01. **Weitere Angaben:** Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). **Pharmazeutischer Unternehmer (Inhaber der Zulassung):** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin, D04 E5W7, Irland. **Stand der Information:** März 2022.